



**VILNIAUS UNIVERSITETO
MEDICINOS FAKULTETO TARYBA**

NUTARIMAS

**DĖL MOKOMOSIOS KNYGOS „ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR
GYDYMO REKOMENDACIJOS“ PATVIRTINIMO**

Atsižvelgdama į Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos 2024-03-18 posėdžio protokolą Nr. (1.3) 150000-KP-29 bei teigiamas recenzenčių Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikos doc. dr. Rūtos Gancevičienės ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinikos doc. dr. Editos Gasiūnienės rekomendacijas, Medicinos fakulteto taryba

n u t a r i a pritarti mokomosios knygos „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (autoriai – Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos darbuotojos prof. dr. Laura Malinauskienė bei doc. dr. Anželika Chomičienė ir kitų institucijų kolegos, viso 8 autoriai) leidybai.

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Klinikinės medicinos institutas

Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Imunologijos ir alergologijos klinika

Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija

Lietuvos dermatovenerologų draugija

ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Mokomoji knyga

Vilnius

2024

Vilniaus universitetas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Lietuvos dermatovenerologų draugija
Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija

Prof. dr. Laura Malinauskienė, gyd. Inga Kisielienė, gyd. Tadas Raudonis, doc. dr. Anželika Chomičienė, doc. dr. Jūratė Grigaitienė, doc. dr. Vesta Kučinskienė, prof. dr. Brigita Gradauskienė, doc. dr. Jūratė Staikūnienė-Kozonis, prof. dr. Matilda Bylaitė-Bučinskienė

ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Mokomoji knyga

Vilnius

2024

3

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba

(2024 m. mėnuo diena, protokolas Nr.)

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos valdyba

(2024 m. mėnuo diena, protokolas Nr.)

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Lietuvos dermatovenerologijos draugijos valdyba

(2024 m. mėnuo diena, protokolas Nr.)

Recenzantai:

Doc. Edita Gasiūnienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinika;
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

Doc. Rūta Gancevičienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Rekomendacijas parengė:

Laura Malinauskienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Inga Kisielienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centras)

Tadas Raudonis (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Dermatovenerologijos centras)

Anželika Chomičienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Jūratė Grigaitienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Dermatovenerologijos centras)

Vesta Kučinskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Odos ir venerinių ligų klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos)

Brigita Gradauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos)

Jūratė Staikūnienė-Kozonis (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos)

Matilda Bylaitė-Bučinskienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika)

Mokomoji knyga skiriama visų specialybių gydytojams, medicinos aukštųjų mokyklų studentams ir rezidentams

ISBN XXXXX

© Laura Malinauskienė, Inga Kiselienė, Tadas Raudonis, Anželika Chomičienė, Jūratė Grigaitienė, Vesta Kučinskienė, Brigita Gradauskienė, Jūratė Staikūnienė-Kozonis, Matilda Bylaitė-Bučinskienė

© Vilniaus universitetas, 2024

TURINYS

ĮVADAS

Apibrėžimas

Paplitimas

Etiopatogeneze

Klasifikacija

DIAGNOSTIKA

LIGOS SUNKUMO VERTINIMAS

GYDYMO TAKTIKA

VIETINIS GYDYMAS

Maudymas

Emolientai

Drėgni tvarsčiai

Vietiniai vaistai nuo uždegimo

Gliukokortikosteroidai

Kalcineurino inhibitoriai

FOTOTERAPIJA

SISTEMINIS GYDYMAS

Sisteminiai gliukokortikosteroidai

Ciklosporinas

Azatioprinas

Metotreksatas

Mikofenolato mofetilis

Biologinė terapija

Jano kinazių inhibitoriai

KITI GYDYMO BŪDAI

Antibakterinis gydymas

Antimikrobinė tekstilė

Antivirusinis gydymas

Priešgrybinis gydymas

Antihistamininiai vaistai

Alitretinoinas

Alergenų specifinė imunoterapija

Psichologinė pagalba

Mokymo programos

PRIEDAI

LITERATŪRA

SANTRUMPOS

AD – atopinis dermatitas

AKS – arterinis kraujo spaudimas

AMP – antimikrobinis peptidas

AZA – azatioprinas

DGKI– dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas (angl. *Dermatology Life Quality Index*)

EASI – egzemos ploto ir sunkumo indeksas

FLG – filagrinas

GKK – gliukokortikosteroidai

HE – herpetinė egzema (lot. *eczema herpeticum*)

KI – kalcineurino inhibitoriai

MED – minimali eriteminė dozė

MTX – metotreksatas

MMF – mikofenolato mofetilis

NDF – natūralus drėkinamasis faktorius

IgE – imunoglobulinas E

IL – interleukinas

IFN- γ – gama interferonas

JAK – Jano kinazės

LR SAM – Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija

PUVA – gydymas psoralenu ir UVA spinduliais, fotochemoterapija

SCORAD – atopinio dermatito sunkumo vertinimo indeksas (angl. *Scoring of Atopic Dermatitis*)

TEVN – transepiderminio vandens netekimas

Th – efektorinės T ląstelės pagalbininkės

TLK-10-AM – Pasaulio sveikatos organizacijos Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, dešimtas leidimas, Australijos modifikacija

TPMT – Tiopurino metiltransferazė

UVA – ultravioletiniai A spektro spinduliai

UVB – ultravioletiniai B spektro spinduliai

ĮVADAS

Atopinis dermatitas (AD) – lėtinė uždegiminė odos liga, ja serga kūdikiai, vaikai ir suaugusieji; liga daro neigiamą poveikį socialiniam gyvenimui, turi įtakos psichinei sveikatai, sutrikdo ne tik ligonio, bet ir jo šeimos narių gyvenimo kokybę. Per pastaruosius keletą metų atsirado naujų šios ligos gydymo vaistų, kurių veiksmingumas ir saugumas patvirtintas klinikiniais tyrimais (1–5), išleistos naujos Europos dermatologų ir alergologų atopinio dermatito gydymo rekomendacijos (1, 6). Paskutiniai leidiniai lietuvių kalba, skirti atopinio dermatito diagnostikai ir gydymui, buvo publikuoti daugiau kaip prieš ketverius metus: 2003 m. išleista metodinė mokomoji knyga „Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas“, o 2014 m. parengtas ir išleistas Lietuvos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo protokolas, 2019 m. išleista metodinė mokomoji knyga „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (7–9). Kai kurie nauji vaistai jau registruoti ir Lietuvoje, todėl nuspręsta išleisti papildytas ir pritaikytas Lietuvai atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, jose apibendrinti vietinio, sisteminio gydymo ir fototerapijos ypatumus.

Rekomendacijos parengtos vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 17 d. įsakymu Nr. V-395 „Dėl diagnostikos ir gydymo metodikos tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“. Į jas įtraukti Lietuvoje registruoti atopinio dermatito vietinio ir sisteminio poveikio vaistai bei gydymas ultravioletiniais spinduliais (sin. UV spinduliuotė, fototerapija), nurodomas rekomendacijų klasės ir veiksmingumo pagrindumas (žr. 1a, 1b, 2 lenteles). Pateiktos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos yra apibrėžtos Lietuvoje nustatytų norminių aktų ir pagrįstos Europos dermatologų bei alergologų ir klinikinių imunologų 2014–2022 m. sutarimais ir rekomendacijomis (1–3, 6).

1a lentelė. Rekomendacijų klasės (pagal LR SAM)

I klasė	įrodymais pagrįsta ir (ar) bendru ekspertų sutarimu pripažinta, kad procedūra / gydymas yra naudingas ir veiksmingas.
IIa klasė	įrodymai ir (ar) nuomonės apie procedūros / gydymo naudą / veiksmingumą prieštaringi, tačiau daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra naudingas / veiksmingas.
IIb klasė	įrodymai ir (ar) nuomonės apie procedūros / gydymo naudą / veiksmingumą prieštaringi, tačiau daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra nenaudingas / neveiksmingas.
III klasė	įrodymais pagrįsta ir (ar) bendru ekspertų sutarimu pripažinta, kad gydymas nenaudingas / neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas.

1b lentelė. Rekomendacijų klasės (pagal Europos sutarimą dėl AD gydymo rekomendacijų) (1)

1a klasė	Duomenys pagrįsti kokybiškų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalize
----------	--

1b klasė	Kokybiškų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų analizė
2a klasė	Sisteminė kohortinių studijų analizė
2b klasė	Pavienių kohortinių studijų ir ribotos (abejotinos) kokybės atsitiktinių imčių klinikinių studijų analizė
3a klasė	Sisteminė atvejo kontrolės studijų analizė
3b klasė	Pavienės atvejo kontrolės studijos
4 klasė	Klinikiniai atvejai, atvejų kohortiniai tyrimai ar ribotos (abejotinos) kokybės kohortinės studijos
Rekomendacijos klasifikuojamos atsižvelgiant į įrodymų lygį (2 lentelė)	

2 lentelė. Įrodymų lygis

Įrodymų lygis	Įrodymų klasės pagal Europos sutarimą dėl AD gydymo rekomendacijų	Įrodymų klasės pagal LR SAM
A	1a, 1b	duomenys, pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metaanalizėmis
B	2a, 2b, 3a, 3b	duomenys, pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu
C	4	ekspertų sutarimas ir (ar) nedideli tyrimai
D	Ekspertų nuomonė	

Apibrėžimas

Atopinis dermatitas (AD; sinonimai: atopinė egzema, neurodermitas, neurodermatitas) yra lėtinė, recidyvinė, uždegiminė odos liga, kuriai būdingas odos sausumas, niežėjimas, paraudimas ir dirginimas. Istoriskai atopija apibrėžiama kaip genetinis polinkis gaminti IgE klasės antikūnus į įvairius aplinkos veiksnius. Remiantis dabartiniais imunologiniais tyrimais tapo aišku, kad atopijos terminas labiau simptominis, neperteikia šiuolaikinio patofiziologijos supratimo.

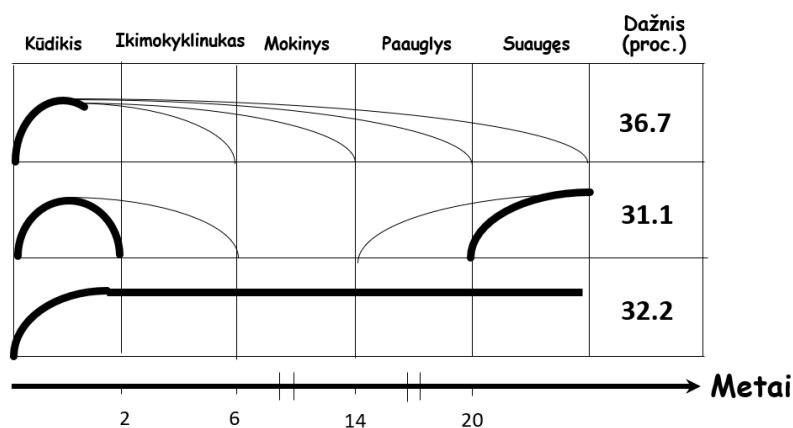
Atopiniu dermatitu dažnai serga asmenys, kurių šeimoje yra sergančiųjų kitomis su atopija siejamomis ligomis: alergine bronchine astma ir (ar) rinokonjuktyvitu, eozinofiliniu ezofagitu. Liga dažniausiai prasideda pirmaisiais gyvenimo metais, tačiau jos pradžia galima bet kuriame amžiuje (1, 4, 5, 7, 10–12).

Paplitimas

Atopinis dermatitas yra viena iš dažniausių neužkrečiamųjų odos ligų. Daugelyje pasaulio šalių vaikų sergamumas AD siekia 5–20 proc. ir 2–8 proc. suaugusiųjų populiacijos (1).

Dažniausiai pirmieji AD simptomai pasireiškia vaikystėje (apie 60 proc. iki vienerių metų amžiaus, 90 proc. iki 5 metų), tačiau trečdaliui suaugusiųjų, sergančių AD, pirmieji ligos simptomai atsiranda vyresniame nei 18 metų amžiuje (1). Daugumai sergančiųjų simptomai išnyksta pasiekus pilnametystę (70–90 proc. iki 10 metų), nors ateityje liga gali atsinaujinti (1 pav.). Kitiems 10–30 proc. sergančiųjų liga trunka visą gyvenimą (11, 13). Paskutiniais dešimtmečiais matomas sergamumo AD didėjimas, ypač ekonomiškai geriau išsivysčiusiose šalyse (14). Lietuvos higienos instituto Sveikatos informacijos centro ir Privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos SVEIDRA duomenimis, 2022 metais Lietuvoje žmonių, sergančių atopiniu dermatitu (L20), buvo 27 518, ir šis skaičius nereikšmingai keitėsi per paskutinius trejus metus (stat.hi.lt).

1 pav. Atopinio dermatito dažnis skirtingais amžiaus tarpsniais (pagal Kissling S, Wüthrich B, Hautarzt 1993; 44:569–73).



Etiopatogene�ė

Atopinis dermatitas – lėtinė uždegiminė odos liga, kuri vystosi dėl genų, aplinkos poveikio, odos barjerinės funkcijos sutrikimo ir imuninės sistemos disreguliacijos (15, 16).

Skiriamos dvi AD patogenezės hipotezės. Pagal vieną iš jų (angl. *outside-in*) aiškinama, kad nepakankama odos barjerinė funkcija ir keratinocitų diferenciacijos sutrikimai lemia didesnę aplinkoje esančių antigenų patekimą gilyn į odą, imuninės sistemos aktyvumą ir įsijautrinimą alergenams (sensibilizaciją). Kita hipotezė (angl. *inside-out*) – aktyvinti Th2 limfocitai sukelia lėtinį odos uždegimą (16).

AD turi ne vieną mechanizmą, jie kiek skiriasi tarp pacientų, tačiau fenotipinė išraiška (klinika) labai panaši. AD vystosi dėl odos barjero pokyčių, tam tikrų aplinkos veiksnių, genų ir imuninės sistemos ypatumų. Kiekvienas iš šių veiksnių vienam pacientui gali vyrauti labiau nei kitam.

Neabejotina kertinė problema AD metu – sutrikusi odos barjerinė funkcija. Odos barjerą sudaro fizinis, cheminis ir imuninis barjerai bei mikrobiota.

Genetika

Dėl molekulinės genetikos pažangos dabar identifikuota daugiau kaip 62 genai ir 5 tarpgeniniai regionai, turintys ryšį su AD atsiradimu (16–18). Kai kurie iš šių genų atsakingi už odos barjerinės funkcijos palaikymą ir keratinocitų diferenciaciją, pavyzdžiui, filagrinas, epidermio diferenciacijos kompleksas (angl. *epidermal differentiation complex*, EDC), lorikrinas (angl. *loricrin*, LOR), involukrinas (angl. *involucrin*, IVL), SPINK-5 (angl. *serine protease inhibitor Kazal-type 5*), kiti – už įgyto (IL-4, IL-4RA, IL-13, IL-31, užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP)), ir įgimto imuninio atsako reakcijas (NOD1, NOD2, TLR2, CD14 ir DEFB1) (16).

Plačiausiai aprašytos filagrino geno mutacijos, kurių rasta 10–50 proc. pacientų, sergančių AD (16). FLG susijęs su AD sunkumu – apie 50 proc. sergančiųjų sunkiu AD randama filagrino geno mutacija (15).

Įdomu, kad kai kurie nustatyti genų variantai dalyvauja ir psoriazės patogenezėje. Bendrai sutariama, kad AD nėra monogeninė liga. Ją sukelia kelių genų pakitimų derinys, o kai kurių genų mutacijų randama ir sergant bronchine astma (pvz., ADAM33 arba ORMDL3).

Odos barjerinės funkcijos sutrikimai

Sergant AD, nustatoma odos struktūros ir funkcijos pokyčių. Odos barjerinė funkcija sutrinka dėl sumažėjusio keramidų ir laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekio, proteolitinių fermentų (angl. *stratum corneum chymotryptic enzyme*, SCCE; angl. *stratum corneum tryptic enzyme*, SCTE) balanso sutrikimų – dėl to pagreitėja raginio sluoksnio lupimasis (16). Filagrino geno mutacijos lemia filagrino sintezės pokyčius. Dėl sutrikusios filagrino sintezės ir mažesnio jo skilimo produktų kiekio sumažėja natūralaus drėkinamojo faktoriaus (NDF, angl. *Natural Moisturising Factor*, NMF) lygis, didėja odos pH ir netenkama transepiderminio vandens (TEVN) (16, 17, 19). Visi šie veiksniai lemia odos plonėjimą, sausėjimą, didesnę pralaidumą aplinkoje esantiems dirgikliams ir alergenams bei skatina uždegimą (16).

2 lentelė. Galimi genetiniai veiksniai, dalyvaujantys AD patogenezėje (20)

*Odos
barjerai*

<i>Imuninė sistema</i>	Epidermio diferenciacijos kompleksas	<i>FLG, FLG2, HRNR, LCE2C, LCE4A, LCE5A, RPTN, S100A3, S100A7, S100A8, S100A16, SPRR3, SPRR4, TCHH, TCHHL1, CLDN1, Tmem79 / matinis, LELP1</i>
	SP ir SP slopinimas	<i>SERPINB7, KLK7</i>
	Desmosominis komponentas	<i>DSC1</i>
	Epigenetika	<i>KIF3A metilinimas, PPARδ reguliavimas, EMSY reguliavimas</i>
	Igimtas imunitetas	<i>TLR2, TLR4, TLR9, NOD1, NOD2, DEFβ1, IFNγ, IFNγR, IRF2, SIDT2, RBBP8NL</i>
	Su citokiniais susiję	<i>IL4/4R, IL5, IL7R, IL9, IL10, IL12, IL13, IL18, IL31, TSLP, STAT6</i>
	Antigeno receptorių signalizacija	<i>KORTELE14, LRRC32</i>
	Su IgE susiję	<i>FcεRI β, ADAMTSL4</i>
	Su leukotrienu susiję	<i>CYSLTR1</i>
	Epigenetika	<i>AHR padidėjimas, sumažėjęs IL13 metilinimas, sumažėjęs AcH3K9 acetilinimas</i>

Mikrobiomo pokyčiai

Sveikoje odoje yra milijardai skirtingų bakterijų, kurios kartu su antimikrobiniais peptidais (AMP) yra atsakingos už apsaugą nuo patogeninių mikroorganizmų, galinčių sukelti infekciją. Pagrindiniai odos antimikrobiniai peptidai, defensinai (angl. *defensins*) ir katelicidiniai (angl. *cathelicidins*) yra atsakingi už odos apsaugą. Jie veikia mikroorganizmus tiesiogiai arba imunostimuliuojamai. AD paūmėjimų metu matomas odos antimikrobinių peptidų trūkumas ir odos mikrobiomo įvairovės pokyčiai – sumažėjęs *Staphylococcus epidermidis* ir kitų koaguliazėi neigiamų stafilokokų kiekis. Sudaromos palankios sąlygos auksiniam stafilokokui (*S. aureus*) daugintis, o jo išskiriami egzotoksinai sustiprina klinikinius simptomus, skatina imunomoduliuojančius ir uždegimą palaikančius citokinus (IL-31, IL-22) ir T limfocitus (16, 21).

Dažnas vietinio poveikio antibiotikų vartojimas AD paūmėjimams gydyti taip pat sumažina natūralią mikrobiotą ir atveria kelią patogeninių mikroorganizmų kolonizacijai (16).

Imuninės sistemos pokyčiai

Anksčiau manyta, kad AD patogenezėje svarbiausią vaidmenį atlieka Th2 limfocitai, dabar pabrėžiamas ne mažiau svarbus Th1 ir Th17 limfocitų vaidmuo (22). Sergant AD, ypač ūminio

uždegimo metu, vyrauja T2 uždegimas, kur svarbiausi yra Th2 limfocitai ir 2 tipo citokinai (IL-4, IL-5, IL-13). Esant lėtiniam AD pradeda dominuoti T1 uždegimas, kai veikia Th1 ir Th17 limfocitai, interferonas gama (IFN- γ), IL-12, dėl to palaikomas uždegimas, pagreitėja keratinocitų žūtis (apoptozė).

Vėlesnėse stadijose, kai vyrauja lėtinis AD, pradeda dominuoti Th1 limfocitai ir nustatomas didesnis Th17 kiekis. Th1 sukkelto uždegimo metu išsiskiria citokinų, tokių kaip interferonas gama (IFN- γ), IL-12, kurie palaiko uždegimą, įvyksta keratinocitų žūtis (apoptozė) (16, 22).

Įsijautrinimas ir alergija

Imuninis atsakas į alergenų, dirgiklių ir mikroorganizmų, patenkančių į gilesnius odos sluoksnius dėl epidermio barjero disfunkcijos, skatina uždegimą ir AD simptomus. Antigeną pateikiančios ląstelės (ypač IgE receptorių turinčios pagrindinės antigeną pateikiančios odos Langerhanso ląstelės) gali sąveikauti su aplinkos alergenais ir sukelti odos uždegimą. Kita vertus, įsijautrinimas per odą sukelia labai aktyvų imuninį atsaką, taigi, manoma, kad defektyvus odos barjeras AD metu skatina įsijautrinimą įkvėpiamiems alergenams, kurie vėliau sukelia alergines kvėpavimo takų ligas (alerginį rinitą, alerginę bronchinę astmą). Kai kurie tyrimai rodo, kad AD metu vystosi autoreaktyvumas žmogaus baltymams, nustatomi specifiniai IgE prieš keratinocitų baltymus. Kol kas ši teorija neturi tvirtų įrodymų, tačiau yra įdomus tolesnių tyrimų objektas.

Klasifikacija

AD skirstomas:

Pagal amžių ir pažeidimo vietą:

- Kūdikių (nuo 2 mėn.): „šlapioji“ forma (pūslelės, erozijos, šašai). Bėrimų lokalizacija – veido oda (ypač skruostai) (1 pav.) ir tiesiamieji galūnių paviršiai, liemuo (2 pav.). Sauskelnių sritis dažniausiai nepažeista.
- Mažų vaikų (1–4 m.): „šlapioji“ forma (pūslelės, šlapiuojančios erozijos). Bėrimų lokalizacija – lenkiamieji paviršiai, ypač alkūnės, pakinkliai, riešai, kaklo sritys.
- Vaikų (nuo 4 m.), paauglių ir suaugusiųjų: „sausoji“ forma (mazgeliai, lichenifikacija, nukasymai). Bėrimų lokalizacija – veidas, kaklo šonai, sprandas, galūnių lenkiamieji paviršiai (3 ir 4 pav.).

Pagal ligos sunkumą:

- Lengvas (SCORAD <25).

- Vidutinio sunkumo (SCORAD 25–50).
- Sunkus (SCORAD >50).

Pagal ligos fazę:

- Ūminis – stiprus paraudimas, intensyvus niežėjimas, šlapiuojančios erozijos, pūslės, pūslėlės, įtrūkliai, šašai, patinimas.
- Lėtinis – eritema, pleiskanojimas, lichenifikacija, nukasymai, hiperpigmentacija, išryškėjusios odos linijos.
- Paūmėjimas.
- Remisija (7).

Lietuvoje įprasta AD sunkumą vertinti naudojant SCORAD skalę. Klinikiniuose tyrimuose liga vertinama naudojant ir egzemos ploto ir sunkumo indeksą (EASI, maksimalus EASI įvertinimas – 72 balai) bei dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ir vizualinę analoginę skalę (VAS). Tokiu atveju lengvas AD, kai EASI rodiklis ≤ 7 ir DGKI < 6 , VAS 1–3, vidutinio sunkumo AD – EASI rodiklis 7,1–21 ir DGKI 6–10, VAS 4–6, sunkus AD – EASI rodiklis ≥ 21 ir DGKI > 10 , VAS > 6 balai.

1 pav. Veido atopinis dermatitas – kūdikio (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

2 pav. Difuzinis atopinis dermatitas – kūdikio (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

3 pav. Sunkus atopinis dermatitas – suaugusiojo (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

4 pav. Akių vokų atopinis dermatitas (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

DIAGNOSTIKA

AD diagnozuojamas surinkus anamnezę ir atlikus objektyvią paciento apžiūrą. Siekiant išaiškinti provokuojančius veiksnius, diferencinei diagnostikai atliekamas alergologinis ištyrimas (7, 23, 24). Yra keletas diagnostikos kriterijų, naudojamų AD diagnozei patvirtinti, bet populiariausi ir geriausiai žinomi yra Hanifin ir Rajka AD diagnostikos kriterijai (3 lentelė), naudojami nuo 1980 metų. Dėl plataus mažųjų diagnostinių kriterijų skaičiaus, Hanifin ir Rajka diagnostikos kriterijus nėra labai patogiu naudoti kasdienėje praktikoje, tuo labiau kad pastebima, jog kai kurie simptomai nėra specifiniai AD, pavyzdžiui, baltoji dedervinė, o kiti, tokie kaip viršutinės lūpos cheilitas ar spenelių egzema, nors ir labai specifiniai AD, bet retai pasitaiko (24, 25).

3 lentelė. AD diagnostikos kriterijai pagal Hanifin ir Rajka (adaptuota pagal Hanifin JM and Rajka G, 1980); žr. (26)

Didieji kriterijai	<p>Tipinės odos pažeidimo vietos: - kūdikiams ir mažiems vaikams (iki 4 metų) – veidas ir galūnių tiesiamieji paviršiai; - vyresniems vaikams, suaugusiesiems – veidas, plaštakos ir galūnių lenkiamieji paviršiai. Niežėjimas. Lėtinė, recidyvinė ligos eiga. Gretutinės paciento alerginės ligos ar alerginės ligos šeimoje.</p>
Mažieji kriterijai	<p>Oda: Odos sausumas: paryškėjusios delnų ir padų raukšlės, folikulinė keratozė (4 pav.). Veidas išblyškęs / paraudęs, patamsėję paakiai. Baltoji dedervinė (odos pleiskanojimas, dedervinė). Niežėjimas prakaituojant. Baltasis dermografizmas. Periorbitalinės raukšlės (<i>Dennie-Morgan</i>). Cheilitas (lūpų uždegimas). Spenelių egzema.</p> <p>Dirgikliai: Maisto netoleravimas; Aplinkos ir emocinių veiksnių įtaka ligos eigai. Odos dirgikliai, vilnos ir ploviklių netoleravimas.</p> <p>Komplikacijos: Imlumas odos infekcijoms (ypač sukeltoms <i>S. aureus</i> ir <i>Herpes simplex</i> viruso) (6 pav.). Sutrikęs ląstelinis imunitetas.</p> <p>Kiti: Teigiami alerginiai odos dūrio mėginiai. Padidėjęs serumo IgE kiekis (bendrojo ir specifinių alergenams). Ligos pradžia ankstyvame amžiuje. Teigiami alerginiai odos dūrio testai. Oftalmologiniai pokyčiai (keratokonusas, priekinė subkapsulinė katarakta ir kt.), pasikartojantis konjunktyvitas.</p>

Remiantis šiais kriterijais AD diagnozė patvirtinama, kai randama ne mažiau kaip po tris didžiuosius ir mažuosius kriterijus (24).

5 pav. *Ulerythema* ir *keratosis pilaris* (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

6 pav. Impetiga ir atopinis dermatitas (asmeninis dr. G. Lapinskaitės archyvas)

Tyrimai, kuriuos rekomenduojama atlikti, kad būtų nustatomas jautrumas alergenams:

- Odos alerginiai mėginiai: dūrio, dūrio–dūrio
- Odos lopo mėginiai
- Peroraliniai provokaciniai mėginiai (maisto alergijai išaiškinti)
- Specifinių IgE kraujo serume nustatymas (7, 8).

Nors AD diagnozuojamas pagal klinikinį vaizdą, o ne pagal diagnostinių tyrimų rezultatus, norint nustatyti potencialiai alergiją sukeliančius veiksnius, galima atlikti odos alerginius mėginius (ODM) arba *in vitro* mėginius (specifiniai IgE atitinkamiems alergenams, sIgE) (27). Odos lopo mėginiai gali būti naudingi pacientams, sergantiems AD, kurių liga atspari adekvaciai gydymui arba įtariamas alerginis kontaktinis dermatitas (28).

Alergija maistui, susijusi su AD, dažniausiai būna vaikams iki penkerių metų. Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, kuriems po tinkamo gydymo nėra pagerėjimo, gali būti naudingi alergijos maistui tyrimai (27). Pažymėtina, kad trečdaliui AD sergančių vaikų, kurių maisto alergijos tyrimai (ODM, sIgE) yra teigiami, nustatytus įsijautrinimą – klinikinį simptomų nebūna. Taigi, norint patvirtinti maisto sukeltą dermatito diagnozę pacientams, sergantiems AD, vaikams turėtų būti atliktas maisto provokacijos tyrimas (atliekant maisto eliminaciją ir pakartotinį provokavimą), kad būtų išvengta nereikalingų dietų (27).

Odos biopsija gali būti reikalinga, kai AD prasideda suaugusio amžiuje – diferencinei diagnostikai su odos T ląstelių limfoma, kitomis uždegiminėmis odos ligomis.

3 lentelė. Diferencinė atopinio dermatito diagnostika

Diagnozė	Morfologija	Amžius	Etiologija	Kiti bruožai
Kontaktinis dermatitas	Eriteminis papulovezikulinis bėrimas	Visos amžiaus grupės	Padidėjusio jautrumo reakcija	Bėrimas atsiranda sąlyčio vietoje
Odos T ląstelių limfoma	Eriteminės dėmės, plokštelės	Reta vaikams	Nežinoma	Bėrimas vystosi lėtai
Diuringo herpetiformis dermatitas	Simetrinės pūslelės ir papulės	Retas vaikams	Autoimuninė	Asociacija su padidėjusiu jautrumu gliitimui
Impetiga	Medaus spalvos šašai	Dažna vaikams	Bakterinė	Gali būti užkrečiama
Paprastoji lėtinė kerpligė (<i>Lichen simplex chronicus</i>)	Aiškių ribų blizgios papulės, plokštelės	Reta vaikams	Lėtinis kasymasis	Ryšys su stresu ir nerimu

Užkrečiamasis moliuskas (<i>Molluscum contagiosum</i>)	Kūno spalvos iškilios papulės su centre esančia balkšva mase	Dažnas vaikams	Virusinis	Paprastai praeina per mėnesius
Numulinė egzema	Žiedinės eriteminės dėmės, plokštelės	Reta vaikams	Nežinoma	Gali trukti nuo savaitių iki mėnesių
Psoriazė	Eriteminės papulės ir plokštelės su sidabrišku žvynu	Reta vaikams	Imuninis uždegimas	Gali pažeisti nagus, sąnarius
Niežai	Linijinės porinės eriteminės papulės, poriniai mazgeliai, nukasymai	Nepriklauso nuo amžiaus	Parazitinė	Stiprus niežėjimas naktį
Seborėjinis dermatitas	Rausvos dėmės, pasidengusios riebiomis geltonomis pleiskanomis	Nepriklauso nuo amžiaus	Nežinoma	Bėrimas plaukuotoje galvos ir veido odoje, krūtinėje
Kūno odos grybelinė infekcija (<i>Tinea corporis</i>)	Eriteminės, žiedinės dėmės, plokštelės su iškiliais pleiskanojančiais kraštais	Dažna vaikams	Grybelinė	Dažna kūno raukšlėse
Dilgėlinė	Eriteminės pūkšlės	Nedažna vaikams	Imuninės sistemos reakcija	Paprastai praeina per 24 valandas
Virusinė egzantema	Difuzinės eriteminės dėmės ir papulės	Dažna vaikams	Virusinė	Praeina kartu su ūminiais kvėpavimo takų simptomais

LIGOS SUNKUMO VERTINIMAS

Siekiant objektyviai nustatyti ligos eigos sunkumą, parinkti tinkamą gydymą ir vertinti jo efektyvumą, naudojamos standartinės ligos sunkumo vertinimos skalės. Lietuvoje naudojama skalė SCORAD (angl. *SCORing of Atopic Dermatitis*) – Atopinio dermatito sunkumo vertinimo indeksas. Maksimalus SCORAD įvertinimas – 103 balai (1 priedas).

GYDYMAS

AD būdinga lėtinė banguojanti eiga, provokuojančių veiksnių įvairovė, individuali pacientų reakcija į dirgiklius, todėl gydymas turi būti parenkamas individualiai, atsižvelgiant į ligos eigą, provokuojančius veiksnius, aptarus su pacientu. Sėkmingam AD gydymui būtina naudoti įvairias gydymo priemones ir daugiadisciplininis bendradarbiavimas. Be šeimos gydytojo, dermatovenerologo, alergologo ir klinikinio imunologo vaidmens, ne mažiau svarbus ir

psichoterapeuto, psichiatro dalyvavimas gydymo procese. Kadangi daugiausia AD serga vaikai, juos gydant reikšmingas ir tėvų ar globėjų vaidmuo (1, 3–5).

AD gydymas turėtų būti pakopinis, atsižvelgiant į ligos sunkumo laipsnį. AD gydymo parinkimo rekomendacijos suaugusiesiems ir vaikams, atsižvelgiant į ligos sunkumą, nustatyta pagal SCORAD indeksą, pateikiamos 5 ir 6 lentelėse.

5 lentelė. Pakopinis gydymo planas suaugusių, sergančių atopiniu dermatitu (adaptuota pagal Wollenberg Aet al., 2022); žr. (4)

<ul style="list-style-type: none"> • Infekcijų atvejais pridėkite antiseptinį / antibiotikų / antivirusinį / nuo grybelio gydymą • Jei gydymas nepakankamas, apsvarstykite gydymosi plano laikymąsi ir diagnozę 	Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):				
	↑↑Bari-citinibas	↑↑Cikl-ospo-rinas	↑↑Dup-ilu-mabas	↑↑Tralo-kinu-mabas	↑↑Upa-daciti-nibas
Sun-kus AD	↑Aza-tiopri-nas	↑Metotreksatas		↑Sisteminiai gliukokortikos-teroidai <u>Tik kaip gelbstintis gydymas</u>	
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):					
Vidutinio sunkumo AD	↑↑Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	↑↑Vietiniai gliukokortikosteroidai	↑↑Siaura-bangė UVB ir vidutinės dozės UVA1	↑↑Psi-cholo-ginė pagal-ba	
	Palaikomasis (proaktyvus) gydymas	Palaikomasis (proaktyvus) gydymas			
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):					
Lengvas AD	↑↑Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	↑↑Vietiniai gliukokortikosteroidai	↑„Drėgnų tvarsčių“ metodas		
	Paūmėjimų gydymas	Paūmėjimų gydymas	Paūmėjimų gydymas		
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):					
Bazinė terapija	↑↑Emolientai		↑↑Alergenų vengimas		↑↑Edukacinės programos
	Kasdien, pakankamą kiekį ir koreguoti dažnį pagal odos sausumo laipsnį		Kiek įmanoma esant kliniškai reikšmingai alergijai		

↑↑ (tamsiai oranžinė) stipri rekomendacija naudoti šį gydymą / ↑ (šviesiai oranžinė) silpna rekomendacija naudoti šį gydymą

6 lentelė. Pakopinis gydymo planas vaikų ir paauglių, sergančių atopiniu dermatitu (adaptuota pagal Wollenberg A. *et al.*, 2022); žr.(4)

- Infekcijų atvejais pridėkite antiseptinį / antibiotikų / antivirusinį / nuo grybelio gydymą
- Jei gydymas yra nepakankamas, apsvarstykite gydymosi plano laikymąsi ir diagnozę

Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):				
Sun-kusn AD	↑↑Ciklosporina s	↑↑Dupilumabas	↑↑Upadacitinib as	
	Gydymas skiriamas ≥16 metų pacientams	Gydymas skiriamas ≥6 metų pacientams	Gydymas skiriamas ≥12 metų pacientams	
	↑Azatioprinas		↑Metotreksatas	
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):				
Viduti-nio sunkumo AD	↑↑Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	↑↑Vietiniai gliukokortikosteroidai	↑↑Siau-raban-gė UVB ir vidutinės dozės UVA1	↑↑Psi-cholo-ginė pagal-ba
	Palaikomasis (proaktyvus) gydymas	Palaikomasis (proaktyvus) gydymas		
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):				
Lengvas AD	↑↑Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	↑↑Vietiniai gliukokortikosteroidai	↑„Drėgnų tvarsčių“ metodas	
	Paūmėjimų gydymas	Paūmėjimų gydymas	Paūmėjimų gydymas	
Tęskite toliau rekomenduojamas priemones ir pasirinkite iš (jei tinka):				
Bazinė terapija	↑↑Emolientai	↑↑Alergenų vengimas	↑↑Edukacinės programos	
	Kasdien, pakankamą kiekį ir koreguoti dažnį pagal odos sausumo laipsnį	Kiek įmanoma esant kliniškai reikšmingai alergijai		

↑↑ (tamsiai žalia) stipri rekomendacija naudoti šį gydymą / ↑ (šviesiai žalia) silpna rekomendacija naudoti šį gydymą

VIETINIS GYDYMAS

Maudymas

Odos higienos procedūros labai svarbios gydant AD, ypač kūdikiams ir mažiems vaikams. Maudynių metu oda sudrėkinama, tačiau jos drėgmei išlaikyti būtina po maudynių viso kūno odą sausai nušluostyti ir iškart per tris–penkias minutes patepti emolientu (29). Jei po maudynių oda paliekama

nudžiūti, epidermis neteka daugiau vandens ir oda išsausėja. AD sergantys pacientai įprastinės odos priežiūros metu turėtų rinktis šiltas vonias arba dušą su švelniais, aliejiniais prausikliais. Dauguma ekspertų rekomenduoja maudymąsi vonioje vietoj prausimosi duše, ypač mažiems vaikams, nors nėra įtikinamų mokslinių įrodymų (30). Kol kas manoma, kad maudynių būdą gali rinktis patys pacientai. Daugumai pacientų siūloma maudyti kasdien. Neatsižvelgiant į tai, pirmenybė teikiama voniai ar dušui, svarbu, kad vandens temperatūra nebūtų per aukšta, o maudymosi trukmė – iki 20 minučių (1). Nedelsiant po prausimosi reikia ant odos užtepti emolientų ir paskirtų vietinių vaistų (1). Prausimuisi naudoti bekvapės, bemuilės priemonės, kurių pH yra neutralus arba artimas odos pH (31, 32). Papildomų priemonių prausimosi metu (aliejaus, vandenį minkštinančių priedų, vandens filtrų ir kt.) naudojimo efektas sergant AD įrodytas pavienių klinikinių tyrimų (5, 33, 34).

Emolientai

Emolientai – medžiagos, tepamos ant odos, savo sudėtyje neturinčios aktyvių gydomųjų medžiagų ir skirtos odai drėkinti bei apsauginei funkcijai atkurti. Emolientai – AD gydymo pagrindas.

Emolientų sudėtyje paprastai yra drėkinamųjų medžiagų (skatinančių raginio sluoksnio hidrataciją, pvz., šlapalo arba glicerolio) ir okliuzinių medžiagų (pvz., lipidų ar vazelino). Taigi jie sumažina transepiderminį vandens netekimą (TEVN), odos sausumą, niežėjimą, įtrūkius ar lichenifikacijos požymius (3, 6, 35). Ilgalaikis emolientų vartojimas suretina egzemos recidyvų dažnį, sutrumpina paūmėjimų trukmę, sumažina naudojamų gliukokortikoidų (GKK) kiekį (36–39). Nėra pakankamai įrodymų, kad drėkinamųjų kremų efektyvumas skirtųsi ir vieni emolientai būtų geresni už kitus (39).

Norint išlaikyti odos hidrataciją, emolientus reikia tepti bent du kartus per dieną iškart po maudymosi ar nusiplovus rankas. Emolientai gaminami įvairiomis formomis – kremai, losjonai, geliai, tepalai ar aliejai. Jų pasirinkimas yra labai individualus ir priklauso nuo amžiaus, ligos stadijos, bėrimų lokalizacijos, klimato ar metų laiko. Paprastai pirmenybė teikiama tiršties kremams, kuriuose yra mažai vandens, arba tepalams, kuriuose vandens nėra, nes manoma, kad jie geriau apsaugo nuo kserozės. Tačiau remiantis atliktais tyrimais nerasta skirtumo tarp losjonų, kremų, gelių ir tepalų naudojimo, pagal AD simptomus, gyvenimo kokybę ar poveikį šeimai po 16 savaičių kasdieninio naudojimo (40). Remiantis šiomis išvadomis, pacientai ir tėvai / globėjai turi galimybę pasirinkti iš skirtingų emolientų formulių, kuri jiems patinkamesnė ir kurią iš tikrųjų naudos. Losjonai ir kremai pasižymi labiau drėkinamosiomis savybėmis, bet dėl jų sudėtyje esančių konservantų pacientai gali jausti deginimą bėrimų srityse ligai paaštrėjimus. Losjonai mėgstami dėl to, kad puikiai susigeria,

gerai drėkina, bet dėl mažo lipidų kiekio jų drėkinamasis efektas trumpalaikis. Tepalai turi daug lipidų, ilgai išlieka drėkinamasis poveikis, bet pasižymi lipnumo pojūčiu (35). Turėtų būti atsižvelgta į emoliento formulės aspektus pagal sezoninius skirtumus (losjonai tinkamesni vasarą, o tepalai žiemą) ar kūno vietas, kurias norima tepti (veidui reiktų rinktis ne tokius riebius emolientus) (5).

Kadangi atopinėje odoje trūksta raginio sluoksnio lipidų (ypač keramido) ir natūralaus drėkinančio faktoriaus (higroskopinių aminorūgščių mišinio, susidarancio suskaidžius filagrina), gali būti naudingi drėkinamieji kremai, kuriuose yra šių ingredientų (vadinamieji emolientai plus).

Vaistinėse galima įsigyti daugybę vietinių drėkinamųjų priemonių. Šiose priemonėse yra įvairių komponentų, skirtų odos barjerinei funkcijai pagerinti, tačiau jos yra brangios. Viename iš atsitiktinių imčių tyrimų nurodoma, kad jie nėra veiksmingesni už įprastinius emolientus (41). Taip pat svarbi rekomendacija, kad turėtų būti naudojami tik emolientai, kuriuose nėra alergenų (pvz., maisto baltymų – avižų, kviečių hidrolizatų) ar haptenu, galinčių sukelti kontaktinę alergiją (pvz., lanolino / vilnos vaško alkoholio arba konservantų, tokių kaip metilizotiazolinonas) (42), ypač jaunesniems nei dvejų metų vaikams.

Tiesioginis, tik emolientų naudojimas ant uždegiminės odos dažnai yra prastai toleruojamas, todėl paūmėjimą pirmiausia reikia gydyti priemonėmis nuo uždegimo kartu su emolientais. Taip pat rekomenduojama naudoti barjerinius tepalus, vonios aliejus, dušo gelį, emulsijas ar micelinius tirpalus, kurie sustiprina odos barjerinį poveikį (5).

Naudojamas kiekis labai svarbus. Emolientų rekomenduojama naudoti apie 250 g per savaitę norint ištepti visą kūną suaugusiajam. Naudinga piršto galo vieneto taisyklė – tai tepalo / kremo kiekis, išspaus tas iš tūbelės su 5 mm skersmens antgaliu ir matuojamas nuo paciento rodomojo piršto distalinės falangos odos raukšlės iki galiuko (apie 0,5 g). Šio kiekio pakanka ištepti abu suaugusio žmogaus delnus, o tai yra maždaug 2 proc. suaugusio žmogaus kūno paviršiaus ploto (43).

Vietoj emolientų naudoti tik aliejus, tokius kaip antai kokosų ar alyvuogių aliejus nerekomenduojama, nes jie išsausina odą ir didina TEVN (44).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Emolientais odą tepti dažnai, pagal poreikį (siekiant sumažinti sausumo simptomus). Rekomenduojamas minimalus emoliento kiekis – 250 g per savaitę (3b, C).
- Prausimosi metu naudotini vonios emolientai ir sausai odai skirti prausikliai (3b, C).
- Žiemos metu rekomenduojama rinktis daugiau lipidų turinčius emolientus (3b, C).

- Reguliarus emolientų tepimas pailgina remisijos laikotarpį, kai nereikalingi vietiniai GKK sergant lengvu ar vidutinio sunkumo AD (2a, B).

Drėgnų tvarsčių terapija

Ši terapija (angl. *wet-wrap*) skirta sumažinti AD sunkumą, sunkiems ir stipriems paūmėjimams gydyti bei atspariais gydymui atvejais (45, 46). Jos etapai pateikiami 1 paveiksle. Aprašytos kelios drėgnų tvarsčių terapijos naudojimo metodikos, bet dažniausiai naudojama ši:

- dezinfekavus infekuotus bėrimus, viso kūno oda ištepama emolientu;
- išberta oda ištepama preparatais nuo uždegimo (GKK, KI);
- ant odos pirmas dedamas sudrėkinto medvilninio tvarščio sluoksnis, ant jo – antras sausas medžiaginis tvarstis (47).

1 pav. Drėgnų tvarsčių naudojimo metodikos etapai



1. Išberta oda dezinfekuojama ir patepama emolientu. 2. Paskui ištepama preparatais nuo uždegimo ir papildomu emoliento sluoksniu (gausiai). 3. Ant odos pirmas dedamas sudrėkinto medvilninio tvarščio sluoksnis. 4. Ant jo dedamas antras sausas medvilninis tvarstis.

Sunkesniais atvejais drėgni tvarščiai padeda nuraminti odą, sumažinti niežėjimą ir nutraukti niežėjimo ir kasymosi ciklą.

Gydant šiuo metodu, pagerėja medikamento rezorbcija ir mažėja uždegimas, suintensyvėja odos drėkinimas, padedama odai nurimti, sumažėja odos niežėjimas bei apsaugoma nuo kasymosi – nutraukiamas niežėjimo ir kasymosi ciklas. Ant odos užtepama emolientų, o ant paveiktoje vietoje dėvimų sudrėkintų medvilninių drabužių apsivelkamas sausas drabužis (48). Drėgnam sluoksniui negalima leisti išdžiūti. Pacientas gali naudoti šiuos tvarščius per naktį, jei toleruoja, arba keisti juos kas kelias valandas dienos metu. Tvarstis gali būti laikomas nuo kelių valandų iki paros. Rekomenduojama gydymo trukmė iki 2 savaičių, dažniausiai užtenka 3–5 dienų. Galimos gydymo komplikacijos yra odos maceracija, odos infekcija – folikulitas, padidėjusi GKK rezorbcija ir galimas poveikis pagumburio – hipofizės – antinksčių ašiai, ypač gydant didelius odos plotus stipriai ar labai stipriai veikiančiais preparatais (45, 46, 49, 50).

Kai odos niežėjimas labai stiprus, padeda tokios psichologinės intervencijos – įpročių keitimas, atsipalaidavimo technikų naudojimas ir kognityvinė elgesio terapija (51, 52).

Vietiniai vaistai nuo uždegimo

Vietinio gydymo principai

Vaistai nuo uždegimo tepami naudojant piršto galo vieneto taisyklę (6). Šis vaistų dozavimas yra rekomenduojamas suaugusiesiems ir vaikams (53, 54). Vietiniai vaistai nuo uždegimo AD gydyti pateikiami 7 lentelėje.

Vietinio gydymo efektyvumas priklauso nuo trijų pagrindinių principų: pakankamo vaistinio preparato stiprumo, teisingo dozavimo ir vartojimo (55). Šiuo metu naudojami vietiniai vaistai nuo uždegimo yra GKK ir kalcineurino inhibitoriai (KI), ofosfodiesterazės 4 (PDE-4) inhibitoriai yra registruoti ES, bet į rinką netiekiami. Vietiniai Jano kinazių (JAK) inhibitoriai ES dar neregistruoti. Vaistus nuo uždegimo rekomenduojama tepti ant emolientais sudrėkintos odos, ypač kai naudojami tepalai. Paūmėjimo metu, kai pacientų oda šlapiuoja, yra nukasymų ir erozijų, įprastos tepimo

technikos pacientai gali netoleruoti dėl jaučiamo odos deginimo. Tokiais atvejais rekomenduojama naudoti drėgnus tvarsčius.

Vietinio uždegimo gydymo yra du būdai: *tradicinis gydymas nuo uždegimo* – reaktyvus (gydomi paūmėjimai) ir proaktyvus (gydoma remisijos metu siekiant išvengti paūmėjimo). Anksčiau buvo naudojamas *tradicinis gydymas*, kai vaistas tepamas ant išbertos odos tik paūmėjimo metu ir nutraukiamas vartoti arba rečiau vartojamas, kai matomi pažeidimai išnyksta arba beveik išnyksta. Daugiau kaip dešimt metų šio gydymo būdo alternatyva – proaktyvus (tęstinis / palaikomasis) gydymas. Jo metu oda vaistais nuo uždegimo (GKK ar KI) tepama ir remisijos metu, ant dažnai beriamų vietų du kartus per savaitę, o emolientai naudojami viso kūno odai kasdien pagal poreikį (6, 56). Proaktyvaus gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo ir eigos (57).

Proaktyvų gydymą GKK rekomenduojama naudoti trumpais gydymo kursais (ilgiausia trukmė, nurodoma klinikiniuose tyrimuose, – 16 savaitių) dėl galimos odos atrofijos tikimybės (58, 59). Gydymas KI gali būti tęsiamas ilgesnį laiką – tyrimas su takrolimuzo tepalu, trukęs 52 savaites, parodė, kad šis gydymas saugus suaugusiesiems ir vaikams (60).

7 lentelė. Vietiniai vaistai atopiniam dermatitui gydyti (adaptuota pagal Wollenberg A. et al., 2022); žr. (5)

	II klasės GKK	III klasės GKK	Takrolimuzas	Pimekrolimuzas
Rekomenduojamas gydymas	+ trumpalaikis gydymas	+ trumpalaikis paaštrėjimų gydymas	+ ilgalaikis, palaikomasis gydymas	+ ilgalaikis, palaikomasis gydymas vaikams, bėrimams veide
Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos	Odos atrofija Teleangiektazijos Strijos	Odos atrofija Teleangiektazijos Strijos	Deginimo / perštėjimo jausmas gydymo pradžioje	Deginimo / perštėjimo jausmas gydymo pradžioje
Vartojimas ilgalaikiam gydymui	Kartais	Ne	Taip	Taip
Vartojimas palaikomajam gydymui	Taip**	Taip**	Taip*	Taip*
Vartojimas vaikams >2 m. amžiaus	Taip	Kartais (žr. rekomendacijas)	Taip*	Taip*

Vartojimas vaikams <2 m. amžiaus	Taip	Kartais (žr. rekomendacijas)	Taip**	Taip **
Vartojimas nėščiosioms	Taip	Taip	Galimas, esant specialioms indikacijoms / išskirtiniais atvejais***	Galimas, esant specialioms indikacijoms / išskirtiniais atvejais***
Vartojimas žindant	Taip	Taip	Galimas, esant specialioms indikacijoms / išskirtiniais atvejais***	Galimas, esant specialioms indikacijoms / išskirtiniais atvejais***

* AD gydymo indikacijos patvirtintos

** patvirtintų indikacijų AD gydymui neturi ir skiriami ne pagal informacinio lapelio reikalavimus (angl. „off-label use“)

*** atvejai, kai rekomenduojama rinktis KI: atsparumas GKK, jautri ir plona oda (veidas, raukšlės, anogenitalinė sritis), vietinių GKK sukelta odos atrofija, reikalingas ilgalaikis uždegimo gydymas

Gliukokortikosteroidai

Tepamieji GKK yra pirmiausiai pasirenkamas vaistas nuo uždegimo tiek vaikams, tiek suaugusiesiems gydyti (27). Lipofiliškumas ir maža molekulinė masė GKK leidžia gerai prasiskverbti į odą ir prisijungti prie steroidų receptorių citoplazmoje. KS receptorių kompleksas veikia kaip dvigubo aktyvumo transkripcijos faktorius, mažinantis uždegimą skatinančių citokinų sintezę ir padidinantis mediatorių nuo uždegimo sintezę. Taigi GKK pasižymi uždegiminių ląstelių (T limfocitų, monocitų, makrofagų ir dendritinių ląstelių) ir jų išskiriamų citokinų slopinimu, todėl pasireiškia uždegimą slopinantis, imunosupresinis, vazokonstriktinis ir antiproliferacinis poveikis (6, 35).

In vivo preparato stiprumas vertinamas pagal aplikacijos vietoje sukeltos vazokonstriktijos stiprumą. GKK yra sugrupuoti pagal stiprumą nuo silpnų (I klasė) iki labai stiprių (IV klasė) (61). Ši klasifikacija naudojama visoje Europoje, išskyrus Prancūziją ir Didžiąją Britaniją, kur ši klasifikacija yra panaši, bet tvarka yra atvirkštinė (8 lentelė).

8 lentelė. Vietinių gliukokortikosteroidų klasifikacija pagal stiprumą (adaptuota pagal WHO model prescribing information: drugs used in skin disease: Annex: Classification of topical corticosteroids, 1997); žr. (62)

Stiprumo klasė	Gliukokortikosteroidas, preparato koncentracija proc.
Silpni (I klasės)	Hidrokortizono acetatas 1 proc. Deksametazono natrio fosfatas 0,1 proc. Prednizolonas 0,2–1 proc.
Vidutinio stiprumo (II klasės)	Flumetazono pivalatas 0,02 proc. Hidrokortizono butiratas 0,1 proc. Triamcinolonas 0,1 proc. Metilprednizolono aceponatas 0,1 proc.
Stiprūs (III klasės)	Betametazono valeratas 0,1 proc. Fluocinolono acetonidas 0,025 proc. Flutikazono propionatas 0,005 proc., 0,05 proc. Mometazono furoatas 0,1 proc.
Labai stiprūs (IV klasės)	Klobetazolio propionatas 0,05 proc.

Indikacijos

GKK rekomenduojama pradėti vartoti tada, kai atsiranda odos niežėjimas, paraudimas, infiltracija ar nuokasų, kai kasdienis, tinkamas ir reguliarus gydymas emolientais neefektyvus (6, 35).

Dozė ir gydymo režimas

GKK rekomenduojama dozuoti, remiantis piršto galo vienetu (žr. vietinio gydymo principai). Jie gali būti vartojami tiek ūmiems simptomams slopinti, tiek proaktyviam (tęstiniam / palaikomajam) gydymui, kurio metu siekiama suretinti paūmėjimų dažnį. Rekomenduojama proaktyvaus gydymo GKK trukmė – 16–52 savaitės (58, 59).

Paūmėjimo metu GKK dažniausiai pakanka patepti vieną kartą, individualiais atvejais vaistai gali būti tepami ir kelis kartus per dieną.

GKK pasirinkimą paprastai lemia paciento amžius, bėrimų lokalizacija, plotas, bėrimų pobūdis, vaisto forma (losjonas, kremas, tepalas) (12, 35, 63).

Nepageidaujamo poveikio rizikai sumažinti, vaikų odos ir sričių, kur oda plona (veidas, kaklas, pažastų, lytinių organų) gydymui rekomenduojama rinktis I arba II stiprumo klasės GKK, juos tepti trumpiau arba rinktis KI (pimekrolimužą, takrolimužą) (6, 53). Paaugliai ir suaugę pacientai, AD paūmėjus, trumpą laiką gali naudoti stiprius ar labai stiprius GKK prižiūrimi specialisto. Stiprūs ir labai stiprūs GKK kartais taip pat naudojami vaikams prižiūrint specialistui.

Pacientams, sergantiems lengvu AD, reikėtų skirti I ar II klasės GKK kremą ar tepalą. GKK vartojami vieną ar du kartus per dieną nuo dviejų iki keturių savaičių. Emolientus reikia gausiai vartoti kelis kartus per dieną kartu su GKK. Emolientai gali būti vartojami prieš arba po GKK tepimo (62).

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo liga, reikėtų skirti II–III klasės GKK. Paūmėjimo metu IV klasės GKK galima vartoti ne ilgiau kaip dvi savaites, paskui juos pakeisti silpnesniais preparatais, kol pažeidimai išnyks (64).

Veidas ir odos raukšlės yra sritys, kuriose vartojant GKK kyla didelė atrofijos rizika. Pradinis gydymas šiose srityse turėtų prasidėti nuo silpnų GKK. Paprastai vengiama stiprių GKK odos raukšlėse ir ant veido. Tačiau ribotas, trumpas (nuo penkių iki septynių dienų) stiprių GKK vartojimas sukelia greitą efektą, paskui gydymą galima pabaigti silpnesniais preparatais. Vietiniai KI, nesukeliantys odos atrofijos, yra geresnė GKK alternatyva (44, 65).

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, gali būti naudingas ilgalaikis proaktyvus gydymas II ar III klasės GKK. Du kartus per savaitę vartojant flutikazono propionatą arba metilprednizolono aceponatą, pastebimai sumažėja AD paūmėjimo kartojimosi atvejų (44, 61, 66–68). Norint sumažinti ligos recidyvo po gydymo GKK tikimybę, rekomenduojama gydymą GKK nutraukti palaipsniui. Gavus norimą terapinį efektą, GKK tepimų dažnis pamažu retinamas arba stipresnio poveikio GKK yra keičiami silpnesnio poveikio GKK. Dozė mažinama paprastai siekiant išvengti atoveiksmio paūmėjimų, nors jokie kontroliuojami tyrimai neparodė jo naudingumo. GKK retinimo strategijos apima perėjimą prie silpnesnio poveikio GKK arba stipresnio GKK vartojimą, kartu sumažinant vartojimo dažnumą (režimas su pertraukomis). Konstruktyviausias būdas išvengti perteklinio GKK vartojimo ir su GKK susijusio šalutinio poveikio yra anksti pradėti gydymą nuo uždegimo ir intensyviai juos vartoti ūminių paūmėjimų metu. Nuokasos ir įtrūkiai, matomi AD paūmėjimo metu, taip pat turi būti gydomi GKK, nes tai yra uždegimo ir niežėjimo padarinys (3, 6, 35).

Veiksmingumas

Vietinio poveikio GKK atopiniam dermatitui gydyti vartojami daugiau nei 60 metų. Jų efektyvumas įrodytas daugiau kaip 110 klinikinių tyrimų. Tai yra dažniausi preparatai, su kuriais lyginami kiti gydymo nuo uždegimo būdai. Lyginamosios studijos, kurių metu lygintas GKK tarpusavio efektyvumas, yra trumpos, todėl negalima išskirti vieno ar kelių preparatų, pasižyminčių efektyvesniu poveikiu ar išskirtinėmis savybėmis (35).

Nepageidaujamas poveikis

GKK gali sukelti vietinį nepageidaujamą poveikį odoje: deginimo jausmą, folikulitą, furunkulus, kitas bakterines odos infekcijas, perioralinį dermatitą, odos hipopigmentaciją, padidėjusį plaukuotumą, strijas, maceraciją, miliariją, į aknę panašų dermatitą, odos atrofiją (69).

Nepageidaujamų reiškinių rizika didesnė:

- tepant stipraus arba labai stipraus poveikio (III, IV klasės) GKK,
- tepant ant plonos odos (veido, raukšlių),
- naudojant okliuzinę techniką (plėveles, drėgnus tvarsčius),
- tepant didesniu nei piršto galo vieneto kiekiu,
- tepant didelius odos plotus ir gydant ilgą laiką (6, 35).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Literatūroje aprašyta galima tachifilaksija GKK, bet šis reiškinys nesukelia stiprios neigiamos įtakos AD gydymui ir valdymui (6).

Vartojant stipraus ir labai stipraus poveikio GKK, tepant didelius odos plotus, ilgą laiką, ypač vaikams, galimas sisteminis vietinių GKK poveikis. Galimi sisteminio GKK veikimo požymiai yra pagumburio – hipofizės – antinksčių ašies slopinimas, augimo sulėtėjimas, hiperglikemija ir padidėjęs arterinis kraujospūdis, tačiau šie reiškiniai būna ypač retai (69–71).

Aprašyta IV tipo sensibilizacijos reakcijos ir alerginis kontaktinis dermatitas GKK ar jų sudedamosioms dalims. Įtarti sensibilizaciją GKK reikėtų tada, kai gydymas jais yra neefektyvus arba odos būklė, jų tepant, pablogėja. Įtariant sensibilizaciją, rekomenduojamas veikliosios ir pagalbinių GKK medžiagų ištyrimas odos lopo mėginiais (72).

Svarbus reiškinys, plačiai paplitęs ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje – kortikofobija, steroidofobija, hormonofobija. Vienos studijos metu nustatyta, kad 72,5 proc. apklaustųjų vengė vartoti GKK savo ar jų vaikų odos bėrimams gydyti (73). Taip pat nustatyta, kad nepakankamos žinios apie GKK, jų stiprumą, vartojimo rekomendacijas lemia netinkamą ir nepakankamą AD gydymą. Siekiant užtikrinti tinkamą tęstinį AD gydymą ir kontrolę, būtina mokyti ir šviesti pacientus bei jų artimuosius (73, 74). Nėštumo ir žindymo laikotarpiu, jei įmanoma, reikia naudoti silpnesnius GKK.

Derinimas su kitais gydymo būdais

GKK derinys su vietiniais KI toje pačioje bėrimų vietoje neatrodo naudingas. Vaikų, sergančių sunkiu AD, gydymo 1 proc. pimekrolimuzo kremo kartu su flutikazonu veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į vieno flutikazono veiksmingumą ir saugumą (75). Jautrių kūno vietų, tokių kaip veidas, tarpvietė, kūno raukšlės (kur oda yra ploniausia) gydymas KI, o kitų pažeistų kūno vietų gydymas GKK yra įprasta praktika, tačiau I ir II klasės GKK galima vienodai veiksmingai vartoti veidui ir

kaklui esant paūmėjimams. Pacientams, kuriems yra AD paūmėjimas, gali būti svarstomas pradinis gydymas GKK, kad būtų sumažintos KI sukeltos vietinės reakcijos (perštėjimas ir deginimas).

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai (76).

Vaistų sąveika

Nenustatyta.

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Vietinio poveikio GKK skiriami uždegiminiams AD bėrimams gydyti (D).
- Siekiant sumažinti „kortikofobiją („steroidofobiją“) ir gydymo režimo pažeidimus, būtina atpažinti ir šviesti pacientus bei jų artimuosius apie tinkamą GKK vartojimą (4C).
- Siekiant užtikrinti ilgalaikę AD kontrolę, gali būti rekomenduojamas proaktyvus (palaikomasis, tęstinis) gydymas GKK, kai dažnai beriamos vietos tepamos vaistu du kartus per savaitę (1b, A).

Kalcineurino inhibitoriai

Pimekrolimuzas, takrolimuzas

KI pasižymi imunosupresiniu poveikiu, nes slopina fosforilazės fermento kalcineurino aktyvumą ir kartu T limfocitų aktyvaciją, blokuoja uždegimą skatinančių citokinų ir mediatorių gamybą uždegiminės reakcijos metu. Taip pat pastebėta, kad jie veikia putliųjų ląstelių aktyvumą ir stimuliuoja epidermio dendritines ląsteles (35). Šiuo metu rinkoje yra pimekrolimuzo kremas (1 proc.) ir takrolimuzo tepalas (0,1 ir 0,03 proc.), kurių efektyvumas įrodytas trumpalaikių (3–12 sav.) ir ilgalaikių (iki 5 m.) studijų metu, tiek vaikams, tiek suaugusiesiems (60, 77–82).

Indikacijos

Pimekrolimuzas skirtas lengvam ar vidutinio sunkumo AD gydyti, takrolimuzas – vidutinio sunkumo ar sunkiam AD gydyti (79, 80, 83). Pimekrolimuzo 1 proc. kremas Europoje patvirtintas vaikams, vyresniems nei 3 mėnesių amžiaus. Takrolimuzo 0,03 proc. tepalas yra patvirtintas ES vaikams nuo dvejų metų ir vyresniems pacientams. Takrolimuzo 0,1 % tepalas yra registruotas nuo 16 metų ir vyresniems pacientams (84, 85).

KI yra pirmiausia pasirenkamas jautrioms vietoms, kuriose GKK naudojimas gali būti susijęs su nepageidaujamu poveikiu, arba srityse, kur GKK jau sukėlė nepageidaujamą poveikį ar vietinio poveikio GKK yra nepakankamai veiksmingi, gydyti. KI pranašumas, palyginti su GKK, – jie nesukelia odos atrofijos ilgalaikio gydymo metu, todėl tinka, kai yra odos atrofijos rizika, gydant ploną odą, ilgalaikio ir (ar) palaikomojo – proaktyvaus gydymo metu (81, 84). Klinikinės situacijos, kai KI palankiau rinktis nei GKK, pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Klinikinės situacijos, kai KI palankiau rinktis nei GKK (adaptuota pagal Eichenfield LF, et al., 2015); žr. (35)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Atsparumas GKK• Jautri ir plona oda (veidas, raukšlės, anogenitalinė sritis)• Vietinių GKK sukelta odos atrofija• Reikia ilgalaikio gydymo nuo uždegimo |
|--|

Dozė ir gydymo režimas

KI rekomenduojama dozuoti pagal piršto galo vieneto taisyklę (žr. vietinio gydymo principai). Jie gali būti vartojami tiek paūmėjimo simptomams slopinti, tiek proaktyviam (tęstiniam / palaikomajam) gydymui. Klinikinių tyrimų įrodyta, kad KI efektyvumas didesnis bėrimus jais tepant du kartus per dieną nei tepant vieną kartą per dieną (86, 87).

Proaktyvaus (tęstinio / palaikomojo) gydymo metu vietinio poveikio KI tepamos 2–3 kartus per savaitę odos vietos, kur dažnai būna egzemos recidyvų. Toks palaikomasis gydymas sumažina paūmėjimų dažnį ir padeda išlaikyti ilgesnį remisijos laikotarpį, nesukeliant nepageidaujamo poveikio reiškinių gydant vienus metus (80, 84, 88, 89).

Veiksmingumas

Nustatyta, kad 0,1 proc. takrolimuzo tepalo poveikis gydant uždegimą panašus į III stiprumo klasės GKK poveikį. Tuo tarpu 0,03 proc. takrolimuzo tepalas mažiau efektyvus nei 0,1 proc. hidrokortizono butiratas (II klasės GKK), bet efektyvesnis nei 0,1 proc. hidrokortizono acetatas (I klasės GKK) (90). Pimekrolimuzo ir stipraus (III klasės) GKK poveikio gydant uždegimą lyginamųjų studijų nėra, bet pastebima, kad pimekrolimuzo efektyvumas panašus į silpnų (I klasės) ir vidutinio stiprumo (II klasės) GKK poveikį (82, 84, 90). Įrodytas ilgalaikės monoterapijos takrolimuzo tepalu veiksmingumas vaikams ir suaugusiems (91, 92). Suaugusiems ilgalaikis proaktyvus gydymas 0,1 proc. takrolimuzo tepalu gerai apsaugojo nuo AD paūmėjimų, šis poveikis buvo panašus į III klasės vietinio GKK (92).

Nepageidaujamos reakcijos

Dažniausiai būna laikinas odos deginimo ir perštėjimo jausmas užtepus preparato. Šie simptomai gydymą tęsiant išnyksta, o simptomus palengvinti gali šie veiksmai – KI tepti ant emoliento, preparato tūbelę laikyti šaldytuve, vėsus kompresą uždėti po vaisto patepimo. Kitos retos nepageidaujamos reakcijos – odos infekcija (virusinė, bakterinė), folikulitas (79, 81, 84, 90). Nustatyta, kad pacientai, netoleruojantys takrolimuzo dėl deginimo ar perštėjimo, pimekrolimužą toleruoja geriau.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo KI metu reikia vengti tiesioginių saulės ir dirbtinių UV spindulių poveikio. Kalcineurinių inhibitorių informaciniame lapelyje yra įspėjimas, kad vartojant KI didėja piktybinių ligų (odos vėžio, limfomos) rizika. Po tyrimų su gyvūnais ir JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) įspėjimo – nebuvo rasta jokių įtikinamų padidėjusios limfomos rizikos žmonėms įrodymų. Ilgalaikis saugumo tyrimas, trukęs daugiau nei 10 metų, naudojant 0,03 proc. arba 0,1 proc. takrolimuzo tepalą vaikams, neparodė padidėjusios vėžio ar limfomos rizikos. KI taikymas nėra susijęs su padidėjusia nemelanominio odos vėžio, kitų piktybinių navikų ar fotokancerogeniškumo rizika (5). Informaciniame lapelyje šis įspėjimas įrašytas dėl padidėjusios piktybinių ligų rizikos transplantuotiems pacientams, vartojusiems sisteminius KI (108, 109, 110). Taigi, atsižvelgiant į tai, kad ilgalaikis geriamojo ciklosporino vartojimas yra susijęs su didesne fotokancerogeniškumo rizika pacientams, kuriems persodinti parenchiminiai organai, saulės spindulių poveikis odai turi būti kuo mažesnis, o visiems pacientams, vartojantiems KI, turėtų būti rekomenduojama veiksminga apsauga nuo UV spindulių naudojant apsauginius kremus nuo saulės ir tinkamus drabužius (5). 1 proc. pimekrolimuzo kremo negalima tepti ant ūminės virusinės infekcijos (paprastosios pūslelinės, vėjaraupių) pažeistos odos. Nors KI nepatvirtinti nėštumo ir žindymo laikotarpiu, nėra duomenų apie visos medžiagų klasės teratogeninį poveikį (93).

Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas pimekrolimuzui, takrolimuzui ar kitokiems makrolaktamams arba bet kokiai preparato sudėtyje esančiai medžiagai (85).

Vaistų sąveika

Galima pimekrolimuzo ir kitų medicininių produktų sąveika sistemiškai neiširta. Pimekrolimužą metabolizuoja tik CYP 450 3A4. Kadangi į kraujotaką pimekrolimuzo patenka labai nedaug, jo ir sistemiškai vartojamų medicininių produktų sąveika neturėtų reikštis. Pimekrolimuzo vartojimas ant vakcinacijos vietos, kol yra vietinės odos reakcijos, nebuvo tirtas, todėl jo vartoti nerekomenduojama (6, 53).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Vietinio poveikio KI gali būti skiriami uždegiminiams egzemos bėrimams gydyti (D).
- Vietinio poveikio KI rekomenduojama gydyti veido, odos raukšlių ir tarpvietės srities bėrimus, kur oda plona ir didesnė atrofijos rizika gydant GKK (1b, A).
- Proaktyvus (palaikomasis / tęstinis) gydymas KI, kai vaisto tepama du tris kartus per savaitę ant nuolat beriamų odos vietų, suretina paūmėjimų dažnį ir pailgina remisijos laiką (1b, A).
- Gydymo KI metu reikia vengti tiesioginių saulės ir dirbtinių UV spindulių poveikio (D).

Vietiniai fosfodiesterazės 4 inhibitoriai

Vietinis fosfodiesterazės 4 (PDE-4) inhibitorius krisaborolis yra patvirtintas lengvo ar vidutinio sunkumo AD gydyti dvejų metų ir vyresniems pacientams Jungtinėse Amerikos Valstijose, Didžiojoje Britanijoje, ES, Kanadoje, Australijoje, Izraelyje ir Honkonge. Krisaborolis veiksmingai mažina niežėjimą (94). Dėl PDE-4 slopinimo padidėja intraląstelinio ciklinio adenzino monofosfato kiekis, dėl kurio sumažėja niežėjimą sukeliančių citokinų gamyba (95). Krisaborolis buvo patvirtintas Europos Sąjungoje 2020 m., tačiau nėra tiekiamas Europos rinkoje.

Tiriami vietiniai vaistai

Tiriama keletas vietinių Jano kinazių (JAK) inhibitorių. Buvo paskelbti daug žadantys II fazės klinikinių tyrimų duomenys su vietiniu JAK inhibitoriumi tofacitinibu (95), tačiau jo klinikinės plėtos programa buvo sustabdyta. Delgocitinibas jau patvirtintas AD gydyti Japonijoje (95, 96). Keturių savaičių trukmės tyrime nustatytas selektyvus JAK-1 ir JAK-2 inhibitoriaus rüksolitinibo panašus arba net didesnis veiksmingumas esant lengvam ar vidutinio sunkumo AD, palyginti su triamcinolono kremu (III grupės vietiniu GKK), ir neseniai buvo patvirtintas JAV (97).

FOTO(CHEMO)TERAPIJA

UV spinduliai odai turi imunosupresinį, imunomoduliuojantį, uždegimą ir niežėjimą mažinantį poveikį. Fototerapijos efektyvumas aiškinamas keliais mechanizmais: antigeną pateikiančių ląstelių aktyvumo sumažinimu odoje, antimikrobinių peptidų gamybos ir T ląstelių apoptozės skatinimu bei *Staphylococcus aureus* ir *Malassezia spp.* kolonizacijos sumažinimu. UVA-1 spinduliai slopina su Th2 susijusių citokinų, tokių kaip IL-5, IL-13 ir IL-31, gamybą (98).

AD gydyti gali būti naudojami įvairūs UV šaltiniai: siaurabangė UVB terapija, kai gydymui naudojamas 311 nm bangos ilgis, UVA (ypač UVA-1 (340–400 nm), tačiau šis gydymo būdas yra brangus ir kol kas Lietuvoje neprieinamas), kombinuota UVB ir UVA bei fotochemoterapija, kai papildomai oda įjautrinama UV spinduliams, naudojant vietinio ar sisteminio poveikio psoralenus (PUVA) (1, 2). Plačiabangę UVB ir PUVA terapiją dėl didesnės navikinių odos ligų rizikos rekomenduojama rinktis išskirtiniais atvejais, o studijos, kuriose vertinta ilgalaikio gydymo UVB 311 nm terapija rizika susirgti bazinių ląstelių ar plokščiųjų ląstelių karcinoma, jos nenustatė (99). Fototerapija UVB spinduliais rekomenduojama ne ligos paūmėjimui, bet lėtiniais, niežtintiems, lichenifikuotiems AD bėrimams gydyti. UVA-1 vieninteliai spinduliai, kuriais galima gydyti AD paūmėjimą (1, 4). Fototerapija dažniausiai yra AD gydymo plano dalis, gali būti skiriama kaip monoterapija ar derinama su kitais gydymo būdais (vietiniu ir sisteminiu) (100).

Atsiranda duomenų apie eksimerio (angl. *excimer*) lazerio (UVB 308–309 nm) efektyvumą, gydant AD. Šis gydymo būdas tinka gydant nedidelius pažeidimo plotus. Kitos fototerapijos rūšys, tokios kaip mėlynoji šviesa (>380 nm), pulsinis dažų lazeris, vertinamos kaip eksperimentiniai gydymo būdai (1, 98).

Indikacijos

Gydymas fototerapija yra tinkamas sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu AD, kai pirminis gydymas emolientais, vietiniais GKK ir (ar) KI yra neefektyvus ar nepakankamas (100).

Dozė ir gydymo režimas

Prieš skiriant fototerapiją, būtina atsižvelgti į paciento amžių, odos fototipą, ligos sunkumo laipsnį, prieš tai taikytą ir taikomą gydymą. Gydymo UVB dozė pasirenkama pagal odos fototipą ir (ar) minimalią eriteminę dozę (MED). Fototerapinio gydymo rekomendacijos pateikiamos 10–20 lentelėse. Gydymą rekomenduojama skirti 3–5 kartus per savaitę ir 1–2 kartus per savaitę remisijos metu palaikomajam gydymui (100).

Susilpninta foto(chemo)terapijos schema skiriama: pacientams su I–II odos fototipu bei atsižvelgiant į vartojamus vaistus ir gretutines ligas.

Sisteminė ir vonios PUVA parenkama individualiai, atsižvelgiant į paciento klinikinę situaciją, sisteminė PUVA skiriama, pavyzdžiai, esant dideliame kūno pažeidimo plotui, vonios PUVA gali būti skiriama esant rankų, pėdų lokalizuotiems pažeidimams bei kai yra sisteminės PUVA terapijos kontraindikacijų.

Pradėjus gydymą UV spindulių pradinė dozė palaipsniui didinama (žr. 13–16 lenteles, 20). Atsiradus skausmingai eritemai, gydymas UV spinduliais nutraukiamas, kol simptomai išnyks. paskui gydymas atnaujinamas skiriant 50 proc. mažesnę paskutinės procedūros UV spindulių dozę, vėliau ji laipsniškai didinama po 10 procentų.

10 lentelė. Pradinė fototerapijos UVB-311 nm ir UVA/UVB-311 nm (KOMBI) spinduliais dozė priklausomai nuo odos tipo

Odos tipas	Pradinė UVB-311 nm dozė (J/cm²)	Pradinė UVA dozė (J/cm²)
I	0,2	0,3
II	0,3	0,5
III–IV	0,5	1,0

11 lentelė. UVB fototerapija: dozės ir gydymo režimas

I etapas	MED nustatymas	MED vertinimas po 24 val.	
II etapas	Gydymo pradžia	Pradinė dozė	Skiriama priklausomai nuo odos tipo arba 70 proc. MED
III etapas	Gydymas tęsiamas 3–5 k/sav.	Nėra eritemos	Dozė didinama 30 proc.
		Minimali eritema	Dozė didinama 20 proc.
		Persistuojanti neskausminga eritema	Dozės nedidinama
		Skausminga eritema su (be) edema ir pūslėmis	Gydymas nutraukiamas, kol eritema išnyks
IV etapas	Gydymas atnaujinamas	Eritemos požymiams išnykus	Skiriama 50 proc. mažesnę paskutinę dozę, vėliau dozė didinama po 10 proc.

12 lentelė. Viso kūno fototerapijos UVB-311 nm spinduliais dozavimo schema

Diena	Pagrindinė schema (dozė J/cm²)	Susilpninta schema (dozė J/cm²)
I	0,30	0,20
II	0,40	0,25
III	0,45	0,30
IV	0,50	0,35
V	0,55	0,40
	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,1 J/cm ² iki 2,0 J/cm ²	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,05 J/cm ² iki 2,0 J/cm ²

13 lentelė. Viso kūno fototerapijos UVA/UVB-311nm (KOMBI) spinduliais dozavimo schema

Diena	Pagrindinė schema UVA/UVB-311 nm (dozė J/cm²)	Susilpninta schema UVA/UVB-311 nm (dozė J/cm²)
I	0,5/0,3	0,5/0,10
II	1,0/0,4	1,0/0,15
III	1,5/0,5	1,5/0,2
IV	2,0/0,6	2,0/0,25
V	2,5/0,7	2,5/0,3
	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu: <ul style="list-style-type: none"> • UVA po 0,5 J/cm² iki 9,0 J/cm²; • UVB-311 nm po 0,1 J/cm² iki 2,0 J/cm² 	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu: <ul style="list-style-type: none"> • UVA po 0,5 J/cm² iki 9,0 J/cm²; • UVB-311 nm po 0,05 J/cm² iki 2,0 J/cm²

14 lentelė. Lokalios fototerapijos UVB-311 nm spinduliais (viršutinių galūnių) dozavimo schema

Diena	Pagrindinė schema (dozė J/cm²)	Susilpninta schema (dozė J/cm²)
I	0,7	0,50
II	0,8	0,55

III	0,9	0,60
IV	1,0	0,65
V	1,1	0,70
	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,1 J/ cm ² iki 3,0 J/ cm ²	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,05 J/c cm ² iki 3,0 J/cm ²

15 lentelė. Lokalios fototerapijos UVB-311 nm spinduliais (apatinių galūnių ir skalpo) dozavimo trukmės schema

Diena	Padai (trukmė, min.)	Blauzdos (trukmė, min.)	Skalpas (trukmė, min.)
I	2 min.	1 min.	4 min.
II	3 min.	1,5 min.	5 min.
III	4 min.	2 min.	6 min.
IV	5 min.	2,5 min.	7 min.
V	6 min.	3 min.	8 min.
	Toliau didinti trukmę kiekvienos procedūros metu po 1 min. iki 10 min.	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 30 sek. iki 5 min.	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 1 min. iki 10 min.

16 lentelė. Foto(chemo)terapija (PUVA): fotosensibilizatoriai ir jų dozės

PUVA rūšys	Fotosensibilizatorius	Dozė arba koncentracija
Sisteminė PUVA	8-metoksipsoralenas (8-MOP)	0,6 mg/kg
	5-metoksipsoralenas (5-MOP)	1,2 mg/kg

17 lentelė. Pradinė fotochemoterapijos (PUVA) dozė priklausomai nuo odos tipo

Odos tipas	Sisteminė PUVA su 8-MOP (J/cm ²)	Sisteminė PUVA su 5-MOP (J/cm ²)
I	0,3	0,4
II	0,5	1,0

III	0,8	1,5
IV	1,0	2,0

18 lentelė. Foto(chemo)terapija (PUVA): dozės ir gydymo režimas

Etapai	Gydymo eiga		Sisteminė PUVA	Vonios PUVA
I etapas	MFD nustatymas		MFD vertinimas po 72–96 val.	MFD vertinimas po 96–120 val.
II etapas	Gydymo pradžia	Pradinė dozė	Skiriama priklausomai nuo odos tipo arba 50–70 proc. MFD	Skiriama priklausomai nuo odos tipo arba 30 proc. MFD
III etapas	Gydymas tęsiamas 2–4 k/sav.	Nėra eritemos	Dozė didinama 30 proc. maksimaliai 2 k/sav.	Dozė didinama 30 proc. maksimaliai 2 k/sav.
		Minimali eritema	Dozė nedidinama	Dozė nedidinama
		Persistuojanti neskausminga eritema	Dozė nedidinama	Dozė nedidinama
		Skausminga eritema su (be) edema ir pūslėmis	Gydymas nutraukiamas, kol eritema išnyks	Gydymas nutraukiamas, kol eritema išnyks
IV etapas	Gydymas atnaujinamas	Eritemos požymiams išnykus	Skiriama 50 proc. sumažinta paskutinė dozė, vėliau dozė didinama po 10 proc.	Skiriama 50 proc. sumažinta paskutinė dozė, vėliau dozė didinama po 10 proc.

19 lentelė. Viso kūno fotochemoterapijos (PUVA) dozavimo schema

Diena	Pagrindinė schema (dozė J/cm²)	Susilpninta schema (dozė J/cm²)
1 diena	0,50	0,25
2 diena	0,50	0,25
3 diena	-	-

4 diena	1,00	0,50
5 diena	1,00	0,50
	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,5 J/cm ² iki 7,0 J/cm ²	Toliau didinti dozę kiekvienos procedūros metu po 0,25 J/cm ² iki 7,0 J/cm ²

20 lentelė. Foto(chemo)terapijos gydymo režimas sergant AD

Procedūrų skaičius taikant fototerapiją UVB-311 nm ir UVA/UVB 311 nm (KOMBI)	Procedūrų skaičius taikant fotochemoterapiją (PUVA)
3–5 k/sav.	3–4 k/sav. (po dviejų procedūrų vienos dienos pertrauka)

Fototerapija dažniausiai yra AD gydymo plano dalis ir gali būti derinama su kitais gydymo būdais (vietiniu ir sisteminiu). Rekomenduojama derinti gydymą su vietinio poveikio GKK ir emolientais, ypač gydymo fototerapija pradžioje, siekiant išvengti UV spindulių sukkelto AD paūmėjimo.

Veiksmingumas

Fototerapija UVB spinduliais rekomenduojama lėtiniam, niežintiems, lichenifikuotiems AD bėrimams gydyti. UVA-1 fototerapija galima gydyti AD paūmėjimus.

Lyginant vidutinių ir didelių dozių UVA-1 ir siaurabangės UVB fototerapijos efektyvumą ir gydymo toleravimą, reikšmingo skirtumo nenustatyta. Plačiabangę UVB terapiją („kvarcą“) ar fotochemoterapiją (PUVA) dėl didesnės odos navikinių ligų rizikos rekomenduojama rinktis atsargiai, ypač vaikams ir vartojantiems imunosupresinius vaistus (1, 2). Tačiau Europos dermatologų ir alergologų atopinio dermatito gydymo rekomendacijose pabrėžiama, kad fototerapijos naudojimas AD gydyti iš esmės yra empirinis ir pagrįstas santykinai mažais įrodymais pagrįstais duomenimis. Akivaizdu, kad reikia atlikti tolesnius AD fototerapijos veiksmingumo ir saugumo tyrimus, nes ji dažnai naudojama AD sergantiems pacientams.

Nepageidaujamas poveikis

Odos eritema, niežėjimas, deginimo ar tempimo jausmas, sausumas, nudegimas, odos spalvos pokyčiai (įdegis), ankstyvas odos senėjimas ir odos navikinės ligos bei pykinimas (tik taikant sisteminę PUVA).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fototerapija turi būti atliekama su medicinos personalo priežiūra, gydymui naudojama techniškai tvarkinga ir reguliariai monitoruojama aparatūra. Gydymo metu būtinos apsauginės priemonės (akiniai, pridengti lytinių organų sritį), siekiant išvengti šalutinių reiškinių (1, 98, 100).

Nėra vienodų fototerapijos skyrimo vaikams rekomendacijų. Literatūroje paskelbti keli tyrimai, kuriais įrodytas UVB ir UVA terapijos efektyvumas gydant vaikų AD (101, 102), tačiau trūksta duomenų apie ilgalaikio gydymo padarinius. Taip pat kai kurie vaikai gali bijoti fototerapijos aparatų ir jų skleidžiamų garsų. Įvertinus paciento amžių, odos fototipą ir ligos sunkumo laipsnį, atsaką į kitus gydymo būdus, siaurabangė fototerapija gali būti skiriama vaikų AD gydymui, tačiau gydymo dozė, procedūrų dažnis ir gydymo trukmė turi būti parinkta individualiai (1, 98, 103).

Fototerapijos UVB-311 nm ir UVA/UVB-311 nm (KOMBI) spinduliais kontraindikacijos:

Absoliučios kontraindikacijos:

- Genetinės ligos, kai yra padidėjęs odos jautrumas UV spinduliams ir (ar) padidėjusi odos vėžio rizika (pigmentinė kseroderma, *Cockayne* sindromas, *Bloom* sindromas, porfirija), dermatomiozitas, sisteminė raudonoji vilkligė.

Santykinės kontraindikacijos:

- Displaziniai apgamai.
- Odos piktybinės navikinės ligos anamnezėje.
- Fotosensibilizuojančių vaistų vartojimas (žr. 11 lentelę).
- Imunosupresinis gydymas.
- Atviros žaizdos švitinimo srityje.
- Epilepsija.
- Sunkios lėtinės ligos ir emociniai sutrikimai (III–IV laipsnio širdies nepakankamumas, klaustrofobija ir kt.).
- Nemobilumas, nesant galimybės išstovėti fototerapijos kabinoje be priežiūros.
- Gydymo režimo ir saugumo priemonių nesilaikymas.

Sisteminės fotochemoterapijos (PUVA) kontraindikacijos:

Absoliučios kontraindikacijos:

- Genetinės ligos, kai yra padidėjęs odos jautrumas UV spinduliams ir (ar) padidėjusi odos vėžio rizika (pigmentinė kseroderma, *Cockayne* sindromas, *Bloom* sindromas, porfirija), dermatomiozitas, sisteminė raudonoji vilkligė.
- Vartojamas ciklosporinas.
- Nėštumas.
- Žindymas.
- Vaikai jaunesni nei <12 m. amžiaus

Santykinės kontraindikacijos:

- Displaziniai apgamai.
- Fotosensibilizuojančių vaistų vartojimas (žr. 11 lentelę).
- Piktybiniai odos navikai anamnezėje.
- Sunkios inkstų, kepenų ar širdies ligos (taikant sisteminę PUVA).
- Pasiiekta didelė UV kumuliacinė dozė (k. d. >1 000 J).
- Epilepsija.

- Emociniai sutrikimai (pvz., klaustrofobija ir kt.).
- Nemobilumas, nesant galimybės išstovėti fototerapijos kabinoje be priežiūros (122).

Vaistų sąveika

Fotosensibilizuojantys vaistai (11 lentelė) gali sukelti fototoksines ir fotoalergines reakcijas, todėl prieš pradėdant gydymą fototerapija būtina išsiaiškinti, ar pacientas nevalo fotosensibilizuojančių vaistų, ir nutraukti jų vartojimą gydymo metu, jei tai yra įmanoma (104, 105).

11 lentelė. Fotosensibilizuojantys vaistai (adaptuota pagal Kaae J. et al., 2010), žr. (104)

VAISTŲ GRUPĖ	FOTOJAUTRUMĄ GALINTYS PROVOKUOTI VAISTAI
Antiaritmniai vaistai	Amiodaronas
Antibiotikai	Cefotaksimas, ceftazidimas, ciprofloksacinas, dapsonas, doksiciklinas, izoniazidas, levofloksacinas, moksifloksacinas, ofloksacinas, pirazinamidas, trimetoprimas
Antidepresantai	Citalopramas, escitalopramas, fluoksetinas, fluvoksaminas, imipraminas, klomipraminas, paroksetinas, sertralinas, venlafaksinas
Antiepilepsiniai vaistai	Karbamazepinas
Antihipertenziniai vaistai	Amlodipinas, diltiazemas, enalaprilis, kvinaprilis, metildopa, nifedipinas, ramiprilis, rilmenidinas, valsartanas
Vaistai nuo psichozės nerimui gydyti	Alprazolamas, chlordiazepoksidai, chlorpromazinas, flupentiksolis, klozapinas, olanzapinas
Antitromboziniai vaistai	Klopidogrelis
Chemoterapiniai medikamentai	Dakarbazinas, epirubicinas, imatinibas, fluoruracilas, flutamidas, kapecitabinas, paklitakselis, tegafuras, vandetinibas, vinblastinas
Diuretikai	Furozemidas, hidrochlorotiazidas, indapamidas
Hipoglikeminiai vaistai	Glipizidas
Hormoniniai kontraceptikai	Etinilestradiolis
Imunosupresantai, imunomodulatoriai	Leflunomidas, metotreksatas, ciklosporinas
Mažinantys cholesterolį vaistai	Atorvastatinas, fenofibratas, simvastatinas
Nesterooidiniai vaistai nuo uždegimo	Celekoksibas, diklofenakas, ibuprofenas, ketoprofenas, naproksenas, piroksikamas
Vaistai nuo grybelio	Itrakonazolis, grizeofulvinas, ketakonazolis, vorikonazolis
Retinoidai	Acitretinas, izotretinoinas, tretinoinas
Kiti vaistai	Hidroksichlorokvinas, efavirenzas, mesalazinas, ranitidinas
Kitos medžiagos	Degutas, jonažolės preparatai
NEMEDIKAMENTINIAI PREPARATAI	
Apsauginiai kremai nuo saulės	Benzofenonai (<i>oxybenzone</i> , <i>benzophenone-3</i>), cinamatai, oktokrilenas, paraaminobenzoinė r., salicilatai
Kvapiosios medžiagos	6-metilumarinas, muskusas, sandalmedžio aliejus

Bendrosios fototerapijos rekomendacijos

- Fototerapija rekomenduojama sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, kai gydymas emolientais ir vietinio poveikio GKK ir (ar) KI neefektyvus (2, B).
- Fototerapija gali būti naudojama palaikomajam gydymui (2, B).
- Fototerapija turi būti atliekama su medicinos personalo priežiūra, aparatūra privalo būti techniškai tvarkinga ir reguliariai tikrinama (2, B).
- Fototerapijos dozė pasirenkama atsižvelgiant į odos fototipą ir (ar) MED, gydymas koreguojamas pagal bėrimų ir odos būklę, paciento amžių, šalutines reakcijas, pasiektą gydymo efektą (2, B).
- Vidutinio stiprumo UVA-1 ir siaurabangė UVB fototerapija yra rekomenduojama sergantiesiems AD (1b, A).
- Priklausomai nuo kūno pažeidimo ploto, AD sunkumo laipsnio, stadijos bei lokalizacijos skiriamos viso kūno arba lokaliai UVB-311 nm, viso kūno UVA/UVB-311 nm (KOMBI) fototerapijos arba sisteminės fotochemoterapijos (PUVA) procedūros.
- Rekomenduojama geriau rinktis siaurabangę UVB fototerapiją nei plačiabangę UVB (1a, A).
- Fototerapija gali būti derinama su kitais gydymo būdais, ypač gydymo pradžioje, siekiant išvengti ligos paūmėjimo (emolientai ir GKK) (C).
- PUVA terapija dėl šalutinių reiškinių ir saugumo nėra pats geriausias gydymo būdas (1b, A).
- Fototerapija vaikams nėra kontraindikuotina, bet turi būti skiriama, įvertinus indikacijas, ligos sunkumo laipsnį ir prieš tai skirto gydymo efektyvumą (D).
- AD gydymas eksimerio (angl. *excimer*) lazeriu nėra rekomenduojamas (D).

SISTEMINIS GYDYMAS

Sisteminis gydymas skiriamas, sergant vidutinio sunkumo ar sunkiu, dažnai recidyviniu AD, kai odos priežiūra ir vietinis gydymas bei fototerapija yra nepakankamai efektyvūs ir kai pacientų gyvenimo kokybė yra akivaizdžiai pablogėjusi. Pacientų gyvenimo kokybė turi būti vertinama dermatologinėmis ligomis sergančių pacientų gyvenimo kokybės indeksu (DGKI, angl. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) (žr. 3 priedą). Sisteminis gydymas taip pat gali būti naudingas siekiant sumažinti bendrą vietinių GKK kiekį pacientams, kuriems ilgą laiką reikia didelio stiprių vietinių GKK kiekio dideliems kūno plotams tepti. Taigi sisteminio gydymo kandidatai gali būti pacientai, kurių SCORAD didesnis nei 50 (skalės apibrėžimas), arba pacientai, kuriems nėra kliniškai pakankamo gydymo atsako į tinkamai skiriamą vietinį gydymą (funkcinis apibrėžimas), arba

pacientai, negalintys dalyvauti įprastoje kasdienėje veikloje, laikydamiesi tinkamo gydymo režimo (socialinis apibrėžimas).

Prieš pradėdant sisteminį gydymą, svarbu atmesti svarbias diferencines diagnozes, tokias kaip odos T ląstelių limfoma ir tam tikrais atvejais pirminio imunodeficito sindromus ir nustatyti galimus provokuojančius veiksnius, tokius kaip alerginis kontaktinis dermatitas, netinkamas gydymo režimo laikymasis ir pan. (4).

Iki šiol plataus spektro imunosupresantai, tokie kaip sisteminiai GKK, ciklosporinas (CyA), azatioprinas (AZA), mikofenolato mofetilis (MMF), enteriniu apvalkalu padengtas natrio mikofenolatas (EC-MPS) ir metotreksatas (MTX) yra galimi sisteminiam AD gydymui.

Šiuos vaistus galima apytiksliai suskirstyti į dvi grupes: GKK ir CyA greitai pradeda veikti ir gali būti naudojami AD paūmėjimams gydyti arba sumažinti laiką iki lėtai veikiančių sisteminių imunosupresantų, tokių kaip MTX, AZA ir MMF/EC-MPS. Naujų Jano kinazių inhibitorių baricitinibo (Bari), abrocitinibo (Abro) ir upadacitinibo (Upa) kinetika priskiria šiuos vaistus greitai veikiančių grupei, o Th2 blokatoriai dupilumabas, tralokinumabas ir lebrikizumabas, taip pat IL31 receptorių blokuojančiam nemolizumabui reikia kelių savaičių, kad būtų pasiektas visas efektas.

Rekomendacijos pradėti sisteminį gydymą pateikiamos 12 lentelėje. Sisteminio gydymo dozės ir stebėjimo gydymo metu rekomendacijų santrumpa pateikiama 13 ir 14 lentelėse.

12 lentelė. Sisteminio AD gydymo indikacijos (adaptuota pagal Sidbury R., et al., 2014); žr.(100).

- Sisteminis imunomoduliuojantis AD gydymas indikuotinas vaikams ir suaugusiesiems, kuriems paskirtas lokalus ir (ar) sisteminis gydymas / fototerapija yra neefektyvus ir adekvačiai nesumažina ligos sunkumo laipsnio ir simptomų.
- Sisteminis imunomoduliuojantis gydymas rekomenduojamas tada, kai paciento odos liga turi reikšmingą neigiamą fizinį, emocinį ir socialinį poveikį.
- Visi imunomoduliuojantys vaistai pasiekus pageidaujamą / norimą efektą, turi būti skiriami minimaliomis efektyviomis dozėmis.
- Siekiant užtikrinti minimalią sisteminio imunomoduliuojančio gydymo trukmę ir dozę, rekomenduojama skirti papildomą vietinį gydymą.
- Kol kas trūksta duomenų, kuriais remiantis būtų galima sudaryti vienodus ir nekintamus gydymo protokolus, todėl gydymo taktikos parinkimas priklauso nuo

individualaus paciento būklės, ligos eigos, sunkumo laipsnio, gretutinių ligų ir gydymo prioritetų.

- Sisteminių GKK vartojimas nerekomenduojamas. Juos rekomenduojama skirti tik trumpalaikiam gydymui, AD paūmėjimams, kol ims veikti sisteminis imunomoduliuojantis gydymas.

13 lentelė. Sisteminio AD gydymo rekomendacijos (adaptuota pagal Wollenberg A., et al. 2022); žr. (4)

	Tradicinis sisteminis gydymas			Biologija		JAK inhibitoriai		Gelbėjimo terapija
	Ciklosporinas	Metotrek-satas*	Azatio-prinas*	Dupilu-mabas	Tralokinu-mabas	Barici-tinibas	Upadaci-tinibas	Sisteminiai kortikoste-roidai
Dozė suaugu-siems	Licencijuoti ≥ 16 metų pacientams, standartinės dozės suaugusiesiems: 2,5–5 mg/kg per dieną dviem vienkartinėmis dozėmis	„Off-label use“*; dažniausiai vartojamos dozės suaugusiesiems: pradinė dozė: 5–15 mg per savaitę; Didžiausia dozė: 25 mg per savaitę	„Off-label use“*; dažniausiai vartojama suaugusiųjų dozė: 1–3 mg/kg per parą	Licencijuota ≥ 6 metų pacientams; suaugusiesiems: iš pradžių 600 mg po oda pirmą dieną, po to 300 mg kas antrą savaitę	Licencijuota suaugusiesiems; iš pradžių 600 mg s.c. 1 dieną, po to 300 mg kas antrą savaitę; apsvastykite dozavimą kas mėnesį tiems, kuriems gydymas skiriamas 16 savaitių, tiems, kurių oda yra švari arba beveik švari	Licencijuota suaugusiesiems; Dozavimas suaugusiesiems: 4 mg per parą, galima sumažinti iki 2 mg per parą, priklausomai nuo atsako į gydymą	Licencijuota ≥ 12 metų pacientams; Dozavimas suaugusiesiems: 15 arba 30 mg per parą, atsižvelgiant į individualią paciento būklę; ≥ 65 amžiaus pacientams: 15 mg per parą; reikia apsvastyti mažiausią veiksmingą palaikomąją dozę	Bendroji licencija suaugusiesiems ir vaikams; Didžiausia dozė: 1 mg/kg per parą
Laikas iki simptomų pagerėjimo (savaitės)	1-2	8-12	8-12	4-6	4-8	1-2	1-2	1-2
Laikas iki atkryčio (savaitės, remiantis ekspertų)	<2	>12	>12	>8	>8	<2	<2	<2

patir- timi)								
Ištyri- mas prieš gydymą	Bendras kraujo tyrimas, kreatininas ir kepenų fermentai, kraujospūdis	Bendras kraujo tyrimas, kreatininas ir kepenų fermentai, ištyrimas dėl lėtinių infekcijų	Bendras kraujo tyrimas, kreatininas ir kepenų fermentai, TPMT aktyvumas, jei įmanoma / jei yra indikacijų, ištyrimas dėl lėtinių infekcijų	Neprivaloma	Neprivaloma	Bendras kraujo tyrimas, lipidų profilis, kepenų fermentai Papildytas būtų toks: Bendras kraujo tyrimas, lipidų, inkstų ir kepenų profilis. Jei yra indikacijų kreatinfos fokinazė, ištyrimas dėl hepatito ir tuberkuliozės	Bendras kraujo tyrimas, lipidų profilis, kepenų fermentai ištyrimas dėl hepatito ir tuberkuliozės	Nėra būtinas trumpalaikiam gydymui, stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir antinksčių slopinimo galimybę taikant gydymą didelėmis dozėmis / ilgą laiką
Stebė- jimas gydymo metu	Bendras kraujo tyrimas, inkstų ir kepenų profilis, kraujospūdis po 4 sav., vėliau kas 3 mėnesius	Bendras kraujo tyrimas, kreatininas ir kepenų fermentai kas 4 sav. pirmus 3 mėnesius, vėliau kas 8-12 sav.	BKT, kreatininas ir kepenų fermentai kas 2 sav. pirmus 2 mėnesius. Nuo 3 iki 6 mėnesio – kas 4 sav., vėliau kas 8 savaites.	Neprivaloma	Neprivaloma	Bendras kraujo tyrimas, lipidų, kreatininas ir kepenų fermentai, jei yra indikacijų kreatinfos fokinazė, po 4 sav. ir vėliau kas 12 sav.	Bendras kraujo tyrimas, lipidų, kreatininas ir kepenų fermentai, jei yra indikacijų kreatinfos fokinazė, po 4 sav. ir vėliau kas 12 sav.	Nėra būtinas trumpalaikiam gydymui,
Svar- biausi šaluti- niai povei- kiai	Serumo kreatinino ↑, kraujospūdis ↑	Pykinimas, nuovargis, kepenų fermentų ↑, mielotoksiškumas	Virškinimo trakto sutrikimai, idiosinkratinės padidėjusio jautrumo reakcijos, hepatotoksiškumas, mielotoksinis poveikis	Konjunktyvitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, artralgija	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos; konjunktyvitas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, MTL cholesterolio padidėjimas; trombotozė, pykini-	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, aknė; galvos skausmas, anemija ir neutropenija, CK padidėjimas, MTL cholesterolo-	Odos atrofija, svorio padidėjimas, miego sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, hiperglikemija arba naujas diabetas, pepsinės

						mas ir pilvo skausmas, herpes virusinės infekcijos, aknė	lio kiekio padidėjimas, pykinimas ir pilvo skausmas	opos/gastritas, osteoporozė
--	--	--	--	--	--	--	---	-----------------------------

* patvirtintų indikacijų AD gydymui neturi ir skiriami ne pagal preparato charakteristikų santraukos reikalavimus (angl. „off-label use“); TPMT – tiopurino metiltransferazė

14 lentelė. Stebėjimo rekomendacijos gydant sisteminiais imunosupresantais (adaptuota pagal Sidbury R., et al., 2014); žr. (100)

Vaistas	Pradinis ištyrimas	Stebėjimas	Pastabos
Ciklosporinas	AKS BKT Šlapalas, kreatininas AST, ALT, GGT Lipidograma B ir C hepatitų žymenys ŽIV, jei indikuotina, Ištyrimas dėl TB (krūtinės ląstos rentgenograma) Nėštumo testas, jei indikuotina	AKS kiekvieno vizito metu Po 4 sav. nuo gydymo paskyrimo ir vėliau kas 3 mėn.: Inkstų funkcija Kepenų funkcija BKT. Jei dozė padidinta, tyrimus pakartoti po 2–4 sav. Jei indikuotina: nėštumo testas 1 k/m.; ištyrimas dėl TBC	Jei kreatininas padidėja >25 proc. virš normos, sumažinti dozę 1 mg/kg/d 2–4 sav. po to tyrimą pakartoti; Nutraukti gydymą, jei kreatinino padidėjimas išlieka >25 proc. virš normos; Tęsti gydymą, jei kreatinino padidėja iki 25 proc. virš normos.
Azatioprinas	Bazinis TPMT (jei prieinamas) BKT Šlapalas, kreatininas AST, ALT, GGT B ir C hepatitų žymenys ŽIV, jei indikuotina Ištyrimas dėl TB (krūtinės ląstos rentgenograma), nėštumo	BKT, kepenų funkcija ir inkstų funkcija 2 k./ per mėnesį pirmus du mėnesius, kas 1 mėn. kitus 4 mėn., vėliau kas du mėnesius arba kai padidinama dozė; Jei indikuotina: nėštumo testas, 1k./m.; ištyrimas dėl TB	Dozę koreguoti pagal TPMT fermentų aktyvumą (jei įmanoma nustatyti)
Metotreksatas	BKT AST, ALT, GGT Šlapalas, kreatininas B ir C hepatitų žymenys ŽIV, jei indikuotina	BKT, Kepenų funkcija Inkstų funkcija kas 4 sav. pirmus tris gydymo mėnesius, vėliau kas 8–12 sav. Kasmet ištirti dėl TB (krūtinės	Kepenų fermentai gali padidėti paskyrus MTX; kepenų fermentams padidėjus 2–3 kartus, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti kepenų fermentus. Jei grįžta į normą,

	Ištyrimas dėl TB (krūtinės ąstos rentgenograma) Nėštumo testas	rentgenograma) ir pilvo UG (dėl kepenų fibrozės) Jei yra indikacijų – nėštumo testas	gydymą tęsti, jei ne, gydymą nutraukti. MTX neskirti pacientams, turintiems hepatotoksiškumo riziką Siųsti pulmonologo konsultacijai ir apsvarstyti plaučių funkcijos testų skyrimą pacientams, kuriems prieš skiriant arba vartojimo metu pasireiškė astmos ar lėtinio kosulio simptomai.
Mikofenolato mofetilis	BKT+leukograma AST, ALT, GGT Šlapalas, kreatininas Ištyrimas dėl TB (krūtinės ąstos rentgenograma) Jei yra indikacijų, ištyrimas dėl ŽIV, Nėštumo testas	BKT+leukograma, kepenų funkcija kas dvi savaites 1 mėn., vėliau 1 k./mėn. ateinančius tris mėnesius, vėliau kas 2–3 mėn. Kasmet ištyrimas dėl TBC. Jei yra indikacijų – nėštumo testas	

AKS – arterinis kraujo spaudimas; AST – aspartataminotransferazė; ALT – alaninaminotransferazė; BKT – bendras kraujo tyrimas; GGT – gamaglutamiltransferazė; K+ – kalis; Mg+ – magnis; TPMT – tiopurino metiltransferazė, ŽIV – žmogaus imunodeficit virusas, TB – tuberkuliozė

Sisteminiai gliukokortikosteroidai

GKK yra antinksčių išskiriama medžiaga, kuri reguliuoja imuninę sistemą ir streso atsaką. Jie stabdo ąstelių proliferaciją, sukelia vazokonstrikciją ir taip slopina uždegimą (1, 2, 100, 106, 107). Sisteminė GKK terapija yra vienas iš populiariausių AD paūmėjimo gydymo būdų. Daugybė klinikinės praktikos metų rodo šio vaisto efektyvumą, tačiau kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriais būtų siekiama įvertinti sisteminių GKK efektyvumą, gydant AD, trūksta. Nustatyta, kad, gydant AD, sisteminiai GKK sukelia greitą, bet trumpalaikį atsaką, o, gydymą nutraukus, dažnai būna greitas ir dar stipresnis ligos atkrytis (100, 106, 107).

Indikacijos

Vidutinio sunkumo ar sunkus AD paūmėjimas

Dozė ir gydymo režimas

Sisteminiai GKK labai efektyvūs trumpalaikiai (1–2 sav.) arba pulsinei (2–4 d.) AD terapijai. Dozė ir gydymo trukmė parenkama atsižvelgiant į kūno svorį, veikliąją medžiagą, skyrimo būdą. Dažniausiai rekomenduojama 0,2–0,5 mg/kg/d (maksimali 1 mg/kg/d) prednizolono dozė. Nutraukiant GKK kursą, rekomenduojama laipsniškai mažinti dozę, siekiant sumažinti antinksčių supresijos riziką, tačiau gydymas turi būti kuo greičiau nutrauktas arba sumažintas. Ilgalaikis GKK vartojimas nėra rekomenduojamas dėl nepageidaujamo poveikio (2, 6, 100). Pacientai, kuriems yra vidutinis ar sunkus AD, turėtų pradėti vartoti kitus sisteminius imunosupresantus, derinant su vietiniu gydymu (47, 108). Esant sunkioms AD formoms, sisteminiai GKK gali būti vartojami kaip pereinamoji terapija, kol bus pasiektas kitų imunosupresinių vaistų terapinis efektas (2, 100). AD pacientams rekomenduojama derinti sisteminius GKK, kaip ir bet kokį sisteminį gydymą, su emolientais ir, kai reikia, vietiniu gydymu nuo uždegimo.

Veiksmingumas

Sisteminiai GKK veiksmingai sumažina AD simptomus, tačiau trūksta duomenų apie jų efektyvumą, norint pasiekti ilgalaikę remisiją. Schmitt ir kolegos, atlikę dvigubai aklą placebo kontroliuojamą studiją, kurioje lygintas prednizolono, ciklosporino ir placebo efektyvumas, nustatyta, kad tik vienam iš dvidešimt septynių pacientų, dvi savaites gydytų sisteminiu prednizolonu, SCORAD indeksas, vertinant po 4 savaičių, pagerėjo daugiau kaip 75 proc. pradinės vertės. Tyrimas buvo nutrauktas dėl nustatyto didelio sisteminiu prednizolonu gydytų pacientų ligos recidyvų skaičiaus (100).

Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų rizika kyla, didėjant vaisto dozėms (pvz., daugiau nei 10 mg prednizolono per dieną) ir esant ilgalaikiam vartojimui (ilgiau nei 4 savaites). Nepageidaujami sisteminių GKK reiškiniai: odos atrofija, hipertenzija, gliukozės toleravimo sutrikimai, pepsinės opos / gastritas, svorio padidėjimas, kaulų tankio sumažėjimas, emocinis nestabilumas, miego sutrikimai, padidėjęs imlumas infekcijoms (2, 4, 100). Vaikų, vartojančių sisteminius GKK, augimas gali sulėtėti (100, 109).

Ypač ilgai vartojant GKK pacientams taip pat gali išsivystyti antinksčių slopinimas, o kartu ir didelė AD paūmėjimų rizika mažinant dozę, nutraukti gydymą gali būti sudėtinga. Todėl reikia vengti ilgalaikio suaugusiųjų ir vaikų gydymo sisteminiiais GKK. Net ir gana didelės dozės vartojimą galima tiesiog nutraukti nemažinant, kai vartojama ne ilgiau kaip 3 savaites (4).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumo kategorija A

Pacientai, kurie šiais vaistais gydomi ilgą laiką, turėtų vartoti kalcio ir vitamino D papildus bei būti stebimi dėl infekcijų. Jiems reikia reguliariai matuoti AKS, tikrintis pas oftalmologą, stebėti, ar nesivysto antinksčių funkcijos slopinimas (supresija), ir ištirti kaulų tankį (2, 100).

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai.
- Tuberkuliozė, sisteminės grybelinės infekcijos ir kitos ūminės ar lėtinės virusinės ar bakterinės infekcijos, kurioms neskirta adekvataus specifinio antimikrobinio ar chemoterapinio gydymo.
- Negalima skiepyti gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, jei pacientas vartoja imuninę sistemą slopinančią kortikosteroidų dozę.

Stebėjimas

Stebėjimas turėtų būti pagrįstas individualiais paciento poreikiais.

Vaistų sąveika

Vaistiniai preparatai, slopinantys CYP3A4, pavyzdžiui, klaritromicinas, eritromicinas, itrakonazolas, ketokonazolas ir troleandomicinas, didina GKK koncentraciją plazmoje ir lėtina jų eliminaciją, todėl gali stiprėti ir gydomasis, ir nepageidaujamas GKK poveikis (100).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Trumpalaikis GKK skyrimas (iki vienos savaitės) rekomenduojamas tik tada, kai reikia greitai suvaldyti ligos paūmėjimą, kol pradės veikti kitas paskirtas imunomoduliuojantis gydymas (D).
- Dozė parenkama pagal kūno svorį, rekomenduojama neviršyti 0,5 mg/kg/d (D).
- Ilgalaikis AD gydymas sisteminiais GKK nėra rekomenduojamas nei suaugusiesiems, nei vaikams (D).

Ciklosporinas

Ciklosporinas yra KI, kuris efektyviai blokuoja T limfocitus ir IL-2 gamybą (100).

Indikacijos

Ciklosporinas patvirtintas suaugusiųjų ir vaikų vidutinio sunkumo ir sunkiam AD gydyti daugelyje Europos šalių. Ilgą laiką buvo rekomenduojamas kaip pirmos eilės medikamentas esant sunkiam AD, kai kiti gydymo būdai neveiksmingi, nėra prieinamų kitų naujų gydymo būdų arba jie kontraindikuotini. Tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis vaisto vartojimas padeda efektyviai kontroliuoti sunkų AD, tačiau vaisto toksiškumas (ypač nefrotoksiškumas) riboja jo ilgalaikį vartojimą.

Dozė ir gydymo režimas

Skiriamas ≥ 16 metų pacientams. Įprastai ciklosporiną pradedama skirti nuo 2,5 mg/kg per dieną ir dozė didinama 0,5–1 mg/kg per dieną 2–4 savaitių intervalais iki 5 mg/kg per dieną, jei per 4 savaites nepasiekama visiška ar dalinė ligos remisija. Dienos dozė dalijama į dvi dalis. Po 6 savaitių dozė turėtų būti sumažinama iki 2,5–3 mg/kg per dieną palaikomajam gydymui (2, 6, 100). Paūmėjimų metu gali būti skiriamas trumpalaikis gydymas: 4–5 mg/kg kūno svorio per dieną. Daugelis pacientų nurodo reikšmingą būklės pagerėjimą po 1–2 savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios (100). Gydymo trukmė varijuoja nuo 3 mėnesių iki 2 metų, bet kai kurie pacientai gydymą ciklosporinu gerai toleruoja ir ilgesnį laiką (110).

AD pacientams rekomenduojama derinti ciklosporiną, kaip ir bet kokį sisteminį gydymą, su emolientais ir, kai reikia, vietiniu gydymu nuo uždegimo (4).

Veiksmingumas

Ciklosporinas yra labai veiksmingas gydant AD tiek vaikams, tiek suaugusiems, tačiau vaikai jį geriau toleruoja. Tyrimų duomenimis, po 6–8 gydymo ciklosporinu savaitių kliniškai reikšmingai pagerėjo 55 proc. pacientų odos būklė: sumažėjo bėrimų plotas, eritema, nemiga ir vietinių GKK vartojimas. Nutraukus ciklosporino vartojimą, simptomai pasikartojo vidutiniškai po 8 savaitių (111).

Lyginant ciklosporino ir fototerapijos efektyvumą, nustatyta, kad vartoję ciklosporiną pacientai per metus turėjo daugiau remisijos dienų, nei tie pacientai, kurie gydyti fototerapija (112).

Palyginus sergančių sunkiu AD vaikų (2–16 metų, iš viso 40 vaikų) ilgalaikio ir trumpalaikio gydymo ciklosporinu režimų efektyvumą, nustatyta, kad gydant tiek pertraukiamai, tiek nuolatinio režimu, reikšmingai kliniškai pagerėja ir gyvenimo kokybė. Nuolatinio gydymo režimo grupėje gauti geresni rodikliai, bet pertraukiamo režimo metu buvo mažesnė kumuliacinė ciklosporino dozė. Autoriai rekomenduoja gydymo režimą pasirinkti individualiai, įvertinus klinikinę situaciją (113).

Atliekant tyrimus, kurių metu lygintas vaistų veiksmingumas, ciklosporinas buvo pranašesnis už MTX, prednizoloną, IVIG, UVA ir UVB fototerapiją, tačiau mažiau veiksmingas nei dupilumabas (114–116).

Nepageidaujamas poveikis

Ciklosporino terapinis indeksas yra siauras, todėl reikia atidžiai stebėti kraujospūdį ir inkstų funkcijos sutrikimo požymius. Taip pat gali būti galvos skausmas, tremoras, parestezijos, hipertrichozė, dantenu hiperplazija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, mialgijos, hipertrigliceridemija, hipomagnezemija, hiperkalemija, hiperbilirubinemija, padidėjusi infekcijų ir piktybinių ligų (odos, limfoproliferacinių) rizika (100). Pažymėtina, kad kliniškai reikšmingas kreatinino padidėjimas nustatomas retai.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumo kategorija C. Nėščiosioms, sergančioms sunkiu AD, galima skirti ciklosporiną. Iki šiol nežinoma apie padidėjusią įgimtų apsigimimų ar vaisiaus mirties riziką. Negalima atmesti padidėjusios naujagimio mažo svorio rizikos. Jei tikėtina, kad sisteminio gydymo prireiks viso nėštumo metu, ciklosporinas yra pirmasis gydymo pasirinkimas (117).

Vakcinacija gyvomis vakcinomis nerekomenduojama dėl didesnės nepageidaujamų reakcijų tikimybės ir galimo vakcinos neefektyvumo. Vakcinaciją rekomenduojama atlikti per 2 savaites prieš arba 4–6 savaites po gydymo ciklosporinu (2, 100).

Dėl galimo toksiškumo vaistas skiriamas ne ilgiau kaip vienus metus.

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai.
- Kartu vartojant produktų, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės).
- Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio Pglukoproteino (angl. *multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) ar organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins*, OATP) substratai ir kurių koncentracijos padidėjimas plazmoje yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, pavyzdžiui, bosentano, dabigatrano eteksilato ir aliskireno (118).

Stebėjimas

Skiriant ciklosporiną reikėtų stebėti kraujospūdį, atlikti bendrą kraujo tyrimą, vertinti inkstų ir kepenų rodiklius (įskaitant GGT) (pvz., prieš pradėdant, po 4 savaičių ir vėliau kas 3 mėnesius).

Prieš gydymą rekomenduojama atlikti hepatitų B ir C bei ŽIV patikrą.

Vaistų sąveika

Kartu su ciklosporinu galima taikyti vietinį gydymą GKK ir (arba) KI. Turėtų būti atkreiptas dėmesys į pacientus, kurie vartoja kitus sisteminius vaistus, nes ciklosporinas sąveikauja su daugeliu kitų vaistų (pvz.: jonažole, zolpidemu, fluoksetinu, amlodipinu) (2, 6, 100). Fototerapija (UVA, UVB ir PUVA) kartu su ciklosporinu neturėtų būti taikoma dėl jo fototoksiškumo ir padidėjusios odos vėžio rizikos. Geriant ciklosporiną ir būnant saulėje, būtina naudoti apsaugines priemones nuo UV spindulių (drabužius, galvos apdangalus, apsauginius preparatus nuo saulės ir kt.) (100, 107).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Ciklosporinas gali būti skiriamas sunkaus lėtinio suaugusiųjų AD atvejais. Gydymo trukmė neturėtų viršyti vienų metų. Gydymo metu būtina pacientą stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių (1a, A).
- Ciklosporino gali būti skiriama vaikų ir paauglių sunkaus ir gydymui atsparaus AD atvejais. Gydymo metu būtinas nuolatinis ir kruopštus, ypač dėl inkstų funkcijos, stebėjimas (2b, B).
- Gydymo ciklosporinu trukmė priklauso nuo klinikinio atsako ir vaisto toleravimo. AD gydyti gali būti skiriamas tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis gydymo kursai (D).
- Ilgalaikio gydymo ciklosporinu metu didėja nepageidaujamų reiškinių kiekis, ypač galimi inkstų funkcijos sutrikimai, todėl rekomenduojama rinktis trumpalaikį 3–6 mėnesių gydymo ciklosporinu režimą (D).
- Po dvejų gydymo ciklosporinu metų rekomenduojama gydymą nutraukti arba parinkti kitą gydymą, nors dalis pacientų gali toleruoti ir ilgesnį gydymą mažomis ciklosporino dozėmis (D).
- Rekomenduojama pradinė ciklosporino dozė – 2,5–5 mg/kg/d, padalyta į dvi lygias dalis. Pasiekus klinikinį atsaką, dozė turi būti mažinama po 0,5–1 mg/kg/d kas dvi savaites (D).
- Dozę mažinti būtina, kai pasiekiamas klinikinis efektas. Ilgalaikis gydymas mažomis dozėmis gali būti skiriamas išskirtiniais atvejais (D).

- Gydot ciklosporinu, nerekomenduojama fototerapija. Gydomo metu būtina tinkama apsauga nuo UV spindulių (D).
- Vakcinaciją rekomenduojama atlikti 2 savaites prieš arba 4–6 savaites po gydymo ciklosporinu. Nerekomenduojamos gyvosios vakcinos (D).

Azatioprinas

Azatioprinas (AZA) yra proaistas, kuris *in vivo* greitai paverčiamas antimetabolitu 6 merkaptopurinu (6-MP), suskaidžius imidazolo šoninę grandinę. Manoma, kad pagrindinis imunosupresinis poveikis pasireiškia per 6 MP metabolitus, tioguanino nukleotidus, kurie vėliau įtraukiami į DNR ir slopina jos sintezę, taip paveikia greičiausiai atsinaujinančias ląsteles, stabdo leukocitų proliferaciją ir slopina uždegimą (4).

Indikacijos

AZA patvirtintų indikacijų AD gydymui neturi ir skiriamas ne pagal informacinio lapelio reikalavimus (angl. *off-label use*). Azatioprinas rekomenduojamas kaip antros eilės gydymas esant sunkiam ir gydymui atspariam AD. Šis vaistas yra efektyvus palengvinti odos pažeidimo, niežėjimo ir nemigos simptomus bei mažinti stafilokokų kolonizaciją (2, 6, 100).

Dozė ir gydymo režimas

Rekomenduojama AZA dozė suaugusiesiems ir vaikams: 1–3 mg/kg kūno svorio per dieną, atsižvelgiant į šalutinius gydymo reiškinius. AZA veikimo pradžia yra lėta ir maksimalus efektyvumas pasiekiamas tik po 8–12 savaičių nuo terapijos pradžios (2, 4, 107).

Jei AD nepagerėja per 3 mėnesius, reikia apsvarstyti AZA vartojimo nutraukimą. AD pacientams rekomenduojame derinti AZA, kaip ir bet kokį sisteminių gydymą su emolientais ir, kai reikia, vietiniu gydymu nuo uždegimo (2, 118). Jei galima prieš gydymą išmatuoti tiopurino S-metiltransferazės (TPMT) aktyvumą, siūloma tokia AZA dozė:

- labai mažas aktyvumas (<2,5/ml eritrocitų), gydymo pradėti negalima,
- vidutinis aktyvumas (2,5–7,5 nmol/h/ml eritrocitų): 0,5 mg/kg kūno svorio per dieną pirmąsias 4 savaites, o vėliau didinti iki 1,0 mg/kg kūno svorio per dieną,
- normalus aktyvumas (>7,5 nmol/h/ml eritrocitų): 2,0 mg/kg kūno svorio per dieną pirmąsias 4 savaites, o vėliau padidinti iki 2,5–3,0 mg/kg kūno svorio per dieną (4)

Nustatyta, kad mažos AZA dozės (0,5–1,0 mg/kg kūno svorio per dieną) pirmąsias 4 savaites sumažino šalutinį poveikį virškinamajam traktui (119).

Jei TPMT rezultatų nėra prieš pradėdant gydymą AZA, prieš skiriant visą gydymo dozę, maždaug 4–6 savaites reikia skirti pusę standartinės dozės, atidžiai stebėti bendro kraujo tyrimo rezultatus ir kepenų veiklos rodiklius (4).

Veiksmingumas

Tyrimų metu lyginant AZA veiksmingumą su *placebo*, rastas statistiškai reikšmingas pagerėjimas: AZA gydytų pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, grupėje: 26–37 proc. palengvėjo AD simptomai (120, 121). AZA veiksmingumas yra panašus į MTX, bet mažesnis, palyginti su dupilumabo ir ciklosporino, pašalinant klinikinius AD požymius (116).

Nepageidaujamas poveikis

Skiriant gydymą trumpai ar vidutiniškai ilgai – dažniausiai pranešta apie nuo dozės priklausomą nepageidaujamą toksiinį poveikį kepenims ir mielotoksiškumą, kartu su virškinamojo trakto sutrikimais. Be to, gali būti idiosinkratinės padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., karščiavimas, sąstingis, mialgija, artralgija ir kartais pankreatitas). Buvo susirūpinta dėl galimo kancerogeniškumo, kurį sukelia ilgalaikis gydymas AZA (daugiausia plokščialąstelinio odos vėžio ir ne Hodžkino limfomos), ypač jei jis derinamas su kitais imunosupresantais (4, 116), (118, 140).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumo kategorija D (100). Nėštumo metu AZA turėtų būti vartojamas tik esant griežtoms indikacijoms (2).

AZA metabolizmo metu susidaro imunosupresiniai metabolitai, todėl prieš skiriant gydymą rekomenduojama pagal galimybę nustatyti tiopurino metiltransferazės (TPMT) aktyvumą.

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, 6-merkaptopurinui (azatioprino metabolitui) arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Sunkios infekcinės ligos.
- Sunkus kepenų arba kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas.
- Pankreatitas.
- Vakcinacija bet kokia gyvąja vakcina, ypač BCG, raupų ar geltonosios karštligės vakcina.
- Nėštumas, išskyrus atvejus, kai nauda yra didesnė už riziką.

- Žindymo laikotarpis (100).

Stebėjimas

Pradinis ištyrimas: visas kraujo tyrimas, inkstų ir kepenų profilis. TPMT aktyvumas, jei įmanoma. Prieš pradėdant gydymą, reikia atlikti patikrinimą dėl lėtinių infekcijų (pvz., hepatitų B/C, ŽIV).

Stebėjimas: bendras kraujo tyrimas, inkstų ir kepenų veiklos rodiklių tyrimai du kartus per mėnesį du mėnesius, kas mėnesį 4 mėnesius, vėliau kas antrą mėnesį ir didinant dozę.

Nėštumo testas prieš gydymą AZA ir jo metu, jei reikia.

Vaistų sąveika

Kartu su AZA gali būti taikomas vietinis gydymas GKK ir (arba) KI. AZA vartojant kartu su alopurinoliu, didėja pancitopenijos rizika, o su kaptoprilu – didėja anemijos ir leukopenijos rizika. Kartu vartojant varfariną, silpnėja antikoaguliacinis varfarino poveikis. Rifampicinas sumažina azatioprino poveikį, didėja hepatotoksiškumas (100). Nepatariama AZA vartoti kartu su fototerapija (ypač UVA) dėl DNR pažeidimo ir galimo fotokancerogeniškumo (107, 122).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Azatiopriną gali būti skiriamas suaugusiųjų AD gydymui, jei ciklosporinas neefektyvus ar kontraindikuotinas (1b, A).
- Azatiopriną, kai yra indikacijų, gali būti skiriamas vaikams, jei yra sunkus AD (4, C).
- Siekiant įvertinti galimą kaulų čiulpų supresijos riziką ir parinkti tinkamą dozę, prieš skiriant gydymą azatioprinu, pagal galimybes iširti tiopurino metiltransferazės (TPMT) aktyvumą. Esant normaliam TPMT aktyvumui, rekomenduojama 1–3 mg/kg/d azatioprino dozė (1b, A).
- Alternatyvus gydymo azatioprinu režimas: skiriama pradinė 50 mg/d dozė, palaipsniui ją didinant ir stebint kraujo bei kepenų funkcijos rodiklius (-, D).
- Nėščiosioms azatioprino skyrimas indikuotinas tik išimtiniais atvejais (-, D).
- Gydant azatioprinu nerekomenduojama gydyti fototerapija. Gydymo metu būtina tinkama apsauga nuo UV spindulių (-, D).

Metotreksatas

Metotreksatas (MTX) yra folio rūgšties antagonistas, kuris, panašiai kaip ir azatioprinas, blokuoja DNR ir RNR sintezę, slopina T ląstelių funkciją, mažina citokinų produkciją ir skatina ląstelių apoptozę (6, 100, 107). Nors tikslus jo poveikis AD nėra visiškai išaiškintas, manoma, kad efektas būna dėl Jano kinazių (JAK)/STAT kelio slopinimo (123).

Indikacijos

MTX rekomenduojama skirti sergant sunkiu AD, kai gydymas ciklosporinu yra neefektyvus arba kontraindikuotinas (2, 6, 100).

Dozė ir gydymo režimas

Patvirtintų AD gydymo MTX indikacijų neturima ir jis skiriamas ne pagal informacinio lapelio reikalavimus (angl. *off-label use*). Vaistą galima vartoti tabletemis, leisti į raumenis arba po oda. Suaugusiesiems pradinė vaisto dozė yra 5–15 mg/per savaitę, o didžiausia dozė – 25 mg per savaitę. Vaikams rekomenduojama 0,3–0,4 mg/kg per savaitę, o tai yra gerokai didesnė dozė nei suaugusiesiems. Įprastai gydymas skiriamas vieną kartą per savaitę, tačiau galimas alternatyvus skyrimo būdas, kas 12 valandų padalijus dozę į tris dalis (2, 100). Jeigu pacientas netoleruoja geriamųjų vaistų, galima skirti injekcinę MTX formą (124). Klinikinis efektas pastebimas praėjus dviem savaitėms nuo terapijos pradžios. Vidutinis laikas maksimaliam efektui pasiekti yra 10 savaičių, tačiau būklė dar gali gerėti iki 12–16 savaitės. Pasiekus maksimalų efektą arba visišką ligos regresiją, MTX dozė turėtų būti mažinama arba vaistas nutrauktas, paliekama fototerapija ar vietinis gydymas (2, 100, 122). Būtina kartu vartoti folio rūgšties 5 mg/sav. praėjus 24 val. nuo MTX suvartojimo, kad sumažėtų virškinamojo trakto ir kiti šalutiniai poveikiai, susiję su folio rūgšties antagonistiniu vaisto poveikiu.

Veiksmingumas

Daugiau kaip pusei pacientų, naudojusį MTX, būna geri gydymo rezultatai. Vaistą vartojant metus ar ilgiau, gydymas retai nutraukiamas dėl subjektyvių šalutinių reiškinių. Tad ilgalaikis gydymas MTX yra gerai toleruojamas ir veiksmingas.

Tyrimo, kurio metu suaugę pacientai, sergantys sunkiu AD, 24 savaites buvo gydyti MTX ir vėliau jis nutrauktas, stebėti 12 savaičių; rezultatai parodė, kad ligos aktyvumas sumažėjo 52 proc. pacientų (125, 126).

Ilgalaikių tyrimų, gydant vaikų AD MTX, nėra, tačiau 12 savaičių trukmės tyrimo metu pastebėta, kad efektas atsirado vėliau, palyginti su gydymu ciklosporinu, tačiau buvo ilgesnė remisija nutraukus

gydymą. Kito tyrimo metu nustatytas MTX veiksmingumas buvo panašus į AZA ir buvo mažesnis nei dupilumabo ir ciklosporino, pašalinant klinikinius AD požymius 16 savaitę. Tačiau toliau palyginti nėra prieinamų ilgalaikių stebėjimų tyrimų (116).

Tyrimai, kurių metu MTX skirtas vaikų žvynelinei gydyti, pagrindžia, kad MTX gali būti saugus, efektyvus ir gerai toleruojamas medikamentas. Kaip ir suaugusiesiems, rekomenduojama mažiausia efektyvi MTX dozė (100).

Taigi šie tyrimai patvirtina, kad MTX gali būti laikomas vidutiniškai veiksmingu, palyginti saugiu ir gerai toleruojamu sunkaus AD gydymu vaikams ir suaugusiesiems.

Veikimo pradžia trunka kelias savaites, o didžiausias veiksmingumas matomas po kelių mėnesių, tačiau gydymo efekto atsiradimo greitis priklauso nuo dozavimo režimo. Suaugusiųjų tyrimas rodo, kad pacientams, kuriems neefektyvi vidutinė savaitinė MTX dozė 10–15 mg trijų mėnesių gydymo laikotarpiu, didesnė dozė greičiausiai nebus naudinga (127).

Nepageidaujamas poveikis

Kadangi MTX yra plačiai naudojamas dermatologijoje, saugumo profilis yra gerai žinomas, o dažniausias šalutinis poveikis yra virškinimo sistemos sutrikimas (pykinimas, vėmimas), nuovargis ir galvos skausmas. Rečiau būna hepatotoksiškumas (padaugėja kepenų fermentų), citopenija, intersticinis pneumonitas, plaučių fibrozė, opinis stomatitas, padidėjusi infekcijų ir piktybinių (odos ir limfoproliferacinių) ligų rizika, alopecija, virškinamojo trakto opos ir kraujavimas (2, 100, 122).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumo kategorija X (100). MTX yra teratogeninis vaistas. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją. Tas pats rekomenduojama vyrams, gydomiems MTX, gyvenantiems su vaisingo amžiaus moterimis.

Gydymo metu būtinas kepenų fermentų stebėjimas. Taip pat, gydantis MTX, būtina vartoti folio rūgšties papildus. Dažniausiai yra skiriama 5 mg per savaitę folio rūgšties (praėjus 24 valandoms po metotreksato pavartojimo) (2, 107, 122).

Kontraindikacijos

- yra alergija MTX arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai;
- kepenų ar sunkios inkstų ligos arba kraujo ligos;
- reguliarius ir gausus alkoholio vartojimas;
- sunki infekcija, pvz., tuberkuliozė, ŽIV arba kiti imunodeficito sindromai;

- burnos opos, skrandžio arba žarnyno opa;
- nėštumas arba žindymo laikotarpis.

Stebėjimas

Turėtų būti atliktas bendras kraujo tyrimas, iširti inkstų ir kepenų rodikliai prieš pirmą dozę ir kas 4 savaites pirmuosius tris mėnesius arba, padidinus dozę, kas 8–12 savaitių. Prireikus galima atlikti kepenų elastografiją arba biopsiją. Prieš pradedant gydymą, reikia atlikti patikrinimą dėl lėtinių infekcijų (pvz., hepatitų B ir C, ŽIV, tuberkuliozės). Bet koks reikšmingas poveikis kepenų ar kaulų čiulpų funkcijai turėtų būti priežastis sumažinti dozę arba laikinai ar visiškai nutraukti gydymą.

Vaistų sąveika

Hepatotoksiniai vaistai (pvz., barbitūratai), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, sulfametaksazolas, penicilinų grupės antibiotikai veikia MTX išsiskyrimą per inkstus. Kartu vartojant vaistinių preparatų, sukeliančių folatų stygių (pvz., sulfanilamidų, trimetoprimo / sulfametoksazolo deriniu), gali stiprėti, bet retai, toksinis MTX poveikis (mielosupresija). Be to, kartu vartojant vaistinių preparatų, kuriuose yra folio rūgšties, arba vitaminų ir vaistinių preparatų, kuriuose yra folio rūgšties ar jos darinių, gali sutrikti MTX veiksmingumas (118), todėl folio rūgšties papildus reikėtų vartoti praėjus 24 val. po MTX dozės vartojimo.

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- MTX gali būti skiriamas vaikų ir suaugusiųjų sunkiam AD gydyti (4, C).
- Rekomenduojamos dozės panašios arba mažesnės nei gydant žvynelinę (D, -).
- MTX veikia teratogeniškai, todėl vaisingo amžiaus moterys gydymo metu privalo naudoti kontracepcijos priemones (3a, B).

Mikofenolato mofetilis

Mikofenolato mofetilis (MMF) yra imunosupresantas, mikofenolio rūgšties provaistas, inozino-5'-monofosfato dehidrogenazės inhibitorius, kuris išaikvoja guanozino nukleotidus pirmiausia T ir B

limfocituose ir slopina jų dauginimąsi, taip pat slopina adhezijos molekulių glikozilinimą ir ekspresiją bei limfocitų ir monocitų pritraukimą į uždegimo vietas (100, 128).

Indikacijos

MMF rekomenduojama skirti sunkiam AD gydyti, kai kitos galimybės yra kontraindikuotinos ar neefektyvios (100).

Dozė ir gydymo režimas

Patvirtintų AD gydymo MMF indikacijų neturi ir skiriamas ne pagal informacinio lapelio reikalavimus (angl. *off-label use*). Dažniausiai suaugusiems skiriama 1–3 g per dieną MMF dozė (2, 125, 146). Vaikams gali būti skiriama 30–50 mg/kg/d. Paprastai gydymas skiriamas paros dozę padalijus į dvi dalis.

AD pacientams rekomenduojama derinti MMF, kaip ir bet kokio sisteminio gydymo atveju, su emolientais ir, kai reikia, vietiniu gydymu nuo uždegimo (2, 4, 6, 100, 107).

Veiksmingumas

Neseniai atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė, apimanti 18 tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 140 suaugusiųjų ir vaikų. Vertintas MMF vartojimo ne pagal indikacijas veiksmingumas pacientams, kurių AD yra atsparus gydymui arba netoleruoja kitų pirmos eilės sisteminių preparatų. SCORAD balai prieš ir po gydymo reikšmingai sumažėjo 18 taškų ($P = 0,0002$), o 77,6 proc. pacientų buvo dalinė arba visiška remisija. Recidyvų būta 8,2 proc. atvejų. Vidutinis pradinio poveikio laikas buvo $6,8 \pm 7$ savaitės (129). Lyginant MMF ir ciklosporino efektyvumą, gydant suaugusiųjų AD, gautas panašus efektyvumas.

Nepageidaujamos reakcijos

Pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir pilvo skausmai yra patys dažniausi šalutiniai reiškiniai, atsirandantys gydymo pradžioje (100). Leukopenija, anemija, trombocitopenija, padidėjusi infekcijų rizika, dizurija, padažnėjęs šlapinimasis, sterili piurija, hipercholesterolemija, hipofosfatemija, hiper/hipokalemija, karščiavimas, galvos ir raumenų skausmai, miego sutrikimai, padidėjusi piktybinių (odos ir limfoproliferacinių) ligų rizika. MMF yra teratogeninis (2, 47).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumo kategorija D (100).

Vaisingo amžiaus moterys, gydant MMF, privalo naudoti kontracepciją, o nėštumas gali būti planuojamas po 6 savaitių nutraukus MMF vartojimą (2, 6, 100).

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas MMF, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai;
- MMF negalima skirti vaisingoms moterims, nenaudojančioms itin veiksmingos kontracepcijos;
- Nėštumas ir maitinimas krūtimi (118).

Stebėjimas

Prieš gydymą reikėtų atlikti bendrą kraujo tyrimą, įvertinti inkstų ir kepenų funkcijos rodiklius, vėliau kas dvi savaites vieną mėnesį, kas mėnesį tris mėnesius ir galiausiai kas 2–3 mėnesius kartoti šiuos tyrimus. Lėtinių infekcijų (pvz., hepatitų B ir C, ŽIV) patikra pagal nacionalines ir vietines gaires. Moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą prieš gydymą MMF ir jo metu.

Vaistų sąveika

Taikant sudėtinį gydymą, derinyje esančius imunosupresantus, trikdančius MMF enterohepatinę recirkuliaciją (pvz., ciklosporiną), keisti šio poveikio neturinčiais imunosupresantais (pvz., sirolimuzu, belataceptu), arba ,atvirkščiai, reikia atsargiai, nes dėl to gali pasikeisti MMF ekspozicija. MMF enterohepatinį ciklą trikdančys vaistiniai preparatai (pvz., cholestiraminas) turi būti vartojami atsargiai, nes dėl to gali sumažėti MMF koncentracija plazmoje ir veiksmingumas. Rekomenduojama MMF nevertoti kartu su azatioprinu, nes šio derinio vartojimas netirtas. Vartojant MMF kartu su takrolimuzu arba sirolimuzu, rizikos ir naudos santykio nenustatyta (118) .

Gydymo rekomendacijos

- MMF gali būti skiriamas AD gydyti, neviršijant 3 g/d. dozės, jei gydymas ciklosporinu neefektyvus ar kontraindikuotinas (4, C);
- MMF gali būti naudojamas sunkaus vaikų ir paauglių AD gydymui (4, C);
- MMF veikia teratogeniškai, todėl vaisingo amžiaus vyrai ir moterys gydymo metu privalo naudoti kontracepcijos priemones (3a, B).

Biologinė terapija

Biologinė terapija uždegiminių odos ligų gydymui naudojama daugiau kaip 20 metų. JAV 2017 m. kovo mėnesį, o Europoje 2017 m. rugsėjo mėnesį patvirtintas pirmasis biologinis vaistas AD gydyti – dupilumabas (6). Pastaraisiais metais taikinių terapijos pasiekimai labai progresavo, atlikta daugybė klinikinių tyrimų, kurių metu nustatytas taikinių terapijos efektyvumas, blokuojant tam tikrus AD patogenezės elementus (106). Šiuo metu vyksta aktyvūs monokloninių antikūnų ir mažų molekulių tyrimai. Kitiems vaistams dar trūksta ilgalaikių studijų, kad būtų nustatytas jų terapinis efektyvumas ir saugumas, tačiau placebo kontroliuojamų trumpų tyrimų rezultatai puikūs, taikantis į įvairius citokinus (130). Šiuo metu lebrikizumabas ir nemolizumabas dar nėra patvirtinti, o tralokinumabas naudojamas AD gydymui.

Dupilumabas

Dupilumabas yra pirmasis rinkoje parduodamas visiškai humanizuotas IgG4 monokloninis antikūnas (mAb), skirtas AD gydyti. Neseniai jis buvo patvirtintas paaugliams ir vaikams nuo 6 mėn. amžiaus. Tai žmogaus kilmės rekombinantinis monokloninis antikūnas prieš interleukino 4 (IL-4) alfa receptorių, kuris slopina signalų perdavimą IL-4/IL-13 keliu (131).

Indikacijos

Vidutinio sunkumo ir sunkus suaugusiųjų AD.

Dozė ir gydymo režimas

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams – 600 mg (dvi 300 mg poodinės injekcijos į dvi skirtingas vietas), vėliau po 300 mg kas antrą savaitę (128, 132). Vaikams naudojami šie dozavimo režimai:

- 6–11 metų vaikams: nuo 15 kg iki 60 kg, iš pradžių 300 mg po oda, pirmą ir 15 dieną, po to 300 mg kas mėnesį; jei vaikas sveria ≥ 60 kg, iš pradžių 600 mg po oda vieną dieną, paskui 300 mg kas antrą savaitę.
- 12–17 metų vaikams: sveriantiems < 60 kg: iš pradžių 400 mg po oda pirmą dieną, paskui 200 mg kas antrą savaitę; kai pacientai sveria ≥ 60 kg: iš pradžių 600 mg po oda pirmą dieną, vėliau 300 mg kas antrą savaitę.

Viename tyrime suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, vartojo dupilumą iki trejų metų, tačiau kai kurie anksčiau tirti pacientai tęsė atvirą vaisto vartojimą daug ilgiau. Saugumo duomenys atitiko ankstesnius tyrimų rezultatus ir žinomą dupilumabo saugumo profilį (129).

Veiksmingumas

Dupilumabo, vartojamo monoterapijai ir kartu su vietiniais GKK, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas trijų pagrindinių atsitiktinės atrankos dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų (SOLO 1, SOLO 2 ir CHRONOS) metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo 2 119 suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu. Į tris tyrimus atrinktiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinius vaistinius preparatus (tam tikra dalis pacientų anksčiau buvo vartoję sisteminį gydymą). Visuose trijuose pagrindiniuose tyrimuose gretutinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, pagal Gydytojo bendrojo vertinimo (GBĮ, angl. PGA, *Physician Global Assessment*) įvertintų 0 arba 1 („švarių“ arba „beveik švarių“), proporcija, rodikliams sumažėjus ≥ 2 balais pagal 0–4 GBĮ skalę, ir pacientų, kuriems nustatytas pagerėjimas mažiausiai 75 proc. pagal EASI skalę (EASI-75) (proporcija 16 savaitę, palyginti su pradiniu įvertinimu). Kitos vertinamos baigtys buvo pacientų, kuriems nustatytas pagerėjimas mažiausiai 50 proc. ir 90 proc. pagal EASI (atitinkamai EASI-50 ir EASI-90), proporcija, niežėjimo sumažėjimas, įvertintas stipriausiu niežėjimo vertinimu pagal Skaitmeninę vertinimo skalę (SVS), ir procentiniu atopinio dermatito įvertinimo pokyčiu SCORAD skalėje 16 savaitę, palyginti su pradiniu įvertinimu. Papildomi antriniai vertinimo kriterijai apėmė pokyčių 16 savaitę, palyginti su pradiniu įvertinimu, vidurkį, vertinant į pacientą orientuoto egzemos matmens (angl. POEM, *Patient Oriented Eczema Measure*), dermatologinio gyvenimo kokybės rodiklio (angl. DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) ir ligoninės nerimo ir depresijos skalės (angl. HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) rodiklius. CHRONOS tyrime veiksmingumas taip pat buvo vertinamas 52 savaitę.

Visų tyrimų metu nustatyta, kad dupilumabas reikšmingai sumažina ligos intensyvumą: jau po savaitės reikšmingai sumažėjo niežėjimas, nemiga, pagerėjo psichologinė būklė. Maksimalus efektas odos pažeidimams pasiektas po 7 gydymo savaičių (128, 131, 133).

AD pacientai, sergantys 2 tipo uždegiminėmis gretutinėmis ligomis, pavyzdžiui, astma, alerginiu rinokonjunktyvitu su nosies polipais arba eozinofiliniu ezofagitu, taip pat gali turėti teigiamą gydymo dupilumabu poveikį šioms ligoms (4).

Nepageidaujamos reakcijos

Nazofaringitas, konjunktyvitas, galvos skausmas, *herpes simplex* infekcija, vaisto injekcijos vietos reakcijos. Šalutiniai reiškiniai nepriklauso nuo vaisto dozės. Konjunktyvitui gydyti dažnai pakanka vietinio gydymo akių lašais nuo uždegimo, gydymo nutraukti nereikia.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dupilumabu gydomus pacientus, kuriems išsivystė konjunktyvitas, nepraeinantis taikant standartinį gydymą, turi apžiūrėti oftalmologas (128, 132, 133).

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai ar pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas

Duomenys apie dupilumabo vartojimą nėščioms moterims yra riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio žalingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Dupilumabą galima vartoti nėštumo metu tik tada, jeigu galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

- Žindymas

Nežinoma, ar dupilumabas išsiskiria į moters pieną, ar nurijus sistemiškai absorbuojamas. Sprendimą nutraukti žindymą ar gydymą dupilumabu reikia priimti, atsižvelgus į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

- Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais vaisingumo sumažėjimo neparodė (118).

Stebėjimas

Pranešama, kad norint stebėti gydymą nereikia atlikti biocheminių ar instrumentinių tyrimų.

Vaistų sąveika

Dupilumabas gali būti vartojamas su vietinio poveikio GKK arba be jų. Taip pat gali būti vartojamas su vietinio poveikio KI, tačiau jie turėtų būti vartojami tik kai kurioms sritims, pavyzdžiui: veidui, kaklui. Saugumas ir veiksmingumas, kartu vartojant dupilumabą su gyvosiomis vakcinomis, dar neištirtas. Suderinamumo studijų su kitais sisteminiais vaistais neatlikta (1, 4, 103).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Dupilumas rekomenduojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo arba sunkaus AD gydymui, kai kiti gydymo būdai neefektyvūs ar negalimi (1, A).
- Dupilumabas turi būti vartojamas su emolientais ir gali būti vartojamas su vietinio poveikio vaistais nuo uždegimo (2, B).

Jano kinazių (JAK) inhibitoriai

Jano kinazės (JAK) – grupė molekulių, susijusių su vienu iš svarbiausių imuninio atsako ligų patogenezės mechanizmų – viduląstelinio signalo perdavimu ir citokinų gamybos aktyvacija. Šios molekulės vis dažniau pripažįstamos kaip vienos iš pagrindinių mediatorių, veikiančių įvairių imuninio atsako ligų, tokių kaip reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, uždegiminių žarnų ligų, spondiloartritų, įvairių odos ligų (atopinio dermatito (AD), alopecijos ir kitų imuninio atsako ligų), patogenezę. JAK šeima, kurią sudaro JAK1, JAK2, JAK3 ir tirozino kinazė 2 (TYK2), yra citoplazminių tirozino kinazių klasė (134). JAK prisijungia prie citokinų receptorių grandinių viduląstelinės dalies, kad sukurtų funkcinis signalizavimo kompleksus ir reguliuotų uždegiminį procesą, aktyvindami intracitoplazminius transkripcijos faktorius, vadinamus signalo keitikliu ir transkripcijos aktyvatoriumi (STAT). Kai aktyvinami STAT baltymai dimerizuojasi ir persikelia į branduolį, kur slopina ar aktyvina uždegiminių mediatorių tikslinio geno ekspresiją, tai rodo, kad JAK aktyvumo slopinimas gali būti veiksmingesnis nei imuninio atsako blokavimas per vieną citokiną. Nustatyta, kad JAK slopinimas ne tik sutrikdo odos uždegiminių citokinų signalizaciją, bet ir sumažina lėtinį niežulį ir pagerina odos barjero funkciją, reguliuodamas odos barjerinio baltymo filagrino ekspresiją (135, 136). 2023 m. JAK inhibitoriai kompensuojami Lietuvoje esant sunkiam AD.

Upadacitinibas

Upadacitinibas yra selektyvus ir grįžtamasis JAK inhibitorius.

Indikacijos

Skiriamas suaugusiesiems, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems gydymas ciklosporinu yra netinkamas, draudžiamas ar gydant ciklosporinu nepasiekiamas gydymo tikslo, ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriuos galima gydyti sisteminio poveikio vaistiniais preparatais.

Dozė ir gydymo režimas

Rekomenduojama upadacitinibo dozė yra 15 mg arba 30 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento būklę:

- 15 mg dozę rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra padidėjusi venų tromboembolijos, didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) (angl. MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*) ir piktybinių navikų rizika;
- 30 mg dozė vieną kartą per parą gali būti skiriama pacientams, kurių liga yra labai sunki, o VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika nėra padidėjusi, arba kurių atsakas į 15 mg dozę vieną kartą per parą yra nepakankamas;
- reikėtų vartoti mažiausią veiksmingą dozę atsakui palaikyti.

Rekomenduojama dozė 65 metų ir vyresniems pacientams yra 15 mg vieną kartą per parą. 12–17 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg, rekomenduojama upadacitinibo dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (137).

Veiksmingumas

Atliekant tris pagrindinius tyrimus su 2 584 suaugusiaisiais ir 12 metų ar vyresniais vaikais, nustatyta, kad upadacitinibas veiksmingai išgydė vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sergančių pacientų odą: sumažino pažeistos odos plotą ir simptomų sunkumą. Atliekant tyrimus buvo lyginamas dviejų upadacitinibo dozių (15 mg ir 30 mg per parą), vartojamų su ant odos tepamais GKK arba be jų, ir placebo poveikis. Taikant gydymą tik upadacitinibu, pažeistos odos plotas ir simptomų sunkumas sumažėjo 60–70 proc. 15 mg dozę vartojusių pacientų ir 73–80 proc. 30 mg dozę vartojusių pacientų, palyginti su 13–16 proc. placebo vartojusių pacientų. Oda buvo sveika arba beveik nepažeista 39–62 proc. upadacitinibą vartojusių pacientų ir 5–8 proc. placebo vartojusių pacientų. Panašių rezultatų gauta ir vartojant upadacitinibą kartu su vietiniais GKK: pažeistos odos plotas ir simptomų sunkumas sumažėjo 65–77 proc. upadacitinibą vartojusių pacientų, palyginti su 26 proc. placebo vartojusių pacientų; oda buvo sveika arba beveik nepažeista 40–59 proc. upadacitinibą vartojusių pacientų ir 11 proc. placebo vartojusių pacientų (138, 139).

Kitame tyrime, kuriame dalyvavo suaugusieji AD pacientai, atsitiktinai suskirstyti į upadacitinibo (n = 348) ir dupilumabo (n = 344) grupes, nustatyta, kad 247 pacientai, vartoję upadacitinibą (71,0

proc.), ir 210 (61,1 proc.) pacientų, vartojusių dupilumabą, pasiekė žymų pagerėjimą po 16 savaičių ($P = 0,006$).

Visi tyrimai, kai lygintas vaistų efektyvumas, taip pat parodė upadacitinibo pranašumą prieš dupilumabą, įskaitant blogiausio niežulio pagerėjimą jau pirmą savaitę, EASI-75 pasiekimą jau antrą savaitę ir EASI-100 16 savaitę.

Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, vartojant 15 mg ar 30 mg upadacitinibo dozes, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, aknė, paprastoji pūslelinė, galvos skausmas, KFK aktyvumo padidėjimas kraujyje, kosulys, folikulitas, pilvo skausmas, pykinimas, neutropenija, pireksija (140–142).

Sunkios infekcijos, pūslelinės egzema, juostinė pūslelinė ir su laboratoriniais tyrimais susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis pacientų, vartojusių upadacitinibą, o konjunktyvito ir injekcijos vietos reakcijų dažnis buvo didesnis pacientų, vartojusių dupilumabą (141, 142).

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TB) ar sunkios aktyvios infekcijos.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Nėštumas

Stebėjimas

Gamintojas pataria, kad pacientai būtų tikrinami dėl virusinio hepatito B ir C bei aktyvios formos tuberkuliozės. Lipidų ir kepenų rodikliai turi būti ištirti gydymo pradžioje ir reguliariai stebimi gydymo eigoje. Taip pat rekomenduojama ne vėliau kaip po 12 savaičių tikrintis ir stebėti dėl bet kokių hematologinių ligų.

Taigi rekomenduojama prieš skiriant JAK inhibitorius atlikti tuos pačius pradinės patikros ir gydymo stebėjimo tyrimus: bendrą kraujo, inkstų, kepenų ir lipidų tyrimus, nustatyti kreatinino fosfokinazės koncentraciją gydymo pradžioje, po 4 savaičių ir vėliau kas tris mėnesius gydymo metu, ir atlikti patikrinimą dėl hepatito B ir C bei tuberkuliozės, įskaitant krūtinės ląstos rentgenogramą (4).

Vaistų sąveika

Iki šiol nepaskelbta jokių tyrimų, vertinančių upadacitinibo vartojimą kartu su kitais sisteminiais gydymo būdais AD sergantiems pacientams, tačiau kombinuotas gydymas su MTX yra naudojamas reumatoidiniam artritui gydyti. Upadacitinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina arba indukuoja CYP3A4, gali turėti įtakos upadacitinibo ekspozicijai kraujyje. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (tokiais kaip ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas ir greipfrutai), upadacitinibo ekspozicija padidėja. Jeigu upadacitinibo vartojimas yra ilgalaikis, rekomenduojama apsvarstyti stipraus CYP3A4 inhibitorio alternatyvas. Gydymo upadacitinibu metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų. Upadacitinibą vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (tokiais kaip rifampicinas ir fenitoinas), jo ekspozicija sumažėja, todėl gali sumažėti ir upadacitinibo terapinis poveikis. Jei upadacitinibas vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, pacientus reikia stebėti dėl ligos aktyvumo pokyčių.

Baricitinibas

Baricitinibas yra selektyvus geriamasis JAK1 ir JAK2 inhibitorius.

Indikacijos

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems gydymas ciklosporinu yra netinkamas ar kontraindikuotinas.

Dozė ir gydymo režimas

Rekomenduojama baricitinibo dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Gydant pacientus, kuriems yra didesnė venų tromboembolijos (VTE), didžiųjų kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių (DKVNR) ir piktybinių navikų rizika, 65 metų ir vyresnius pacientus bei pacientus, kuriems yra buvę lėtinių ar pasikartojančių infekcijų, rekomenduojama vartoti 2 mg dozę vieną kartą per parą. Galima svarstyti pacientų, kuriems nebuvo pasiekta tinkama ligos aktyvumo kontrolė gydant 2 mg doze vieną kartą per parą, gydymo 4 mg doze vieną kartą per parą galimybę. Reikia apsvarstyti pacientų, kurių buvo pasiekta nuolatinė ligos aktyvumo kontrolė gydant 4 mg doze vieną kartą per parą ir kuriems dozė galima palaipsniui sumažinti, gydymo 2 mg doze vieną kartą per parą galimybę. Pacientams, kuriems po 8 gydymo savaičių nepasiekama terapinė nauda, reikia apsvarstyti baricitinibą nutraukti (143).

Veiksmingumas

Vaisto poveikis tirtas viename antros fazės ir keliuose trečios fazės tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, ir vartojo 1 mg, 2 mg ir 4 mg vieną kartą per parą bei placebo. Tyrimai rodo reikšmingą EASI pagerėjimą nuo pradinio iki 16 savaičių, ypač dviem didesnėmis dozėmis(4). Monoterapija baricitinibu 16 savaičių pagerino įvairius ligos sunkumo, niežėjimo, odos skausmo, miego sutrikimo ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (HR-QOL) rodiklius suaugusiems, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia AD, dalyvaujantiems BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 ir BREEZE-AD5 tyrimuose. Trečios fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo BREEZE-AD4 tyrimo metu įvertintas gydymo baricitinibu kartu su vietinio poveikio GKK idealusis veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, kurių gydymas geriamuoju ciklosporinu buvo neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas (144–146).

Nepageidaujamas poveikis

Vartojant baricitinibą dažnos nepageidaujamos reakcijos: MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, galvos skausmas, paprastoji pūslelinė (*herpes simplex*) ir šlapimo organų infekcinės ligos.

Specialūs išspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsižvelgiant į didelio atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu pastebėtą DKVNR, piktybinių navikų, pavojingų infekcijų ir mirtingumo dėl visų priežasčių rizikos padidėjimą 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje, tokiems pacientams baricitinibą vartoti galima tik tuo atveju, kai nėra kitokio tinkamo gydymo. Baricitinibas yra susijęs su infekcinių ligų, pavyzdžiui, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų, padažnėjimu, palyginti su placebo. Reikia atidžiai įvertinti gydymo riziką ir naudą prieš pradėdant gydyti baricitinibu pacientus, sergančius aktyviomis, lėtinėmis arba pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis. Infekcine liga susirgusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir laikinai nutraukti jų gydymą, jeigu pacientai nereaguoja į įprastą gydymą. Gydymo negalima atnaujinti tol, kol neišgydyta infekcinė liga. Klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta virusų reaktyvacija, įskaitant *herpes* virusų (pvz.: *herpes zoster*, *herpes simplex*) reaktyvacijos atvejus. Prieš pradėdant gydymą baricitinibu, turėtų būti atlikta patikra dėl virusinių hepatitų. Duomenų apie baricitinibą vartojančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis nėra. Vartoti kartu su gyvosiomis, susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba prieš pat gydymą baricitinibu nerekomenduojama. Baricitinibu gydytiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausomas kraujo lipidų koncentracijos padidėjimas. Skyrus gydymą statiniais, padidėjusi mažo tankio lipoproteinų

(MTL) cholesterolio koncentracija sumažėjo iki prieš gydymą buvusios koncentracijos. Pacientams, gydytiems baricitinibu, nustatytas nuo dozės priklausomas alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo kraujyje padidėjimas. Įtarus vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol ši diagnozė bus paneigta. Vyresniems kaip 65 metų pacientams, esantiems ar buvusiems rūkaliams, turintiems ilgą rūkymo stažą, arba pacientams, turintiems kitokių piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., esami arba buvę piktybiniai navikai), baricitinibas turi būti skiriamas tik tuo atveju, kai nėra kitokio tinkamo gydymo. Rekomenduojama periodiškai atlikti dermatoonkologinį ištyrimą visų pacientų, ypač tų, kurie turi odos vėžio rizikos veiksnių. Jeigu yra žinoma, kad pacientas turi VTE rizikos veiksnių, kitokių nei kardiovaskulinės ar piktybinių navikų rizikos veiksniai, baricitinibą vartoti reikia atsargiai. VTE rizikos veiksniai, kitokie nei kardiovaskulinės ar piktybinių navikų rizikos veiksniai, apima anksčiau buvusią VTE, pacientui atliekamą didelę chirurginę operaciją, imobilizaciją, sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimą ar pakeičiamąją hormonų terapiją ir paveldimą krešėjimo sutrikimą (4, 143–149).

AD pacientams, sergantiems gretutinėmis autouždegiminėmis ligomis, tokiomis kaip reumatoidinis artritas, ankilozinis spondilitas ir psoriazinis artritas, gali pasireikšti papildomas teigiamas efektas šių ligų eigai. Baricitinibas jau yra licencijuotas šioms ligoms gydyti.

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaisto medžiagai.
- Nėštumas.

Stebėjimas

Pradiniam patikrinimui gamintojas pataria pacientams, kuriems įtariamas hepatitas B, prieš pradėdant gydymą pasitarti su gastroenterologu ar infektologu. Pradėjus gydymą, reikia reguliariai stebėti lipidogramą ir kepenų rodiklius. Taip pat rekomenduojama pasitikrinti dėl bet kokių hematologinių ligų.

Praktiškai Europos gairės rekomenduoja visiems JAK inhibitoriams atlikti tuos pačius pradinės patikros ir gydymo stebėjimo tyrimus. Atliekant pradinį patikrinimą, tai yra bendras kraujo tyrimas, inkstų, kepenų rodikliai ir lipidograma, kreatinino fosfokinazės tyrimas, patikra dėl virusinių hepatitų bei tuberkuliozės, įskaitant krūtinės ląstos rentgenogramą.

Stebėjimo tikslais rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą, iširti inkstų, kepenų rodiklius ir lipidogramą, taip pat atlikti kreatinino fosfokinazės koncentracijos tyrimą po 4 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau kas tris mėnesius gydymo metu (4).

Vaistų sąveika

Baricitinibą galima vartoti kartu su vietinio poveikio GKK arba be jų. Galima skirti vietinio poveikio KI, bet juos reikėtų vartoti tik jautriose vietose, pavyzdžiui: veido, kaklo, odos raukšlių ir lytinių organų srityse. Derinių su ciklosporinu ar kitais imunosupresantais poveikis AD sergantiesiems netirtas ir taip gydyti nerekomenduojama. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, baricitinibas yra citochromo P450 izofermento (CYP)3A4 substratas, nors mažiau kaip 10 proc. dozės metabolizuojama oksidacijos būdu. Remiantis klinikinių farmakologinių tyrimų duomenimis, baricitinibą vartojant kartu su ketokonazolu (stipraus poveikio CYP3A inhibitorius), pasireiškė kliniškai reikšmingas poveikis baricitinibo farmakokinetikai. Baricitinibo vartojimas kartu su flukonazolu (vidutinio stiprumo CYP3A, CYP2C19 ir CYP2C9 inhibitorius) ar rifampicinu (stipraus poveikio CYP3A induktorius) nesukėlė kliniškai reikšmingų baricitinibo ekspozicijos pokyčių (4, 150, 151).

Abrocitinibas

Abrocitinibas yra selektyvus fermento Jano kinazės 1 (JAK1) inhibitorius. Lietuvoje abrocitinibas šių rekomendacijų rašymo metu nebuvo kompensuojamas pacientų AD gydyti.

Indikacijos

Abrocitinibas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkaus atopinio dermatito gydymui suaugusiems, kuriems indikuotinas sisteminis gydymas.

Dozė ir gydymo režimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 100 mg arba 200 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į individualias paciento savybes:

- Pacientams, kuriems yra didesnė venų tromboembolijos (VTE), didelio nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinių ir piktybinių navikų rizika, rekomenduojama pradinė 100 mg dozė vieną kartą per parą. Jei pacientas nepakankamai reaguoja į 100 mg vieną kartą per parą dozę, dozę galima padidinti iki 200 mg vieną kartą per parą.

- 200 mg vieną kartą per parą dozė gali būti tinkama pacientams, kuriems nėra didesnė VTE, didelio nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinių ir piktybinių navikų rizika ir kuriems būdinga didelė ligos našta, arba pacientams, kurių atsakas į 100 mg vieną kartą per parą yra nepakankamas. Kontroliuojant ligą, dozę reikia sumažinti iki 100 mg vieną kartą per parą. Jei sumažinus dozę ligos kontrolės nepavyksta išlaikyti, galima svarstyti pakartotinį gydymą 200 mg kartą per parą.

Reikia atsižvelgti į mažiausią veiksmingą palaikomąją dozę. Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę pacientams, kuriems po 24 savaičių nematoma terapinės naudos (4, 152, 153).

Veiksmingumas

Įrodytas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, taikant monoterapiją abrocitinibu (MONO-1 ir 2 klinikiniai tyrimai), taip pat kartu su vietiniu gydymu bei lyginant su placebo (COMPARE klinikinis tyrimas, JADE TEEN klinikinis tyrimas) (154–159).

Pavyzdžiui, pacientų, kurių pažeidimo mastas ir sunkumas pagerėjo mažiausiai 75 proc., lyginant su pradiniu atsaku 12 savaitę, dalis buvo gerokai didesnė vartojant 100 mg abrocitinibo (~40–45 proc.) ir 200 mg abrocitinibo (~61–63 proc.), palyginti su placebo (~10–12 proc.) MONO tyrimuose (157, 158). COMPARE tyrime pacientų, kurių pažeidimo mastas ir sunkumas pagerėjo mažiausiai 75 proc., lyginant su pradiniu atsaku, dalis buvo kur kas didesnė vartojant 100 mg abrocitinibą (~59 proc.) ir 200 mg abrocitinibą (~70 proc.), palyginti su placebo (156, 160, 161). Panašus veiksmingumas įrodytas paauglių JADE TEEN tyrime, vartojant 100 mg ir 200 mg dozes kartu su vietiniu gydymu (155). COMPARE tyrime (kurio lyginamoji grupė buvo pacientai, gydomi dupilumabu) po 16 gydymo savaičių pastebėtas didesnis atsako dažnis vartojant 200 mg abrocitinibo, palyginti su dupilumabu. Abrocitinibo 100 mg ir dupilumabo veiksmingumas šiame pogrupyje buvo panašus. Rezultatai rodo, kad 200 mg abrocitinibo dozė gali padidinti atsako į gydymą tikimybę, palyginti su dupilumabu pacientams, sergantiems sunkiu AD (154–159).

Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis buvo nazofaringitas, pykinimas, galvos skausmai, *herpes simplex* infekcija (įskaitant burnos, akių, lytinių organų pūslelinę, herpes dermatitą) ir kreatino fosfokinazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (162). Abrocitinibas gali sukelti sunkias infekcijas, trombozę ir kitus laboratorinius pakitimus, įskaitant trombocitopeniją,

limfopeniją ir lipidų kiekio padidėjimą, paūminti kardiovaskulines ligas (162). Tačiau, remiantis klinikiniais duomenimis, abrocitinibas yra gerai toleruojamas. Bendras nepageidaujamų reakcijų skaičius tarp placebo ir 100 mg abrocitinibo dozės statistiškai nesiskyrė. Vartojant 200 mg abrocitinibo dozę nustatyta šiek tiek daugiau nepageidaujamų reiškinių. Tokie simptomai kaip spuogai, galvos skausmas ir pykinimas pasireiškė per pirmąsias dvi savaites nuo abrocitinibo vartojimo pradžios, todėl gydymo nutraukti nereikėjo (154–159).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir vieną mėnesį po paskutinės abrocitinibo dozės. Reprodukcinio amžiaus moterys turėtų būti paskatintos planuoti nėštumą arba jo saugotis. Duomenų apie abrocitinibo vartojimą nėščiosioms nėra arba jie yra riboti. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (163).

Klinikinių tyrimų metu tarp vartojusių abrocitinibą dažniausios sunkios infekcijos buvo paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė ir pneumonija. Kadangi vyresnio amžiaus ir apskritai diabetu sergančių žmonių infekcijų dažnis yra didesnis, senyvus žmones ir diabetu sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai. Abrocitinibą 65 metų ir vyresniems pacientams galima skirti tik tuo atveju, jei nėra tinkamo gydymo alternatyvų. Negalima pradėti gydyti pacientų, sergančių aktyvia, sunkia sisteminė infekcija (164).

Gydymo metu arba prieš pat gydymą reikia vengti naudoti gyvas, susilpnintas vakcinas. Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, rekomenduojama, kad pacientai būtų paskiepyti visomis vakcinomis, įskaitant profilaktines juostinės pūslelinės vakcinacijas, laikantis galiojančių imunizacijos gairių.

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaisto medžiagai.
- Aktyvios sunkios sisteminės infekcijos, įskaitant tuberkuliozę.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Nėštumas ir žindymo laikotarpis (4, 152, 153).

Stebėjimas

Vaistinio preparato gamintojo informaciniame lapelyje rekomenduojama pradinei patikrai ir stebėsenai atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant trombocitų, absoliutų limfocitų, absoliutų neutrofilų skaičių ir hemoglobino parametrus, lipidogramą, krūtinės ląstos rentgenogramą, kreatinino

fosfokinazės koncentracijos nustatymą ir ŽIV, hepatito B ir C infekcijų bei tuberkuliozės žymenys (4).

Vaistų sąveika

Abrocitinibą daugiausia metabolizuoja CYP2C19 ir CYP2C9 fermentai, mažesniu mastu – CYP3A4 ir CYP2B6 fermentai, o aktyvūs jo metabolitai išsiskiria per inkstus ir yra organinio anijonų transporterio 3 (OAT3) substratai. Todėl abrocitinibo ir (arba) aktyvių jo metabolitų ekspoziciją gali paveikti vaistiniai preparatai, kurie slopina arba indukuoja šiuos fermentus ir transporterį.

Vartojimas kartu su CYP2C19/CYP2C9 inhibitoriais

Kai 100 mg abrocitinibo buvo vartojama kartu su fluvoksaminu (stipriu CYP2C19 ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi) arba flukonazolu (stipriu CYP2C19, vidutinio stiprumo CYP2C9 ir CYP3A inhibitoriumi), abrocitinibo veikliosios dalies ekspozicija padidėjo atitinkamai 91 proc. ir 155 proc., palyginti su vartojimu atskirai.

Vartojimas kartu su CYP2C19/CYP2C9 induktoriais

Paskyrus 200 mg abrocitinibo po kartotinių dozių kartu su rifampicinu, stipriu CYP fermentų induktoriumi, abrocitinibo veikliosios dalies ekspozicija sumažėjo maždaug 56 procentus.

KITI GYDYMO BŪDAI

Antimikrobinis gydymas

Sergantys AD dėl sumažėjusios odos apsauginės funkcijos, sutrikusios antimikrobinių peptidų gamybos turi didesnę riziką susirgti odos infekcinėmis ligomis, kurios linkusios išplisti ir komplikuotis (1, 6). Nors AD pacientai yra linkę į *S. aureus* odos infekcijas, daugumai *S. aureus* kolonizuotų AD pacientų nėra ryškių infekcijos požymių (t. y. šlapiavimo, medaus spalvos šašų ir pustulių). Klinikiniai odos uždegimo požymiai AD paūmėjimo metu gali sutapti su odos infekcijos požymiais, todėl odos infekcijos diagnozavimas *per se* yra sudėtingas. Odos pasėliai nenaudingi, nes jie nekeičia gydymo metodo, nebent pacientas yra užsikrėtęs atsparia bakterijų rūšimi. *S. aureus* yra pagrindinis AD paūmėjimo sukėlėjas, tačiau dėl jo vaidmens AD vis dar diskutuojama (5).

Antibakterinis gydymas

Stebint paūmėjimo bėrimus ir (ar) superinfekcijos požymius (šlapiavimas, pustulės, seroziniai šašai, nuokasos, įtrūkimai, padidėję periferiniai limfmazgiai), kartu su uždegimo gydymu rekomenduojama skirti gydymą antiseptikais arba sisteminiais antibiotikais.

Vietinis antibiotikų vartojimas, siekiant sumažinti auksinio stafilokoko (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) kolonizaciją ant odos, vertinamas kontroversiškai. Nustatyta, kad vietinis uždegimo gydymas GKK ir KI taip pat sumažina *S. aureus* kolonizaciją, o vietiškai veikiantys antibiotikai skatina rezistentiškumo bakterijoms atsiradimą bei natūralios mikrobiotos disbalansą, pavyzdžiui, sumažina *Staphylococcus epidermidis* kiekį, kuris yra natūralus *S. aureus* antagonistas (2, 6, 35, 165).

Iš antiseptikų rekomenduojama rinktis chlorheksidiną, oktenidiną, kristalvioleto 0,3 proc. tirpalą arba antiseptines vonias (5, 165). Įrodyta, kad reguliarus natrio hipochlorito 0,005 proc. vonių naudojimas („baliklio vonios“, angl. *bleach bath*) veikia antiseptiškai, sumažina patogeninių mikroorganizmų kiekį ant odos, mažina antibiotikų ir vietinio poveikio GKK poreikį (5, 166). Iš sisteminių antibiotikų dažniausiai rekomenduojama rinktis penicilinų ar pirmos kartos cefalosporinų grupės antibiotikus (2, 5).

Antimikrobinė tekstilė

Impregnuotų sidabru ar rūgštiniais jonais (angl. *silver-coated*), šilko su antiseptinėmis savybėmis apatinių drabužių nešiojimas gali sumažinti *S. aureus* kolonizaciją, odos niežėjimą ir pagerinti ligos sunkumo laipsnį. Tačiau lyginant pacientus, turėjusius neinfekuotus AD bėrimus, ir naudojusius įprastus medvilninius arba sidabru impregnuotus drabužius, tarp skirtingų grupių pokyčių ligos sunkumui ir SCORAD indeksui nenustatyta. Specialios antimikrobinės tekstilės poveikis dar tiriamas, o jos naudai įrodyti reikalingi tolesni tyrimai (167–169).

Antivirusinis gydymas

Sergantiems AD, virusinės infekcijos, tokios kaip paprastoji pūslelinė (lot. *herpes simplex*), vėjaraupiai (lot. *varicela zoster*), užkrečiamasis moliuskas (lot. *moluscum contagiosum*) ar kt. nustatomos dažniau nei sveikiems asmenims; be to, jos linkusios labiau išplisti ir komplikuotis (2).

Rimta ir pavojinga komplikacija sergantiems AD yra **herpetinė egzema** (lot. *eczema herpeticum*, EH). Tai sunki *herpes simplex* infekcija, kai odoje būna išplitęs pūslelinis bėrimas, taip pat karščiavimas, limfadenopatija. Herpetinė egzema gali komplikuotis keratokonjunktivitu ar encefalitu. Predisponuojantys EH veiksniai yra ankstyva AD pradžia, sunkiai kontroliuojama AD eiga, filagrino deficitas, būna didelis IgE kiekis serume (170, 171). Neįrodyta, kad tepamų GKK ar KI vartojimas

gali sukelti didesnę HE išsivystymo riziką. Nustačius HE, būtina kuo greičiau pradėti gydymą sisteminiiais antivirusiniais vaistais į veną (acikloviru, valacikloviru). Rekomenduojama acikloviro dozė 5–10 mg/kg kas 8 val. (5–7 d.) arba geriamo acikloviro 800 mg 5 kartus per dieną (5–7 d.) arba valacikloviro 500–1000 mg 3 kartus per dieną (5–7 d.) (5, 171–173).

Vėjaraupiai ar *Varicella-zoster viruso* (VZV) infekcija sveikiems vaikams paprastai yra lengva, savaime praeinanti liga. Tačiau žinoma, kad ši infekcija sudaro sąlygas atsirasti esant antrinei vietinei ar sistemeinei bakterinei infekcijai ir yra ypač aktuali vaikams, sergantiems AD. Ankstesni tyrimai parodė VZV vakcinacijos saugumą ir veiksmingumą AD sergantiems vaikams (174). Be to, vaikų, sergančių AD, imuninis atsakas į VZV vakciną yra panašus į sveikų vaikų (175). Todėl atopiškų vaikų tėvai turėtų būti skatinami visiškai imunizuoti savo vaikus.

Užkrečiamasis moliuskas ar *Molluscum contagiosum* viruso (MCV) sukeliama infekcija paprastai yra gerybinė ir savaime praeinanti liga, tačiau dažnai pasitaiko pacientams, sergantiems sunkiu AD. Yra daugybė vietinio gydymo būdų, tokių kaip kantaridinas, kalio hidroksidas, tretinoino kremas ir vietinis cidofovirus (176). Taip pat galimas pažeidimų pašalinimas taikant krioterapiją, elektrokoaguliaciją arba lazerinę abliaciją. Šios procedūros yra veiksmingos, bet ne visada gerai vaikų toleruojamos ir paprastai yra nereikalingos (177). Vietinis AD gydymas su GKK gali būti tęsiamas MCV infekcijos metu.

Gydymas nuo grybelio

Grybelinės infekcijos (sukeltos mieliagrybių ar dermatofitų), sergant AD, linkusios labiau išplisti. Nors *Malassezia spp.* yra natūralios mikrobiotos dalis, sergantiems AD jis gali trikdyti odos barjerinę funkciją ir skatinti uždegimą. Jei sergantiesiems atopiniu dermatitu matomi „pelerinos tipo“ bėrimai (jie vyrauja galvos, kaklo, pečių ir viršutinėje krūtinės srityse) reikėtų įtarti *Malassezia spp.* ir skirti gydymą nuo grybelio azolų klasės vaistais (ketokonazolio ar ciklopiroksolamino šampūnais, sisteminiu flukonazoliu ar itrakonazoliu). Toks gydymas rekomenduojamas ir pacientams, kuriems nustatyta sensibilizacija *Malassezia spp* (178, 179).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Nustačius *S. aureus* odos infekciją sergančiam AD, gydymui gali būti skiriami trumpi sisteminių antibiotikų kursai (pavyzdžiui, cefalosporinų gr.) (2b, B).

- Ilgalaikis vietinio poveikio antibiotikų tepimas nerekomenduojamas dėl didėjančios sensibilizacijos ir bakterijų rezistentiškumo antibiotikams tikimybės (2, D).
- Pacientams, turintiems odos infekcijos požymių, galima rekomenduoti gydymą antiseptikais, pavyzdžiui, antiseptinėmis voniomis su skiestu natrio hipochloritu 0,005 proc. (4, C).
- Vietinio poveikio antiseptikai, taip pat ir antiseptinės vonios su natrio hipochloritu („baliklio vonios“), gali būti rekomenduojamos pacientams, sergantiems gydymui atspariu AD (2b, B).
- Herpetinė infekcija turi būti pradėta gydyti kiek įmanoma anksčiau sisteminiais antivirusiniais vaistais (pavyzdžiui, acikloviru) (4, D).
- Vakcina nuo vėjaraupių sergantiems AD yra galima. Rekomenduojama skatinti tėvus skiepyti vaikus, sergančius AD (2a, B).
- Vietinio ar sisteminio poveikio gydymas nuo grybelio gali būti efektyvus AD sergantiems pacientams, kuriems nustatyta IgE sensibilizacija *Malassezia spp.* arba vyrauja galvos ar kaklo, ar pečių srities bėrimai (2b, B).

Antihistamininiai vaistai

H1 receptorių agonistai (antihistamininiai vaistai) – vartojami kelis dešimtmečius, siekiant sumažinti niežėjimą AD paūmėjimų metu. Tačiau yra tik keli randomizuoti kontroliuojami tyrimai, kurių metu nustatytas nežymus niežėjimo sumažėjimas gydant šiais vaistais. Pirmos kartos antihistamininiai vaistai (pavyzdžiui, klemastino fumaratas, hidrokisinas) gali pagerinti pacientų miegą, esant AD paūmėjimui (6), tačiau ilgalaikis jų vartojimas gali pabloginti vaikų mokymosi rezultatus ir sukelti miego kokybės pokyčius (180).

Naujos kartos antihistamininiai vaistai (loratadinas, cetirizinas, rupatadinas, desloratadinas, levocetirizinas, feksofenadinas ir kt.) klinikinių tyrimų metu neparodė jokio ar parodė tik nežymų niežėjimo sumažėjimą, sergant AD. Taigi, siekiant sumažinti odos niežėjimą, rekomenduojama rinktis vietinį gydymą GKK arba KI, o ne antihistamininiais vaistais. Tačiau ilgalaikis naujos kartos antihistamininių vaistų vartojimas yra saugus ir gali būti tikslingas kitų (kartu esančių) ligų, tokių kaip alerginis rinokonjunktyvitas, dermografizmas arba dilgėlinė, simptomams slopinti (6, 100).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra slopinamasis poveikis CNS (naudojant pirmos kartos antihistamininius vaistus) ir anticholinerginis poveikis (burnos sausumas, sutrikęs regėjimas, tachikardija, naudojant pirmos kartos antihistamininius vaistus) (6).

Tepami antihistamininiai vaistai neturi poveikio niežėjimui mažinti ir yra nerekomenduojami (3).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Nepakanka duomenų, kad antihistamininių vaistų vartojimas mažintų niežėjimą. Jų vartojimas galimas, jei gydymas vietinio poveikio GKK ir (ar) KI yra neefektyvus (1b, A).
- Ilgalaikis I kartos antihistamininių vaistų vartojimas vaikams yra nerekomenduojamas dėl neigiamos įtakos miego kokybei ir mokymosi rezultatams (-, D).

Alergenų specifinė imunoterapija

Susijusį su IgE įsijautrinimą specifiniams alergenams turi apie 80 proc. suaugusiųjų, kurie serga AD. Nors alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) yra plačiai taikoma kitoms atopinėms ligoms gydyti, tačiau yra nedaug studijų, kuriose būtų nagrinėjama jos reikšmė gydyti AD. Daugiausiai tyrimų atlikta su namų dulkių erkių ir beržų žiedadulkių alergenais (122). ASIT nauda AD gydymui kol kas diskutuotina, tačiau kelių atliktų klinikinių studijų duomenys parodė teigiamą tokios terapijos efektą. Geresnis ASIT efektas nustatytas sunkesniu AD sergantiems pacientams. ASIT rezultatai yra daug žadantys, tačiau trūksta kokybiškesnių tyrimų (1, 2, 6). Šiuo metu nėra vienos be išlygų rekomendacijos dėl ASIT taikymo vaikams, sergantiems AD, siekiant prevencinio poveikio nuo vėlesnio alergijos manifestavimo (B) (190).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Specifinė imunoterapija kol kas nėra įtraukta į pagrindinių AD gydymo metodų sąrašą (2a, B).
- Specifinė imunoterapija gali būti skiriama pacientams, sergantiems sunkiu AD ir turintiems nustatytą įsijautrinimą namų dulkių erkėms, beržo ar pievų žolių žiedadulkėms, kuriems simptomai sustiprėja po sąlyčio su šiais alergenais (2a, B).

Fizinis aktyvumas / prakaitavimas

AD sergantiems pacientams karštis ir gausus prakaitavimas yra vieni iš pagrindinių veiksnių, galinčių sustiprinti niežulį (181). Kai ant odos lieka prakaito, gali užsikimšti prakaito poros ir susidaryti keratino kamšteliai, kurie savo ruožtu gali sukelti vietinį uždegimą ir niežulį. Į prakaitą įeina tokie komponentai kaip histaminas, antimikrobiniai peptidai ir proteazės, kurios gali sukelti niežulį. Prakaitas taip pat gali palengvinti alergenų skverbimąsi per pažeistą atopinį odos barjerą, sukelti putliųjų ląstelių degranuliaciją (182, 183). Kadangi prakaitas yra svarbus odos homeostazei, visiškai išvengti prakaitavimo neįmanoma. Tačiau prakaitą reikia kuo greičiau nuplauti nuosekliai naudojant emolientus, kad nepaūmėtų niežulys. Įrodymai apie fizinį aktyvumą kaip AD sukėlėją yra prieštaringi

ir neišsamūs. Nors fizinis aktyvumas dažnai sukelia prakaitavimą, jis yra svarbus tiek fizinei, tiek psichinei sveikatai, todėl AD pacientui neturėtų būti patariama jo vengti (181).

Apranga

Pacientams, sergantiems AD, tam tikri audiniai, pavyzdžiui, vilna, gali sukelti dilgčiojimo pojūtį, odos sudirginimą ir niežėjimą. Įrodymai nėra visiškai aiškūs, kuriuos audinius rekomenduoti, o kurių vengti. Su drabužiais susijęs paūmėjimas gali būti subjektyvus (184). Aukštos kokybės tyrimai nepateikė įrodymų, kad tam tikri audiniai mažintų AD sunkumą (184, 185). Apskritai tekstilės gaminiai, kurių pluoštas yra pluoštinis, pavyzdžiui, tam tikri vilnoniai drabužiai ir okliuziniai drabužiai, dėl kurių asmuo gali perkaisti, nerekomenduojami. Kitais atvejais drabužių pasirinkimas turėtų būti grindžiamas individualiais pageidavimais. Dauguma AD pacientų gerai toleruoja šilką ir medvilnę, o sąlytis su vilna dažnai yra dirginantis (5).

Psichologinė pagalba

Psichologiniai ir emociniai veiksniai turi nemažą įtaką AD eigai. Stresas dažnai sukelia AD paaštrėjimą, gali suintensyvinti niežėjimą ir niežėjimo ir kasymosi ciklą. Pacientai, sergantys AD, taip pat gali turėti gretutinių psichologinių sutrikimų ar ligų, tokių kaip nerimas ar depresija. Ne veltui kaip AD sinonimas kartais vartojamas terminas „neurodermitas“, ypač vokiškai kalbančiose šalyse. Literatūroje aprašytos kelios studijos, kurių metu pacientai, sergantys AD, ir jų artimieji papildomai buvo mokomi atsipalaidavimo, elgesio, savikontrolės ir įpročių treniravimo pagrindų. Visų tyrimų metu pastebėta, kad gyvenimo kokybė ir odos būklės pagerėja (6, 186).

Bendrosios rekomendacijos

- Kognityvinė elgesio terapija turi daugiausia efektyvumo įrodymų gydant AD.
- Psichoterapinės konsultacijos, relaksacinės technikos, autogeninės treniruotės, psichologinės ir psichosomatinės intervencijos gali būti rekomenduojamos pacientams, sergantiems AD.

Mokymo programos

Gydymo režimo nesilaikymas, bloga gyvenimo kokybė yra dažna sergančių AD problema. Viena iš didžiausių nesėkmingo ligos valdymo priežasčių yra netinkamas gydymas: gydytojai turi mažai laiko konsultacijų metu paaiškinti pacientams gydymo principus, pacientai nesilaiko gydytojų rekomendacijų, medijoje randama daug kontroversiškos informacijos apie AD gydymo ir valdymo būdus (1, 4). Pacientų mokymo programos gali padėti pacientams ir (ar) jų artimiesiems geriau

suprasti ligą, išmokti teisingai ją gydyti, taip pagerinti ligos eigą bei gyvenimo kokybę. Jos yra naudojamos daugelyje šalių. Pacientų mokymas yra ne tik plakatų kabinimas, informacinių lankstinukų dalijimas, bet ir tiesioginis žinių perdavimas bei odos priežiūros įgūdžių formavimas padedant medicinos personalui ar tam parengtiems profesionalams. Pacientų mokymas gali sumažinti ir sutrumpinti vizitų dėl ligos pas gydytoją skaičių, pagerinti gydytojo ir paciento bei jų artimųjų ryšį ir gydymo rezultatus, taip pat sumažinti valstybės išlaidas, skiriamas lėtinėms ligoms gydyti (187, 188).

Bendrosios gydymo rekomendacijos

- Mokymo programos gali būti rekomenduojamos sergantiems AD kaip standartinio gydymo dalis (1a, A).

PRIEDAI

1 PRIEDAS

SCORAD (angl. **Scoring of Atopic Dermatitis**) Atopinio dermatito sunkumo vertinimo indeksas

Vertina bėrimų išplitimą, objektyvių (eritemos, edemos, šlapiavimo, lichenifikacijos, sausumo) ir subjektyvių (niežėjimo, miego sutrikimų) simptomų intensyvumą. Surinktų balų rodmenys įrašomi į formulę: $A/5+7B/2+C$. AD sunkumas vertinamas pagal surinktų balų kiekį.

AD sunkumo vertinimas:

<25 balų– lengvos eigos AD,

25–50 balų – vidutinio sunkumo AD,

>50 balų – sunkus AD (189).

AD sunkumo nustatymas pagal SCORAD indeksą parodytas 3 paveiksle.

3 pav. AD sunkumo nustatymas pagal SCORAD indeksą (adaptuota pagal *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31*) (189)

Ligonio pavardė, vardas

Lapo pildymo data

Gimimo data

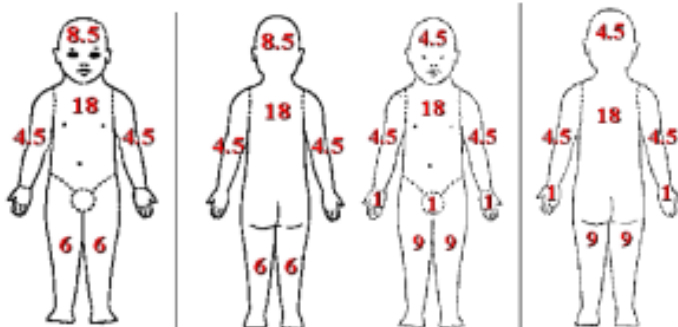
Gydytojo spaudas, parašas

AD eigos sunkumo laipsnio nustatymas pagal SCORAD indeksą

A. IŠPLITIMAS (piešinėlyje pažymimos pažeistos vietos)

Suma iki gydymo

Suma po gydymo



Vaikai iki 2 m.

Vaikai virš 2 m.

B. OBJEKTIVŪS SIMPTOMAI

SIMPTOMAI

Eritema (hiperemija)
Edema/papulė
Štapiavimas/šakai
Nukasymai
Lichenifikacija
Sausumas

Nėra

Lengvas (1)

Vidutinis (2)

Stiprus (3)

Suma iki gydymo

Suma po gydymo

C. SUBJEKTYVŪS SIMPTOMAI (pažymėti skalėje simptomų stiprumą nuo 0 iki 10, kai 0 - nėra simptomų, 10 - stipriausi, kokius yra turėję per paskutines 3 paras)

Niežėjimas



Suma iki gydymo

Sutrikęs miegas



Suma po gydymo

Bendras SCORAD $A/5+7B/2+C$

SUMA iki gydymo

SUMA po gydymo

AD eiga lengva 1-24

AD eiga vidutinio sunkumo 25-50

AD eiga sunki >50

2 PRIEDAS

DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*) Dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas

DERMATOLOGINIS GYVENIMO KOKYBĖS INDEKSAS

Ligoninės Nr.: _____ Data: _____ **DLQI**
 Pavadinimas: _____ Rezultatas:
 Adresas: _____ Diagnozė: _____

Šio klausimyno tikslas – nustatyti, kaip odos problema paveikė jūsų gyvenimą PASTARĄJĄ SAVAITĘ. Prašome prie kiekvieno klausimo varnelę pažymėti vieną atsakymą.

- | | | | |
|-----|---|---|------------------------------------|
| 1. | Kiek pastarąją savaitę jūsų oda buvo niežtinti, opi, skausminga ar dilginti? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | |
| 2. | Kiek pastarąją savaitę dėl savo odos varžėtės ar drovėjotės? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | |
| 3. | Kaip stipriai pastarąją savaitę dėl jūsų odos būklės jums kilo sunkumų apsiperkant, tvarkantis namuose ar dirbant sode? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 4. | Kaip stipriai pastarąją savaitę jūsų odos būklė turėjo įtakos pasirenkant dėvimus drabužius? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 5. | Kaip stipriai pastarąją savaitę jūsų odos būklė turėjo įtakos jūsų visuomeninei veiklai ar laisvalaikio užsiėmimams? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 6. | Kaip stipriai pastarąją savaitę patyrėte sunkumų dėl savo odos būklės sportuodami? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 7. | Ar pastarąją savaitę dėl savo odos būklės negalėjote dirbti ar mokytis?

Jei atsakėte „Ne“, kaip stipriai pastarąją savaitę dėl jūsų odos būklės jums kilo problemų dirbant ar mokantis? | Taip <input type="checkbox"/>
Ne <input type="checkbox"/>

Daug <input type="checkbox"/>
Nedaug <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 8. | Kaip stipriai pastarąją savaitę dėl jūsų odos būklės jums kilo problemų bendraujant su partneriu ar jūsų artimais draugais ar giminaičiais? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 9. | Kaip stipriai pastarąją savaitę dėl jūsų odos būklės jums kilo lytinio gyvenimo problemų? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |
| 10. | Kaip stipriai pastarąją savaitę jūsų odos gydymas jums kėlė problemų, pvz., dėl jo kilo netvarka namuose arba jis užėmė daug laiko? | Labai stipriai <input type="checkbox"/>
Stipriai <input type="checkbox"/>
Šiek tiek <input type="checkbox"/>
Visai ne <input type="checkbox"/> | Netaikoma <input type="checkbox"/> |

Prašome patikrinti, ar atsakėte į VISUS klausimus. Dėkojame.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992 m. balandis, www.dermatology.org.uk, šį klausimyną be autorių leidimo kopijuoti draudžiama.

Lithuanian for Lithuania

*Atsakymų į klausimus vertinimas:

Labai stipriai – 3

Stipriai – 2

Šiek tiek – 1

Visai ne – 0

Netaikoma -0

7 klausimo vertinimas: turi – 3, nėra – 0

Minimali balų suma yra 0, maksimali – 30.

- 0–1 = poveikio paciento gyvenimo kokybei nėra;
 2–5 = nedidelis poveikis paciento gyvenimo kokybei;
 6–10 = vidutinio stiprumo poveikis paciento gyvenimo kokybei;
 11–20 = stiprus neigiamas poveikis paciento gyvenimo kokybei;
 21–30 = labai stiprus neigiamas poveikis paciento gyvenimo kokybei. (118, 190)

VAS indekso reikšmė ir niežėjimo sunkumo vertinimas

VAS indekso reikšmė	Niežėjimo sunkumas
0	Nėra niežėjimo
1–3	Nedidelis niežėjimas
4–6	Vidutinio stiprumo niežėjimas
7–9	Stiprus niežėjimas
9–10	Labai stiprus niežėjimas

LITERATŪRA

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1436. PMID: 29676534.
2. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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 May;30(5):729-47. doi: 10.1111/jdv.13599. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27004560.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al.; S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *Allergo J Int*. 2016;25:82-95. doi: 10.1007/s40629-016-0110-8. Epub 2016 May 2. PMID: 27239428; PMCID: PMC4861742.
4. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. PMID: 35980214.
5. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.; European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):1904-1926. doi: 10.1111/jdv.18429. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056736.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888. PMID: 29878606.
7. Kudzytė J, Rudzevičienė O, Vaidelienė L, Valiulis A. Lietuvos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo protokolas. 2014;
8. Ėmužytė R, Dubakienė R, Kuzminskienė R, Šuliokienė N, Čeburkovas O, Leišytė P, et al. Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas. Metodinė mokomoji medžiaga-sutarimas. Vaikų pulmonologija ir alergologija. 2003;6(2):2332-42.

9. Kisielienė I, Grigaitienė J, Kučinskienė V, Malinauskienė L, Chomičienė A, Blažienė A, et al. Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos : mokomoji knyga; Vilniaus universitetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Lietuvos dermatovenerologų draugija. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija; Vilnius, 2019, <https://handle.net/20.500.12512/99678>
10. Brown SJ. Atopic eczema. *Clin Med (Lond)*. 2016 Feb;16(1):66-9. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-66. PMID: 26833520; PMCID: PMC4954337.
11. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2012 Sep;31(3 Suppl):S18-22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006. PMID: 23021781.
12. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al.; Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290431; PMCID: PMC4410183.
13. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al.; Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013 Apr;68(4):498-506. doi: 10.1111/all.12112. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23452057; PMCID: PMC7159470.
14. Deckers IA, McLean S, Linszen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22808063; PMCID: PMC3394782.
15. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):11-20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003. Epub 2018 Nov 1. Erratum in: *Dermatol Clin*. 2019 Jul;37(3):xiii. PMID: 30466683.
16. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg*. 2017 Sep;36(3):100-103. doi: 10.12788/j.sder.2017.036. PMID: 28895955.
17. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):16-29.e1-11; quiz 30-1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008. PMID: 20109730; PMCID: PMC2874322.
18. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 18;11(4):442. doi: 10.3390/genes11040442. PMID: 32325630; PMCID: PMC7231115.
19. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1315-27. doi: 10.1056/NEJMra1011040. PMID: 21991953.
20. Chong AC, Visitsunthorn K, Ong PY. Genetic/Environmental Contributions and Immune Dysregulation in Children with Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2022 Nov 23;15:1681-1700. doi: 10.2147/JAA.S293900. PMID: 36447957; PMCID: PMC9701514.

21. Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1176-83.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.041. PMID: 20864149.
22. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008 Nov;128(11):2625-2630. doi: 10.1038/jid.2008.111. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18432274.
23. De D, Kanwar AJ, Handa S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Aug;20(7):853-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01664.x. PMID: 16898910.
24. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, et al.; Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994;189(1):41-6. doi: 10.1159/000246781. PMID: 8003784.
25. Nagaraja, Kanwar AJ, Dhar S, Singh S. Frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups of atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1996 Jan-Feb;13(1):10-3. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb01178.x. PMID: 8919516.
26. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1980;92:44-7.
27. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717-2744. doi: 10.1111/jdv.16892. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205485.
28. Chen JK, Jacob SE, Nedorost ST, et al. A Pragmatic Approach to Patch Testing Atopic Dermatitis Patients: Clinical Recommendations Based on Expert Consensus Opinion. *Dermatitis*. 2016 Jul-Aug;27(4):186-92. doi: 10.1097/DER.000000000000208. PMID: 27427820.
29. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):633-40. doi: 10.1185/03007990903512156. PMID: 20070141.
30. Koutroulis I, Pyle T, Kopylov D, Little A, Gaughan J, Kratimenos P. The Association Between Bathing Habits and Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Feb;55(2):176-81. doi: 10.1177/0009922815594346. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26149842.
31. Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10 Suppl 1:13-7. doi: 10.2165/0128071-200910001-00003. PMID: 19209949.
32. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:16-25. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x. PMID: 14728695.

33. Thomas KS, Dean T, O'Leary C, et al.; SWET Trial Team. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med*. 2011 Feb 15;8(2):e1000395. doi: 10.1371/journal.pmed.1000395. PMID: 21358807; PMCID: PMC3039684.
34. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ*. 2018 May 3;361:k1332. doi: 10.1136/bmj.k1332. PMID: 29724749; PMCID: PMC5930266.
35. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al.; Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMCID: PMC4326095.
36. Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):587-92. doi: 10.2340/00015555-2051. PMID: 25594845.
37. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Mar-Apr;32(2):208-15. doi: 10.1111/pde.12464. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25529232.
38. Angelova-Fischer I, Rippke F, et al. Stand-alone Emollient Treatment Reduces Flares After Discontinuation of Topical Steroid Treatment in Atopic Dermatitis: A Double-blind, Randomized, Vehicle-controlled, Left-right Comparison Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Apr 27;98(5):517-523. doi: 10.2340/00015555-2882. PMID: 29335742.
39. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 6;2(2):CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2. PMID: 28166390; PMCID: PMC6464068.
40. Ridd MJ, Santer M, MacNeill SJ, et al. Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):522-532. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00146-8. Epub 2022 May 23. PMID: 35617974.
41. Abramovits W, Hebert AA, Boguniewicz M, et al. Patient-reported outcomes from a multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild-to-moderate atopic dermatitis in adults. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(6):327-32. doi: 10.1080/09546630802232799. PMID: 18728923.
42. Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1071-81. doi: 10.1111/jdv.12750. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288472.
43. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;170 Suppl 1:19-24. doi: 10.1111/bjd.12957. Epub 2014 May 9. PMID: 24720530.

44. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):1904-1926. doi: 10.1111/jdv.18429. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056736.
45. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):999-1004. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03833.x. PMID: 11069509.
46. 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 Apr;154(4):579-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x. PMID: 16536797.
47. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):429-38. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24269258.
48. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):812-24. doi: 10.1542/peds.2007-2232. PMID: 18829806.
49. Lee JH, Lee SJ, Kim D, Bang D. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1360-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02277.x. PMID: 17958842.
50. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2001 Jul-Aug;18(4):343-8. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01952.x. PMID: 11576413.
51. Lavda AC, Webb TL, Thompson AR. A meta-analysis of the effectiveness of psychological interventions for adults with skin conditions. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):970-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11183.x. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22924999.
52. Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J, Gieler U, Yosipovitch G. Psychological Interventions in the Treatment of Chronic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):157-61. doi: 10.2340/00015555-2177. PMID: 26073701.
53. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998 Feb;138(2):293-6. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02077.x. PMID: 9602877.
54. Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):224-8. doi: 10.1080/09546630600894998. PMID: 16971317.
55. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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 May;30(5):729-47. doi: 10.1111/jdv.13599. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27004560.

56. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):276-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x. Epub 2008 Nov 28. PMID: 19076538.
57. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012 Aug;24(3):253-60. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22879707; PMCID: PMC3412232.
58. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1367. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1367. PMID: 12816824; PMCID: PMC162129.
59. Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):801-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18284403.
60. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1174-81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06017.x. PMID: 15214906.
61. Niedner R. Therapy with systemic glucocorticoids. *Hautarzt*. 2001 Nov;52(11):1062-71; quiz 1072-4. German. doi: 10.1007/pl00002604. PMID: 11757464.
62. Davallow Ghajar L, Wood Heckman LK, Conaway M, Rogol AD. Low Risk of Adrenal Insufficiency After Use of Low- to Moderate-Potency Topical Corticosteroids for Children With Atopic Dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019 Apr;58(4):406-412. doi: 10.1177/0009922818825154. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694073.
63. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMCID: PMC4326095.
64. Ng SY, Begum S, Chong SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr;33(2):160-4. doi: 10.1111/pde.12758. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26856694.
65. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):493-509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7. PMID: 25862024.
66. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1114-21. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02893.x. PMID: 10354080.
67. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind,

- parallel group study. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1367. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1367. PMID: 12816824; PMCID: PMC162129.
68. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al.; European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1176-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813359.
 69. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15; quiz 16-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010. PMID: 16384751.
 70. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2000 Apr;105(4 Pt 1):794-9. doi: 10.1542/peds.105.4.794. PMID: 10742322.
 71. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1997 Jun;76(6):505-8. doi: 10.1136/adc.76.6.505. PMID: 9245847; PMCID: PMC1717222.
 72. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis*. 2006 Sep;17(3):137-42. doi: 10.2310/6620.2006.05048. PMID: 16956466.
 73. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000 May;142(5):931-6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x. PMID: 10809850.
 74. Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):582-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05595.x. PMID: 14510993.
 75. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hulstsch 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 May;21(3):157-66. doi: 10.3109/09546630903410158. PMID: 20394491.
 76. Sarkar S. A Treatise on Topical Corticosteroid in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2018 Nov-Dec;63(6):530–1. doi: 10.4103/ijd.IJD_297_18. PMCID: PMC6233042.
 77. Remitz A, Harper J, Rustin M, et al.; European Tacrolimus Ointment Study Group. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(1):54-61. doi: 10.2340/00015555-0167. PMID: 17225017.
 78. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, et al.; US Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e334-42. doi: 10.1542/peds.2004-2638. PMID: 16140675.

79. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):515-25. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051. PMID: 15389185.
80. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, et al.; CASM-DE-01 Study Group. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology*. 2004;208(4):365-72. doi: 10.1159/000078462. PMID: 15178928.
81. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*. 2003 Feb;142(2):155-62. doi: 10.1067/mpd.2003.65. PMID: 12584537.
82. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802354.
83. Fleischer AB Jr, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E; US/Canada tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(3):151-7. doi: 10.1080/09546630701287332. PMID: 17538803.
84. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009 May;54(2):76-87. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.002. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19303745.
85. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013 Nov-Dec;23(6):758-66. doi: 10.1684/ejd.2013.2169. PMID: 24185493.
86. Ling M, Gottlieb A, Pariser D, et al. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2005 Aug;16(3):142-8. doi: 10.1080/09546630510033159. PMID: 16096179.
87. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009 Sep-Oct;26(5):551-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00981.x. PMID: 19840309.
88. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL; US Tacrolimus Ointment Study Group. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):e1210-8. doi: 10.1542/peds.2008-1343. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19015204.
89. Prucha H, Schnopp C, Akdis C, et al. Pimecrolimus, a topical calcineurin inhibitor used in the treatment of atopic eczema. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Nov;9(11):1507-16. doi: 10.1517/17425255.2013.819343. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23876065.

90. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Mar 5;330(7490):516. doi: 10.1136/bmj.38376.439653.D3. Epub 2005 Feb 24. PMID: 15731121; PMCID: PMC552812.
91. 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 May;21(3):144-56. doi: 10.3109/09546630903401470. PMID: 20394490.
92. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. PMID: 26132597; PMCID: PMC6461158.
93. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1644-1659. doi: 10.1111/jdv.15709. Epub 2019 Jun 23. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):426-427. PMID: 31231864.
94. Zane LT, Kircik L, Call R, 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 Jul;33(4):380-7. doi: 10.1111/pde.12872. Epub 2016 May 18. PMID: 27193740; PMCID: PMC5084761.
95. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):494-503.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046. Epub 2016 Jul 11. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):777. PMID: 27417017.
96. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):902-911. doi: 10.1111/bjd.14871. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27423107.
97. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):424-432. doi: 10.1111/bjd.16014. Epub 2018 Jan 15. PMID: 28960254.
98. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Oct 5;8:511-20. doi: 10.2147/CCID.S87987. PMID: 26491366; PMCID: PMC4599569.
99. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(5):370-4. doi: 10.1080/00015550410026948. PMID: 15370703.

100. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al.; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030. Epub 2014 May 9. PMID: 24813298; PMCID: PMC4410179.
101. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 1996 Sep-Oct;13(5):406-9. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb00711.x. PMID: 8893243.
102. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25(6):727-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03832.x. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20726938.
103. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):995-7. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70090-3. PMID: 10365933.
104. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, Wulf HC, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Nov;19(11):2942-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0652. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861398.
105. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):114-135. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.026. Epub 2009 Oct 7. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):586. PMID: 19811850.
106. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Mar;7(1):1-23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025775; PMCID: PMC5336433.
107. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):46-55. doi: 10.1111/all.12339. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24354911.
108. Chong M, Fonacier L. Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):249-262. doi: 10.1007/s12016-015-8486-7. PMID: 25869743.
109. Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther*. 2004 Nov;26(11):1905-19. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.11.017. PMID: 15639702.
110. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1621-1627. doi: 10.1111/bjd.13730. Epub 2015 May 11. PMID: 25683671.
111. 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 Venereol*. 2007 May;21(5):606-19. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x. PMID: 17447974.

112. Granlund H, Erkko P, Remitz A, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001 Jan-Feb;81(1):22-7. doi: 10.1080/00015550120235. PMID: 11411908.
113. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000 Jan;142(1):52-8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03241.x. PMID: 10651694.
114. Dal Bello G, Maurelli M, Schena D, Girolomoni G, Gisondi P. Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e13979. doi: 10.1111/dth.13979. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32633446.
115. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):562-569.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.007. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28967549.
116. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 Jun 1;156(6):659-667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796. PMID: 32320001; PMCID: PMC7177646.
117. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1644-1659. doi: 10.1111/jdv.15709. Epub 2019 Jun 23. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):426-427. PMID: 31231864.
118. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.
119. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):839-46. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2. PMID: 16530578.
120. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):839-46. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2. PMID: 16530578.
121. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):324-30. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04989.x. PMID: 12174106.
122. Vestergaard C, Deleuran M. Advances in the diagnosis and therapeutic management of atopic dermatitis. *Drugs*. 2014 May;74(7):757-69. doi: 10.1007/s40265-014-0219-3. PMID: 24821129.
123. Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans*. 2020 Apr 29;48(2):559-567. doi: 10.1042/BST20190803. PMID: 32239204.
124. How to Use EASI <http://www.homeforeczema.org>

125. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):346-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x. PMID: 17223876.
126. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jan;24(1):43-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03351.x. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19552716.
127. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):346-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x. PMID: 17223876.
128. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972.
129. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020 Dec;31(8):810-814. doi: 10.1080/09546634.2019.1642996. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31294617.
130. Lauffer F, Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):81-9. doi: 10.1517/14728214.2016.1146681. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26808004.
131. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.
132. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1090. doi: 10.1056/NEJMc1700366. PMID: 28301105.
133. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29193016.
134. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*. 2019 Dec 3;10:2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847. PMID: 31849996; PMCID: PMC6901833.
135. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):667-677.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.051. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26115905.

136. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017 Sep 21;171(1):217-228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890086; PMCID: PMC5658016.
137. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):977-987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403658.
138. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):877-884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786154.
139. Li L, Yu J, Chen B, Guo Y, Yang Y. Efficacy and safety of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents and adults: Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 May 4;14:1154949. doi: 10.3389/fphar.2023.1154949. PMID: 37214438; PMCID: PMC10192817.
140. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1454-1462. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215764. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31362993; PMCID: PMC6837258.
141. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4. Epub 2021 May 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2336. Erratum in: *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):746. PMID: 34023009.
142. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2. Epub 2021 May 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2150. PMID: 34023008.
143. Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):409-420. doi: 10.1007/s40257-022-00684-1. Epub 2022 May 3. Erratum in: *Am J Clin Dermatol*. 2022 Sep;23(5):747. PMID: 35503162; PMCID: PMC9061224.
144. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242-255. doi: 10.1111/bjd.18898. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31995838.
145. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):691-699. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1273. PMID: 33978711; PMCID: PMC8117062.

146. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul;85(1):62-70. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.028. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33600915.
147. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):691-699. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1273. PMID: 33978711; PMCID: PMC8117062.
148. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb;35(2):476-485. doi: 10.1111/jdv.16948. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32926462.
149. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):335-343. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221276. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706874; PMCID: PMC8862028.
150. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354. PMID: 24965573.
151. Mendes JT, Balogh EA, Strowd LC, Feldman SR. An evaluation of baricitinib as a therapeutic option for adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Jun;21(9):1027-1033. doi: 10.1080/14656566.2020.1739268. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32208940.
152. Calabrese L, Malvaso D, Chiricozzi A, et al. Baricitinib: therapeutic potential for moderate to severe atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Oct;29(10):1089-1098. doi: 10.1080/13543784.2020.1800639. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32703039.
153. Perche PO, Cook MK, Feldman SR. Abrocitinib: A New FDA-Approved Drug for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother*. 2023 Jan;57(1):86-98. doi: 10.1177/10600280221096713. Epub 2022 May 19. PMID: 35587593.
154. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416294.
155. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021 Oct 1;157(10):1165-1173. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2830. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2021 Oct 1;157(10):1246. PMID: 34406366; PMCID: PMC8374743.

156. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al.; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
157. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7. PMID: 32711801.
158. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406. PMID: 32492087; PMCID: PMC7271424.
159. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019 Dec 1;155(12):1371-1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):104. PMID: 31577341; PMCID: PMC6777226.
160. Alexis A, de Bruin-Weller M, Weidinger S, et al. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Mar;12(3):771-785. doi: 10.1007/s13555-022-00694-1. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35297025; PMCID: PMC8940992.
161. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):434-443. doi: 10.1111/jdv.17813. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34779063; PMCID: PMC9300205.
162. Simpson EL, Silverberg JI, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):609-621. doi: 10.1007/s40257-023-00785-5. Epub 2023 May 22. PMID: 37213005; PMCID: PMC10293387.
163. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patrino C. New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14475. doi: 10.1111/dth.14475. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33128337.
164. Labib A, Yosipovitch G. An evaluation of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Nov;18(11):1107-1118. doi: 10.1080/1744666X.2022.2126353. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36173402.
165. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014 Oct 17;4:33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33. PMID: 25905004; PMCID: PMC4405870.
166. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized,

- placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):156-62. doi: 10.3109/09546634.2015.1067669. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26270469.
167. Ricci G, Patrizi A, Mandrioli P, et al. Evaluation of the antibacterial activity of a special silk textile in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2006;213(3):224-7. doi: 10.1159/000095040. PMID: 17033172.
 168. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology.* 2003;207(1):15-21. doi: 10.1159/000070935. PMID: 12835542.
 169. Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2008;217(3):191-5. doi: 10.1159/000141648. Epub 2008 Jun 27. PMID: 18583910.
 170. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;112(4):667-74. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.001. PMID: 14564342.
 171. 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 Aug;49(2):198-205. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00896-x. PMID: 12894065.
 172. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Dec;51(3):329-337. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5. PMID: 27377298.
 173. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy.* 2012;96:89-95. doi: 10.1159/000331892. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22433376.
 174. Kreth HW, Hoeger PH; Members of the VZV-AD study group. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr.* 2006 Oct;165(10):677-83. doi: 10.1007/s00431-006-0103-6. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16835758.
 175. Schneider L, Weinberg A, Boguniewicz M, et al. Immune response to varicella vaccine in children with atopic dermatitis compared with nonatopic controls. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1306-7.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.010. PMID: 20889193; PMCID: PMC2998561.
 176. Osier E, Eichenfield LF. The utility of cantharidin for the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol.* 2015 Mar-Apr;32(2):295. doi: 10.1111/pde.12518. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25690255.
 177. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;112(4):667-74. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.001. PMID: 14564342.
 178. Svejgaard EI, Larsen PØ, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur*

- Acad Dermatol Venereol. 2004 Jul;18(4):445-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00963.x. PMID: 15196159.
179. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015 May 29;4(6):1217-28. doi: 10.3390/jcm4061217. PMID: 26239555; PMCID: PMC4484996.
 180. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):122-31. doi: 10.1136/archdischild-2013-304446. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147323.
 181. Kim A, Silverberg JI. A systematic review of vigorous physical activity in eczema. *Br J Dermatol*. 2016 Mar;174(3):660-2. doi: 10.1111/bjd.14179. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26385020; PMCID: PMC5216171.
 182. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018 Oct;67(4):455-459. doi: 10.1016/j.alit.2018.06.003. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30082151.
 183. Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol*. 2019 Dec;28(12):1416-1421. doi: 10.1111/exd.13981. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31152459.
 184. Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug;21(4):467-482. doi: 10.1007/s40257-020-00516-0. PMID: 32440827.
 185. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Sep;24(6):603-13. doi: 10.1111/pai.12111. PMID: 23980847.
 186. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 7;2014(1):CD004054. doi: 10.1002/14651858.CD004054.pub3. PMID: 24399641; PMCID: PMC6457897.
 187. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):933-8. doi: 10.1136/bmj.332.7547.933. PMID: 16627509; PMCID: PMC1444870.
 188. LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):325-34. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.003. PMID: 27497275.
 189. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31. doi: 10.1159/000247298. PMID: 8435513.
 190. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005 Oct;125(4):659-64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x. PMID: 16185263.

**VILNIAUS UNIVERSITETO
MEDICINOS FAKULTETO
KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTO
KRŪTINĖS LIGŲ, IMUNOLOGIJS IR ALERGOLOGIJOS KLINIKOS POSĖDŽIO
PROTOKOLAS**

2024-03-18 Nr.(1.3) 150000-KP-29
Vilnius

Posėdžio pirmininkas: prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Posėdžio sekretorė: Daiva Noreikienė

Dalyvių sąrašas (akademinis personalas): lektorė Ernesta Bagurskienė, doc. dr. Anželika Chomičienė, j. asistentas Kęstutis Černiauskas, prof. dr. (HP) Edvardas Danila, vyriausioji mokslo darbuotoja habil. dr. Rūta Dubakienė, jaunesnioji asistentė Rasa Gauronskaitė, doc. dr. Vygantas Gruslys, asistentas dr. Žymantas Jagelavičius, doc. habil. dr. Ričardas Janilionis, lektorė Karolina Kėvelaitienė, lektorė Vaiva Kumpauskaitė, vyriausioji mokslo darbuotoja dr. Violeta Kvedarienė, asistentė dr. Kotryna Linauskienė, prof. dr. Laura Malinauskienė, doc. dr. Virginija Šileikienė, lektorė Goda Šlekytė, doc. dr. Rolandas Zablockis.

DARBOTVARKĖ: mokomosios knygos „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ spaudai aptarimas.

SVARSTYTA: teikimas Medicinos fakulteto Tarybai pritarti leidiniui (autoriai – Klinikos darbuotojos prof. dr. Laura Malinauskienė bei doc. dr. Anželika Chomičienė ir kitų institucijų kolegos, viso 8 autoriai) kaip mokomajai knygai. Šis leidinys skiriamas medicinos rezidentūros programos rezidentams, medicinos studijų programos studentams, gydytojams alergologams ir klinikiams imunologams, taip pat besidomintiems kitų specialybių rezidentams ir gydytojams, kuriems reikalingos žinios atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo klausimais.

Kalbėjo:

1. posėdžio pirmininkas prof. E. Danila, informavo, kad Klinikos darbuotojos prof. dr. Laura Malinauskienė, doc. dr. Anželika Chomičienė kartu su kitų institucijų kolegomis parengė knygą „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Gauti 2 teigiami atsiliepimai (recenzijos): doc. dr. Editos Gasiūnienės ir doc. dr. Rūtos Gancevičienės. Į recenzentų pastabas ir siūlymus atsižvelgta. Dabar vykdomi baigiamieji maketavimo darbai.

2. Pasisakė: prof. R. Dubakienė, j. asist. K. Černiauskas doc. V. Gruslys, asist. Ž. Jagelavičius, doc. V. Šileikienė, doc. R. Zablockis, lekt. G. Šlekytė, lekt. E. Bagurskienė, lekt. K. Kėvelaitienė, asist. K. Linauskienė Visi pasisakiusieji pritarė, kad leidinys „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ būtų teikiamas kaip mokomoji knyga gydytojams ir rezidentams Medicinos fakulteto Tarybos pritarimui.

NUTARTA:

Leidinį „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ teikti Medicinos fakulteto Tarybai kaip mokymo knygą gydytojams, medicinos rezidentūros studijų programos rezidentams ir medicinos studijų programos studentams.

Posėdžio pirmininkas

prof. E. Danila

Posėdžio sekretorė

D. Noreikienė

Susipažinau:

Klinikinės medicinos instituto direktorius

prof. T. Poškus

Mokomoji knyga recenzavimui įteikta 2024 vasario 12 d.

RECENZIJA

Apie prof. dr. Lauros Malinauskienės, gyd. Ingos Kisielienės, gyd. Tado Raudonio, doc. dr. Anželikos Chomičienės, doc. dr. Jūratės Grigaitienės, doc. dr. Vestos Kučinskienės, prof. dr. Brigita Gradauskienės, doc. dr. Jūratės Staikūnienės-Kozonis, prof. dr. Matildos Bylaitės-Bučinskienės

parengtą mokomąją knygą

„ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS“

„Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ parengtos kaip mokomoji knyga, skirta visų specialybių gydytojams, medicinos aukštųjų mokyklų studentams ir rezidentams, bendradarbiaujant Vilniaus universiteto bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto alergologams ir klinikiniam imunologams bei dermatovenerologams. Mokomąją knygą sudaro 8 skyriai, priedai bei literatūros sąrašas. Knygoje pateikiamos bendrosios nuostatos, apibrėžimas, išnagrinėjama etiopatogenezė, klasifikacija, diagnostikos principai. Ypatingai detaliai nagrinėjama vietinio ir sisteminio gydymo principai, atskirai aptariama fototerapijos bei kito gydymo galimybės gydant atopinį dermatitą. Aptariant kiekvieną gydymo galimybę, pabaigoje pateikiamos apibendrintos rekomendacijos, kas ypač palengvina atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijų naudojimą kasdieninėje gydytojo praktikoje. Taip pat atskirai aptariamas vaikų bei nėščiųjų atopinio dermatito gydymo ypatumai. Mokomoji knyga iliustruota 26 lentelėmis ir paveikslėliu, kurie padeda lengviau įsisavinti medžiagą, tinkamai papildyti tekstą, taip pat skiltyje „priedai“ pateikiama gydytojui praktikai itin aktuali bei kasdien naudojama informacija apie SCORAD vertinimo indeksą ir dermatologinio gyvenimo kokybės indeksą, bei VAS indekso reikšmės ir niežėjimo sunkumo vertinimą. Rekomendacijos paruoštos remiantis 190 literatūros šaltinių, iš kurių dauguma – ne senesni nei 10 metų.

Mokomojoje knygoje galėtų būti plačiau aprašyti mikrobiomo pokyčiai, kurie pasireiškia ne tik odoje, bet ir žarnyne bei imuninės sistemos pokyčiai (nepaliesta naujų alarminų ir IL svarba AD patogenezėje bei jų sąsajos su specifiniais AD simptomais). 50-ajame mokomosios knygos puslapyje, aprašant sisteminių gliukokortikoidų kontraindikacijas, paminėta, kad „*Negalima skiepyti* gyvomis arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis, jei pacientas vartoja imuninę sistemą slopinančią kortikosteroidų dozę“, tačiau nenurodyta, kokia ta imuninę sistemą slopinanti dozė, todėl rekomenduočiau nurodyti konkrečią prednizolono ar kt. GKK atitinkamą dozę. Knygoje rekomenduočiau terminą „gliukokortikosteroidai“ pakeisti „gliukokortikoidai“ taip pat siūlyčiau suvienodinti lentelių numeraciją.

Išvada: Autorių kolektyvo mokomoji knyga „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ yra tinkamai parengta (pastabos neesminės, redakcinio pobūdžio) ir ypatingai reikalinga mokomoji priemonė, skirta Lietuvos aukštųjų mokyklų studentų ir gydytojų rezidentų mokymui, gydytojų specialistų praktiniame darbe. Mokomoji knyga

„Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ atitinka tokio pobūdžio knygoms keliamus reikalavimus, todėl rekomenduoju VU MF tarybai pritarti knygos išleidimui.

Recenzentė doc. dr. Edita Gasiūnienė

2024 m. vasario 28 d.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Edita Gasiūnienė', written in a cursive style.

Mokomoji knyga recenzavimui įteikta 2020 liepos 24 d.

RECENZIJĄ

Apie prof. dr. Lauros Malinauskienės, gyd. Ingos Kisielienės, gyd. Tado Raudonio, doc. dr. Anželikos Chomičienės, doc. dr. Jūratės Grigaitienės, doc. dr. Vestos Kučinskienės, prof. dr. Brigita Gradauskienės, doc. dr. Jūratės Staikūnienės -Kozonis, prof. dr. Matildos Bylaitės-Bučinskienės

parengtą mokomąją knygą

„ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

"Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos" buvo parengtos kaip mokomoji knyga, skirta visų specialybių gydytojams, medicinos aukštųjų mokyklų studentams ir rezidentams, bendradarbiaujant su Vilniaus universiteto bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto alergologais, klinikiniais imunologais ir dermatovenerologais. Knygą sudaro 8 skyriai, priedai ir literatūros sąrašas. Jame aptariamos bendrosios nuostatos, apibrėžimas, etiopatogenezės išnagrinėjimas, klasifikacija ir diagnostikos principai. Detaliai nagrinėjami vietinio ir sisteminio gydymo principai, taip pat aptariamos fototerapijos ir kitos gydymo galimybės. Kiekvienai gydymo galimybei aptariant, pateikiamos apibendrintos rekomendacijos, palengvinančios naudojimą kasdieninėje gydytojo praktikoje. Taip pat aptariami vaikų ir nėščiųjų atopinio dermatito gydymo ypatumai. Knyga iliustruota 26 lentelėmis ir paveikslėliais, kurie padeda geriau suprasti medžiagą. Skiltyje "priedai" pateikiama praktiškai naudinga informacija apie SCORAD vertinimo indeksą, dermatologinio gyvenimo kokybės indeksą ir VAS indekso reikšmės vertinimą niežėjimo sunkumo atžvilgiu. Rekomendacijos parengtos remiantis 190 literatūros šaltinių, dauguma iš jų ne senesni nei 10 metų.

Išvada: Autorių kolektyvo mokomoji knyga "Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos" tinkamai parengta (pastabos neesminės, redakcinio pobūdžio) ir ypatingai reikalinga mokomoji priemonė Lietuvos aukštųjų mokyklų studentams ir gydytojų rezidentams, dirbantiems praktikoje. Ši knyga atitinka tokio pobūdžio knygų keliamus reikalavimus, todėl rekomenduojame Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto tarybai pritarti jos išleidimui.

Recenzentė doc. dr. Rūta Gancevičienė

2024 m. vasario 28 d.



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Tarybos Pirmininkui

Prof. Eugenijui Lesinskui

2024 03 18

Vilnius

Prašome Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Tarybos pritarti leidiniui „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ kaip mokymo knygai gydytojams, rezidentams ir medicinos studijų programos studentams.

Knygą parengė Klinikos darbuotojos prof. dr. Laura Malinauskienė, doc. dr. Anželika Chomičienė kartu su kitų institucijų kolegomis (viso 8 autoriai).

Gauti 2 teigiami atsiliepimai (recenzijos): doc. dr. Editos Gasiūnienės ir doc. dr. Rūtos Gancevičienės. Į recenzentų pastabas ir siūlymus atsižvelgta. Dabar vykdomi baigiamieji maketavimo darbai.

Svarstyta Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos posėdyje. Pritarta, kad leidinys būtų teikiamas kaip mokomoji knyga gydytojams, rezidentams, medicinos studijų programos studentams Medicinos fakulteto Tarybos pritarimui.

Pridedama:

1. „Atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“
2. Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos posėdžio protokolo išrašas.
3. Recenzentų atsiliepimai (viso – 2).

Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos
klinikos vedėjas prof. Edvardas Danila

DETALŪS METADUOMENYS

Dokumento sudarytojas (-ai)	Medicinos fakultetas, tel. 2398700, faks. 2398705, M.K.Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, el. p.: mf@mf.vu.lt
Dokumento pavadinimas (antraštė)	TARYBOS NUTARIMAS DĖL MOKOMOSIOS KNYGOS „ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS“ PATVIRTINIMO
Dokumento registracijos data ir numeris	2024-03-28, (1.13 E) 150000-TPN-24
Adresatas	–
Dokumentą pasirašė	Profesorius Eugenijus Lesinskas
Veiksmo atlikimo data ir laikas	2024-03-28 10:52:41
Registratorius	Komunikacijos koordinatore Indrė Mažeikienė
Veiksmo atlikimo data ir laikas	2024-03-28 15:10:37
Dokumento nuorašo atspausdinimo data ir jį atspausdinęs darbuotojas	2024-03-28 atspausdino Komunikacijos koordinatore Indrė Mažeikienė

Nuorašas tikras
Vilniaus universitetas
2024-03-28