

Súčasná možnosť liečby atopickej dermatitídy

Doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.^{1,2}, PharmDr. Lucia Masaryková^{1,2}, PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.¹

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK, Bratislava

²Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Výsledky početných štúdií ukazujú, že atopická dermatitída je choroba s multifaktorovou etiopatogenézou, v ktorej sa kombinuje geneticky podmienená porucha epidermálnej bariéry a dysregulácia imunitnej odpovede. Liečba preto musí byť komplexná, musí zahŕňať všetky procesy podieľajúce sa na vývoji klinického obrazu choroby – od terapie atopickej xerózy kože, zápalových prejavov, pruritu a prípadnej sekundárnej infekcie, až po zhodnotenie možných provokačných faktorov a poučenie pacienta a jeho rodiny o zodpovedajúcej životospráve a úprave prostredia.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, suchá koža, dedičná predispozícia, liečba a edukácia.

The current therapeutic options of atopic dermatitis

The results of numerous studies suggest that atopic dermatitis is a disease of multifactorial etiopathogenesis, that combines genetically determined defect of the epidermal barrier and dysregulation of the immune response. Treatment must therefore be comprehensive and cover all the processes involved in the development of the clinical picture of the disease – from the therapy of atopic xerosis of the skin, inflammatory manifestations, pruritus and possible secondary infection, to assessment of the potential triggering factors and patient education involving their family about the corresponding modification of lifestyle and living environment.

Key words: atopic dermatitis, dry skin, genetic predisposition, therapy and education.

Prakt. lekár., 2014; 4(1): 6–8

Úvod

Atopická dermatitída (AD) je zápalová dermatóza s komplexnou etiopatogenézou, v ktorej sa kombinuje genetická predispozícia, porušená epidermálna bariérová funkcia a imunitná dysregulácia. Výskumy posledných rokov poukázali i na nealergické mechanizmy vzniku AD, preto sa začal uprednostňovať termín dermatitída. Atopická dermatitída najčastejšie vzniká do 6 rokov dieťaťa s maximom vo veku do 3 rokov, v 30 % prípadov zotráva do dospelosti. Vývoj fenotypu choroby je podmienený interakciou medzi genetickou predispozíciou na jednej strane a vonkajším prostredím na strane druhej. Interakcia génov a prostredia teda rozhoduje, či sa u geneticky predisponovaného jedinca vyvinie klinicky manifestná atopická dermatitída, alebo zostane latentným atopikom. Faktory prostredia pritom okrem kauzálnej úlohy pri vzniku klinickej manifestácie choroby u daného jedinca pôsobia aj ako činitele ovplyvňujúce závažnosť jej priebehu (1, 2).

Dedičnosť atopickej dermatitídy má polygénový charakter, na výslednom efekte dedičnej predispozície sa podieľajú produkty viacerých génov. Ako významne asociované s fenotypom atopickej dermatitídy sa ukazujú predovšetkým gény kódujúce niektoré zložky imunitného systému s účasťou na mechanizme včasnej precitlivenosti a gény kódujúce proteíny dôležité pre integritu epidermálnej bariéry. Polymorfizmus týchto génov spôsobuje, že niektoré alely kódujú produkty so zmenenou štruktúrou alebo funkciou, čo sa môže prejavovať ako predispozičný faktor vývoja atopickej dermatitídy

(napríklad zmena signálnej funkcie receptora alebo ovplyvnenie bariérovej funkcie epidermy) (1, 3).

Z hľadiska vzťahu k atopii sa s atopickou dermatitídou významne asociojú predovšetkým gény pre beta podjednotku vysokoafinitného receptora pre IgE, gén pre alfa reťazec receptora pre interleukín IL-4 a gén kódujúci IL-13. Atopická dermatitída má takto úzky vzťah k ďalším atopickým chorobám, ako je atopická bronchiálna astma alebo alergická rinitída, o čom svedčia aj poznatky o zhlukovaní rôznych atopických fenotypov v jednej rodine. Pozorovania však nasvedčujú, že u detí rodičov s atopickou dermatitídou je vyššia pravdepodobnosť vývoja tejto choroby v porovnaní s bronchiálnou astmou alebo alergickou rinitídou. Prinajmenšom časť genetických faktorov teda predstavuje špecifickú predispozíciu pre vývoj atopickej dermatitídy a odlišuje ju tým od atopických chorôb respiračného traktu (1 – 4). Okrem vzťahu ku geneticky podmienenej atopickej konštitúcii, má atopická dermatitída z hľadiska dedičnosti veľmi blízko aj k faktorom, ktoré ovplyvňujú procesy prebiehajúce v koži. Produkty génu pre profilagrín a génov pre enzýmy štiepiace proteíny dezmozómov rohovej vrstvy sa spolupodieľajú na zabezpečovaní epidermálnej bariéry. Geneticky podmienená zmena štruktúry alebo funkcie týchto proteínov môžu prispievať k poruche funkcie epidermálnej bariéry s následným prienikom alergénov a dráždiacich látok do kože a iniciovaním zápalového procesu (5).

Viaceré, v európskej populácii bežné nullo-ové mutácie génu kódujúceho profilagrín (a iné

mutácie tohto génu v ázijskej populácii) sa pri vysokom percente homozygotných aj heterozygotných nosičov týchto alel asociojú s fenotypom atopickej dermatitídy a predstavujú hlavný predispozičný faktor na vývoj tejto choroby (5, 6). Jedným z charakteristických klinických znakov atopickej dermatitídy je suchosť kože, a to nielen v ložiskách dermatitídy, ale aj nezapálenej kože. Podmienená je porušenou bariérovou funkciou epidermy, ktorú za fyziologických podmienok zabezpečujú korneocyty a lipidové lamely medzibunkových priestorov stratum corneum. Zvýšená transepidermálna strata vody, únik zložiek prirodzeného hydratačného faktora a následná znížená väzbová kapacita epidermy pre vodu vedú potom k typickej xeróze kože (3, 5 – 7). Svoju úlohu pri vzniku poruchy epidermálnej bariéry zohráva aj znížený obsah lipidov, predovšetkým niektorých typov ceramidov a viac nenasýtených mastných kyselín, v rohovej vrstve epidermy pacientov s atopickou dermatitídou. Ceramidy tu plnia štruktúrnú funkciu ako zložka lipidových lamiel stratum corneum a podieľajú sa aj na regulácii procesov diferenciácie keratinocytov (8).

Liečba atopickej dermatitídy

Komplexné etiopatogenetické procesy atopickej dermatitídy majú svoj odraz aj v terapeutických postupoch. Liečba AD musí byť komplexná, ale jej základom je vždy starostlivosť o kožu. Musí byť zameraná proti rôznym patogenetickým faktorom a klinickým prejavom choroby a predstavuje kombináciu starostlivosti o suchú kožu, lokálnej a celko-

vej medikamentózne terapie a dodržiavania zásad atopickej životosprávy, jej súčasťou sú aj fyzikálne liečebné metódy, klimatická liečba a psychoterapia. Kožné ochorenie môže zapríčiniť úzkosť, depresiu a iné psychologické problémy, ktoré vplyvajú na život pacienta. Preto liečba dermatologických ochorení musí byť komplexná dermatologická a psychiatrická, ktorá môže prispieť k zvýšeniu kvality života postihnutých. Voľba liečebného postupu pritom musí zohľadniť aktuálny klinický obraz u konkrétneho pacienta (4 – 9).

Starostlivosť o suchú kožu

Je každodenná súčasť liečby atopickej dermatitídy. Jej základom je zabezpečenie hydratácie kože používaním emoliencií s obsahom hygroscopických látok schopných viazať vodu a udržať ju v koži. Najčastejšie sa využívajú kyselina mliečna, urea alebo glycerol. Z hľadiska galenickej formy majú emolientné prípravky zvyčajne charakter krému alebo lócia (mlieka), zriedkavejšie masti, a samostatnú skupinu tvoria kúpeľové/sprchovacie oleje. Krémy a mlieka vďaka vysokému obsahu vody nezanechávajú po aplikácii na kožu pocit mastnoty, umožňujú efektívny prienik rôznych účinných látok do kože a sú po kozmetickej stránke dobre akceptovateľné. Účinnosť emoliencií v masťovej forme je vysoká, oklúznym efektom bránia transepidermálnym stratám vody, umožňujú dobrý prienik účinných látok do kože a podporujú zlepšenie jej hydratácie, čo sa prejavuje dlhotrvajúcim zvýšením jej pružnosti. Zanechávajú však pocit a vzhľad mastnej kože a dlhodobejšie používanie nie je pre väčšinu pacientov akceptovateľné. Kúpeľové/sprchovacie oleje obsahujú minerálny (najčastejšie kvapalný parafín) alebo rastlinný (mandľový, sójový, arachidonový) olej. Určené sú na primiešanie do kúpeľa, v ktorom môžu byť emulgované v celom jeho objeme, alebo tvoria tenký film na povrchu vodnej hladiny (Balneum Hermal plus). Niektoré je možno aplikovať priamo na navlhčenú, prípadne aj na suchú kožu. Ich úlohou je prostredníctvom oklúzneho efektu krátkodobo zadržať v koži vodu z kúpeľa. Očistný kúpeľ s použitím mydla možno absolvovať pred, ale nikdy nie súčasne, alebo po použití olejového kúpeľa (6). Frekvencia ošetrovania emolienami vyplýva z klinického obrazu – zvyčajne sa pacienti ošetrojú jeden až dva razy denne, ale počet aplikácií emolientného prípravku treba prispôsobiť aktuálnej potrebe. Najefektívnejšie je ošetrovanie vlhkej kože po kúpeli alebo sprche, umožňuje naviazať prítomnú vodu a udržať ju v koži. Voľba vhodného prípravku musí zohľadniť stupeň xerózy, ošetrovanú plochu a napríklad aj ročné obdobie – v lete sú vhodnejšie prípravky s vyšším obsahom vody a nižším oklúznym efektom ako v zime. Z derm kozmetických

prípravkov sú u nás dostupné napríklad Atoderm, Balneum, Excipial, Exomega, Eucerin, Lipobasa, Lipikar, Neutrogena, Physiogel (4, 6). Pravidelné ošetrovanie suchej atopickej kože v celom jej rozsahu, a to aj v čase absencie subjektívnych ťažkostí a klinických prejavov, má veľký význam a je základom terapie atopickej dermatitídy (7, 9).

Atopická životospráva

Uplatňovanie určitých pravidiel životosprávy tvorí neoddeliteľnú súčasť a predpoklad úspešnosti liečby každého pacienta s atopickou dermatitídou bez ohľadu na aktuálny stav jeho ťažkostí. Hlavnými zásadami atopickej životosprávy sú dietetické opatrenia s vylúčením známych alergénov, podľa možnosti vylúčenie alebo obmedzenie pobytu v prašnom prostredí a v prostredí s výskytom identifikovaných individuálnych aeroalergénov, odstránenie všetkých dráždivých materiálov z domáceho a podľa možnosti aj pracovného prostredia pacienta, správne hygienické návyky očisty kože (1 – 2). Pacientovi sa odporúča vylúčiť zo stravy tie zložky, na ktoré bola diagnostickými testami potvrdená klinicky relevantná precitlivosť, ako aj potraviny, ktorých vplyv na zhoršenie AD sám vypožadoval (8 – 10).

Medzi aeroalergény najčastejšie sa uplatňujúce ako provokujúce faktory zhoršovania atopickej dermatitídy patria roztoče, epitélie zvierat, pele a vzdušné plesne. Ako najúčinnnejšie opatrenia na redukovanie výskytu roztočov v domácom prostredí sa ukazuje zníženie vlhkosti (na 40 – 50 %) a teploty ovzdušia (optimum v spálni 18 °C), bariérové zábrany (semipermeabilné obliečky na matrace, paplóny a vankúše), výplň paplónov a vankúšov zo syntetických materiálov (duté vlákna), vylúčenie materiálov s dlhým vlasom, samozrejmosťou by malo byť pravidelné vetranie a upratovanie. V domácnostiach atopických pacientov by sa nemali chovať domáce zvieratá (okrem alergénov zvieracích epitélií predstavujú aj zdroj roztočových alergénov). Medzi frekventované potravinové alergény u detí patrí bielkovina kravského mlieka, vajcia, lepok, orechy, citrusové plody, ryby a iné. Základom je snaha vyhnúť sa danému alergénu z potravy. Na zníženie výskytu vzdušných plesní v domácom prostredí je vhodné zníženie vlhkosti ovzdušia a obmedzenie pestovania kvetov. Medzi zásady životosprávy atopických pacientov s precitlivosťou na alergény peľov patrí v čase peľovej sezóny každodenné sprchovanie vrátane vlasov, obmedzenie pobytu vonku, ideálnou je možnosť opustiť daný región v čase najvyššieho výskytu kauzálného alergénu (vysokohorské, prímorské pobytu). Súčasne je potrebné rodičov detí s atopickou dermatitídou upozorniť na skríženú alergiu medzi potravinami a aeroalergénmi (alergia na peľ brezy

skrížene reaguje s ovocím, napríklad jablko, hruška, broskyňa, kivi) (1, 3, 11). Zvýšená vnímavosť kože pacientov s atopickou dermatitídou na chemické (detergenty, mydlá, aviváže, farby) a fyzikálne vplyvy (mechanické – napríklad dráždenie textíliami s dlhým vlasom, teplotné – prehriatie organizmu v teplom a vlhkom prostredí, pri nevhodnom obliečení alebo fyzickej námahe) vyžaduje vyhýbanie sa kontaktu s čistiacimi a pracími prostriedkami, obmedzenie používania a starostlivý výber kozmetických prípravkov, voľbu vhodného oblečenia (vzdušné, bavlnené), aktivít počas voľného času. Mimoriadne dôležitou je voľba vhodného povolania a pracovného prostredia. Koža vyžaduje pravidelné umývanie. V štádiu akútneho zápalového prejavu (s výnimkou mokvajúceho ekzému) je najvhodnejším spôsobom umývania krátkotrvajúci kúpeľ vo vlažnej vode, umožňujúci použitie antiseptického prostriedku (napríklad roztoku manganistanu draselného) na prevenciu infikovania škrabancov. Pri mokvaní sa odporúča krátkotrvajúca sprcha bez použitia mydla. Po ústupe akútneho zápalového prejavu je u väčších detí a dospelých možné kúpeľ nahradiť sprchovaním, v tomto štádiu choroby sa odporúča, či už pri kúpaní, alebo sprchovaní, využitie liečivého účinku olejových kúpeľov (1 – 2, 6).

Lokálna liečba

Úplne zabrániť exacerbáciám atopickej dermatitídy nie je často možné ani pri najprísnejšom dodržiavaní zásad životosprávy a starostlivosti o suchú kožu. Špecifikom lokálnej liečby je i správny výber liečiva, jeho lieková forma a dávka. Čím je ochorenie akútnejšie, tým väčšiu úlohu hrá lieková forma vehikula. Všeobecne platí, že čím je základ mastnejší (masti, mastné krémy) a čím menej zložiek obsahuje, tým je vhodnejší. Lócia a hydrokrémy sú nevhodné pre malé bariérové vlastnosti a pre vysoký obsah surfaktantov, ktoré zhoršujú kožnú bariéru a v konečnom dôsledku kožu vysušujú. Z IPL základov, ktoré pôsobia premasťujúco a bariérové, sú to napríklad vazelína, synderman, z krémov Ambiderman. Vhodné je emolenciou aplikovať častejšie v tenkej vrstve. Odporúčajú sa aplikovať do 3 minút po umytí alebo po kúpeli, kým je koža ešte vlhká. Pretože si koža nezachová hydratáciu, voda sa odparí, koža sa zvráťuje, praská a je ešte viac suchá (4, 6).

Nesteroidné protizápalové externá

V terapii miernych prejavov atopickej dermatitídy majú svoje miesto nesteroidné protizápalové externá. Používajú sa predovšetkým prípravky s obsahom ichtamolu, ktorý má antiflogistické, antiproliferačné a antipruriginózne účinky, nemá fotosenzibilizačný, nefrotoxický

ani karcinogénny účinok a možno ho využiť aj na ošetrovanie veľkých plôch bez časového obmedzenia aj u malých detí.

Lokálne kortikosteroidy

Do nedávnej minulosti boli jediným účinným liekom v externej terapii výrazných akútnych prejavov atopickej dermatitídy lokálne kortikosteroidy. Indikované sú preparáty z I. a II., výnimočne aj z III. triedy prípravkov rozdelených podľa sily účinnej látky, napríklad hydrokortizónbutyrát (Locoid) alebo alklometazon propionát (Afloderm) sa odporúčajú pri miernych formách AD. Pri stredne ťažkých a ťažkých formách u dospelých sa odporúčajú kortikoidy stredne silné až silné metylprednizolón aceponát (Advantan), mometazon furoát (Elocom) (3, 6). Moderné externá majú dostatočne silný účinok na potlačenie zápalových prejavov dermatitídy, antipruriginózný efekt a súčasne redukované nežiaduce účinky. Pre ich optimálne využitie je však mimoriadne dôležitá správna voľba účinnej látky, galenickej formy a stratégie ošetrovania, preto by mal o nej rozhodovať dermatológ. Periorálna dermatitída, atrofické zmeny na koži, prekrytie klinického obrazu inej dermatózy alebo uľahčenie vývoja vírusových a baktériových komplikácií nie sú ani dnes zriedkavými nežiaducimi účinkami liečby lokálnymi kortikosteroidmi pri ich nesprávnom používaní (9). Intermitentné využitie protizápalového potenciálu lokálnych kortikosteroidov predstavuje základ externej terapie akútnej exacerbácie atopickej dermatitídy. Inhibícia transkripcie génov kódujúcich najrôznejšie prozápalové cytokíny, chemokíny a adhezívne molekuly vedie k rýchlo nastupujúcemu, výraznému potlačeniu zápalových prejavov choroby. Kortikosteroidy však majú, okrem imunomodulačných a protizápalových, aj mnohé iné účinky a ovplyvňujú viaceré typy buniek prítomných v koži a pri transkutánnej resorpcii aj v iných tkanivách. Nežiaduce účinky, vyplývajúce zo širokého spektra pôsobenia, preto limitujú možnosť využitia kortikosteroidov na udržiavaciu terapiu (7).

Topické imunomodulátory

Nová skupina liekov, ktoré takúto liečbu umožňujú, sú dostatočne účinné a majú pritom výrazne redukovaný potenciál možných nežiaducich účinkov, predstavujú nesteroidné topické imunomodulátory (TIM) – makrolaktamové askomycínové deriváty pimekrolimus (Elidel crem) a takrolimus (Protopic ung. 0,03 %) (7). Tieto látky prostredníctvom blokády kalcineurínu zasahujú vysoko selektívne do imunopatogenetických procesov uplatňujúcich sa pri atopickej dermatitíde – znemožňujú syntézu prozápalových

cytokínov v lymfocytoch a bránia tak vývoju zápalu v akútnych aj chronických ekzémových ložiskách. Neovplyvňujú však významnejšie počet ani funkcie Langerhansových buniek, fibroblastov, keratinocytov a ďalších buniek kože. Táto vysoká bunková selektivnosť účinku a súčasne minimálna transkutánna penetrácia minimalizuje riziko vzniku lokálnych aj systémových nežiaducich účinkov lieku. So zavedením topických imunomodulátorov do klinickej praxe sa presadila aj nová stratégia v terapii atopickej dermatitídy. Základom v komplexnom liečebnom postupe aj naďalej zostáva kombinácia prísneho dodržiavania zásad atopickej životosprávy a kontinuálneho zabezpečenia hydratácie kože emolienkami, podľa potreby doplnená o systémové antihistaminiká. Na zvládnutie výraznej akútnej exacerbácie dermatitídy je najúčinnnejšia krátkodobá aplikácia lokálnych kortikosteroidov.

Celková liečba

Antihistaminiká. Štandardným postupom celkovej medikamentózne liečby atopickej dermatitídy je využitie H1 antihistaminík na potlačenie výrazného svrbenia, ktoré interferuje s dennými aktivitami aj spánkom pacienta. Ordinujú sa predovšetkým moderné prípravky 2. generácie (loratadín, cetirizín, fexofenadín), ktoré majú redukované nežiaduce účinky vlastné prvogeneračným antihistaminikám (najmä interakcie s inými liekmi a sedatívny efekt). Niekedy je však vhodný určitý stupeň sedácie pacienta, najmä u detí alebo počas hospitalizácie. Vtedy sa rozhoduje pre terapiu prvogeneračným antihistaminikom alebo kombináciu prvo- a druhogeneračného prípravku. Antihistaminiká nepatria medzi základné celkové lieky, pretože nezasahujú podstatným spôsobom do patogenézy AD, ovplyvňujú len jeden z mnohých mediátorov, a to pruritus (svrbenie). Výraznejší antipruriginózný efekt majú sedatívne antihistaminiká alebo anxiolytiká (1, 6, 7).

Systémové imunomodulátory. Nežiaduce účinky dlhodobého podávania celkovej imunopresívnej liečby (systémové kortikosteroidy, cyklosporín, azatioprin) limitujú možnosti jej využitia na kontinuálnu terapiu chronickej choroby, akou je atopická dermatitída. Ordinuje sa len v prípadoch mimoriadne ťažkého, na štandardnú liečbu nereagujúceho priebehu exacerbácie zápalu. V stratégii liečby sa pritom kladie dôraz na pokiaľ možno rýchlu indukciu remisie, zabezpečenú dostatočne vysokou dávkou lieku, a čo najkratšie trvanie jeho podávania (2, 7 – 8).

Fototerapia. K moderným imunomodulačným liečebným postupom patria fyzikálne spôsoby liečby s UVA, UVA1, UVB žiarením na

celé telo. Ožiarenie ovplyvňuje antigén prezentujúce bunky a lymfocyty v hornej časti kória (5, 10). Liečba si vyžaduje špeciálne žiariče, odborný dohľad a vykonáva sa na dermatologických pracoviskách. Fototerapia sa vždy kombinuje s celkovou liečbou a balneoterapiou. Výrazne znižuje svrbenie a spotrebu lokálnych kortikosteroidov.

Podobný je aj účinok kúpeľnej liečby alebo prímorského pobytu. Na ragády a opary má priaznivý efekt svetloliečba biolampou (2, 6).

Záver

Atopická dermatitída je veľmi časté ochorenie, ktorého incidencia stále narastá. Cieľom terapie AD je zlepšenie kvality života samotného pacienta ako aj jeho rodiny. Základom úspešnej liečby je stanovenie správnej diagnózy, zvolenie správneho liečiva vo vhodnej galenickej forme a vyhýbanie sa provokačným faktorom. Pre pacientov s častými exacerbáciami AD je k dispozícii preventívna udržiavacia liečba, ktorá umožňuje liečbu subklinického zápalu, poskytuje dlhodobú kontrolu AD, redukuje počet exacerbácií, predlžuje obdobie remisie, predchádza komplikáciám ochorenia a zlepšuje kvalitu života. Veľmi dôležitá je správna edukácia pacienta a vybudovanie dobrej spolupráce medzi pacientom, lekárom a lekárnikom.

Literatúra

1. Darsow, et al. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organization Journal*. 2013;6:1–5.
2. Buchvald D. Súčasný pohľad na etiopatogézu a liečbu atopickej dermatitídy. *Pediatr. pro prax*. 2005;2:88–91.
3. Méni C, et al. Atopic dermatitis burden scale: creation of a specific burden. Questionnaire for families. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)*. 2013;27:1426–1432.
4. Benáková N. *Ekzémy a dermatitídy*. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2009;125.
5. Pónyai G, et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic. *JEADV*. 2008;22:1346–1355.
6. Benáková N. Liečba atopické dermatitídy/ekzému u dospelých. *Med. pro Praxi*. 2010;7(5):221–228.
7. Vohradníková O. Atopická dermatitída a péče o atopickoú pokožku. *Pediatr. pro praxi*. 2011;12(1):23–26.
8. Wollenberg A, Frank R, Kroth J. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2009;7:117–121.
9. Buchvald D. Ambulantná liečba atopickej dermatitídy. *Ambulantná terapia*. 2008;6(3):202–205.
10. Havlíčková Z, et al. Diéta v liečbe atopického ekzému v detskom veku. *Dermatol. prax*. 2008;4:173–176.
11. Basra MKA, et al. Infants Dermatitis Quality of life Index: a decade of Experience of validation and clinical application. *British Journal of Dermatology*. 2013;169:760–768.

Doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.
Univerzitná lekáreň FaF UK
Ružinovská 12A, 821 01 Bratislava
prednosta@ulfafuk.sk

