

아토피피부염 환자에서 독세핀 크림 국소도포요법의 소양증 경감 효과에 대한 연구

연세대학교 의과대학 피부과학교실¹, 피부생물학연구소²

이희정¹ · 박창욱¹ · 이주희^{1,2} · 이광훈^{1,2}

The Antipruritic Effect of Topical Doxepin Cream in Patients with Atopic Dermatitis

Hee Jung Lee, M.D.¹, Chang Ook Park, M.D.¹, Ju Hee Lee, M.D., Ph.D.^{1,2}, Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.^{1,2}

Department of Dermatology¹ and Cutaneous Biology Research Institute², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Atopic dermatitis is associated with severe pruritus for which effective topical treatment is lacking. As a potent H1 and H2 antagonist, the antipruritic effect of topical doxepin has been demonstrated in eczematous dermatitis.

Objective: We evaluated the efficacy and safety of topical 5% doxepin cream in relieving pruritus associated with atopic dermatitis.

Methods: A total of 44 patients with atopic dermatitis, who had moderate to severe daily pruritus for at least 1 week, were enrolled in the double-blind, vehicle-controlled study. Randomly assigned 5% doxepin cream or vehicle cream was applied four times daily for 7 days trial.

Results: Relief of pruritus was achieved in 85% of doxepin-treated patients and 57% of vehicle-treated patients by day 7. At each study visit, the physician's global evaluation for relief of pruritus showed significant improvement in the doxepin treatment group ($p < 0.01$). Visual analogue scales for pruritus severity and pruritus relief showed similar improvements in the doxepin-treated group. The most common adverse effects reported included localized erythema, xerosis (doxepin group, $n=5$; vehicle group, $n=3$) and drowsiness (doxepin group, $n=2$; vehicle group, $n=0$).

Conclusion: Topical doxepin is effective in reducing pruritus in patients with atopic dermatitis. It has apparently a short-term low risk of major side effects or sensitization. (Korean J Dermatol 2006;44(3):309~314)

Key Words: Atopic dermatitis, Doxepin cream

서 론

아토피피부염은 흔한 만성 혹은 재발성 피부염으로, 여러 가지 임상 양상들과 피부 증상을 특징으로 하며 그 중에서도 가장 두드러진 특징이 소양증이다¹. 아토피피부염 환자에서 소양증은 환자로 하여금 반복적으로 병변을 긁게 하여 찰상과 태선화 등의 이차적인 병변을 유발시킨다.

따라서 신속하게 소양증을 경감시키는 것이 중요한 치료 목표가 되며, 이를 위해 다양한 치료 방법들이 시도되고 있으나 치료에 잘 반응하지 않는 경우가 많다.

아토피피부염에서의 소양증의 발생 기전은 아직 명확하지 않으나 substance P (SP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), somatostatin 등 신경펩티드가 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며², acetylcholine (Ach), mast cell tryptase, IL-2 등 사이토카인과 히스타민도 소양증 발생에 관여하는 것으로 보고되고 있다³⁻⁷. 이 중 히스타민은 가장 많이 연구되어 온 소양증 매개 물질로 최근에는 아토피피부염의 소양증 유발에 있어 그 중요도가 감소되고 있으나, 첫째, 아토피피부염 환자의 혈청과 피부에서 히스타민 농도의 상승이 관찰되고 증상이 악화될 때 더욱 뚜렷하며 둘째, 아토피피부염 환자에서 자극의 존재 여부에 관계없이

<접수: 2005년 11월 25일>

교신저자: 이광훈

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: kwanglee@yumc.yonsei.ac.kr

호염구로부터의 히스타민 분비가 증가되어 있고 셋째, 만성 태선화된 피부에서 비병변 피부보다 비만세포의 수가 증가되어 있으며 넷째, 해면화된 부위에서 비만세포 수의 증가는 관찰되지 않으나, 비만세포들은 히스타민을 주성분으로 하는 과립 물질의 활성화와 분비를 암시하는 탈과립화 현상을 보인다는 것이 보고된 바 있다^{7,8}. 또한, 아토피 피부염 환자에서 경구 항히스타민제의 효과에 대해서도 논란이 많으나, 소양증으로 인한 심한 불면증, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부묘기증이 동반되어 있는 경우에는 경구 항히스타민제의 사용이 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있다⁹.

독세핀은 강력한 H1, H2 수용체 길항 작용을 포함하여, 아토피피부염에서의 소양증 발생과 연관된 Ach, SP의 작용을 억제하는 등 다양한 약리 특성을 가진 삼환계 화합물이다¹⁰. 경구용 독세핀은 급성, 만성 및 한냉 유발성 두드러기의 치료에 효과적이나 심한 졸음과 같은 전신성 역효과로 인하여 그 사용에 제한점이 있다¹¹. 이러한 부작용을 경감하기 위해 독세핀을 국소도포하였을 때 정상인에서 히스타민에 의해 유발된 소양증이 감소되는 것이 관찰된 이후, 독세핀 크림 국소도포는 아토피피부염 및 만성 단순 태선, 화폐양 습진, 접촉성 피부염을 비롯한 기타 피부염 환자에서 소양증 경감 효과와 안전성이 검증된 바 있다^{8,12,13}.

저자들은 본 연구에서 한국인 아토피피부염 환자에서 독세핀 크림 국소도포요법의 소양증 완화 효과와 안정성을 위약과 대조하여 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2004년 12월부터 2005년 6월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 피부과에 내원한 환자 중 Hanifin과 Rajka의 진단기준을 만족하는 20세 이상, 65세 이하의 아토피피부염 환자 44명을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 환자 등록 전 최소 일주일 동안 소양증이 중등도 이상이며, 피험자 동의서에 서명한 환자들만을 연구에 참여시켰다.

2. 연구방법

환자들은 최소한 시험 참여 전 4주 동안은 전신 코르티코스테로이드의 사용을 중단하고, 항소양제와 증추 작용약물도 시험 참여 전 1주일 동안은 사용을 중단하도록 하였다. 그리고 시험 참여 전 최소 2일 동안은 병변 부위에 어떤 국소제도 도포하지 않도록 하였다. 감염된 치료 부위 또는 공존하는 다른 피부 상태가 있거나 중증의 전신질환이 있는 환자, 임신 또는 수유 중인 여성 환자, 말초혈액 검사와 혈청생화학 검사상 임상적으로 유의한 이상(Hb- γ : 12 g/dl 이하, γ : 10 g/dl 이하, 혈소판수: 100,000 mm³ 이하, SGPT/SGOT: 정상 상한치의 2배 이상, 혈청 크레아티닌: 정상 상한치의 10% 이상)이 있는 환자들은 시험에서 제외하였다.

무작위 이중맹검법으로 실험군과 대조군을 선정한 후 각각 5% 염산 독세핀(독세핀 크림[®], (주)한국바이오메디스)과 부형제(vehicle)를 7일간 하루 4회 도포하도록 하였다. 치료 시작 전, 치료시작 후 1일, 3일, 7일째 병원을 방문하도록 하였으며, 전체 기간 동안 각 환자의 평가는 동일 연구자에 의해 시행되었다. 소양증에 대한 평가를 위해 연구자 종합평가(Physician's global evaluation for pruritus relief, PGE-PR)와 시각적 유사척도(Visual analog scale, VAS)를 이용한 환자의 주관적 평가를 시행하였다. PGE-PR은 크게 호전, 호전, 변화없음, 악화, 크게 악화의 5단계로 나누어 치료 전과 비교하여 크게 호전, 호전으로 소양증이 경감된 경우를 개선으로 분류하였다^{8,13}. VAS는 왼쪽 말단은 가려움증이 "없음", 오른쪽 말단은 "가장 심함"으로 표시된 가로 10 cm 직선에 환자가 직접 매 방문 시 지난 방문 이후 경험한 소양증상의 정도를 표시하고, 왼쪽 말단에서 표시된 지점까지의 길이를 cm 단위로 측정하여 평가하였다^{8,13}. 환자의 피부 병변의 호전 여부를 보기 위해 치료 전과 1주일간 치료 후 eczema area and severity index (EASI)를 동일 의사가 판정하였고, 안정성 평가를 위해 발생하는 모든 부작용을 상세히 기술하였다.

3. 통계학적 분석

시험군과 위약군의 인구통계학적 특성, 아토피피부염에 대한 치료력 및 기저치 대비 7일간 투약 이후 연구자 종합평가결과에 따른 두 군의 개선율은 chi-square test (Fisher's exact test)를 이용하여 두 군 간의 차이를 평가하였다. 기저치와 최종 방문 시점의 100 mm 소양증상 VAS 점수에 대해 시험군과 위약군의 변화량을 paired t-test를 통해 유의하게 변화하였는지 알아보고, 변화량이 시험군과 위약군 간 차이가 있는지에 대해 ANOVA test를 통해 평가하였다. 시험군과 위약군의 최종 평가 시점에서의 피부병변 평가

Table 1. Demographic data

	Doxepin group	Vehicle group
No. of patients (M : F)	13 : 7	15 : 5
Duration of AD (yr)	20±8.9	15±8.2
Initial EASI score	3.9	4.3
Initial VAS for pruritus	50.2	53.8
Previous treatment for AD (1 month before enrollment)		
None	13	10
Topical steroid	3	3
Protopic/Elidel	3	4
Oral antihistamines	1	2
Oral cyclosporin	0	1

VAS: Visual analogue scale

점수의 차이가 있는지에 대해 t-test를 통해 평가하였다.

결 과

1. 대상 분포

총 44명의 아토피피부염 환자들을 대상으로 하였으며, 이 중 21명이 독세핀 크림으로 치료를 받았고 23명이 위약으로 치료를 받았다. 두 군 간의 성별, 연령, 아토피피부염에 대한 치료력과 치료 시작 시 피부병변 평가(EASI scoring)는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

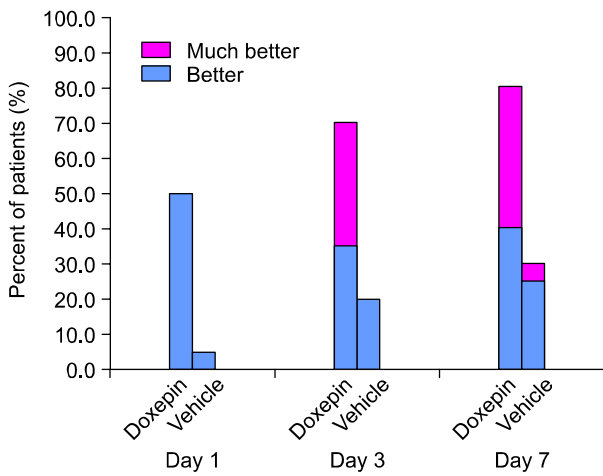


Fig. 1. Physician's global evaluation for relief of pruritus in patients with AD. Physician's assessment of alleviation of pruritus as categorized by the ratings of "much better" (substantial decrease in itch with no interference in daytime activities or sleep) or "better" (moderate decrease in itch with infrequent interference with daytime activities or sleep).

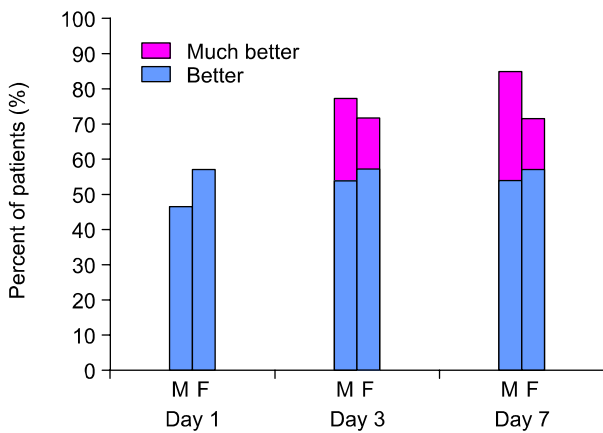


Fig. 2. Physician's global evaluation for relief of pruritus in doxepin treated male and female patients

양 군 환자들의 평균 연령은 독세핀 크림 치료군이 26.2세였으며 위약 치료군은 25.4세였다. 4명의 환자가 본 연구에서 중도 탈락되었으며, 위약 치료군 중 3명이 치료 효과 부족으로 치료를 중단하였고 독세핀 크림 치료군 중 1명이 심한 졸음으로 치료를 중단하였다. 치료를 종료한 40명의 환자를 대상으로 소양증 완화 효과를 평가하였다.

2. 소양증 완화에 대한 의사 종합 평가

소양증 완화에 대한 의사 종합 평가 결과, 독세핀 치료 환자들이 모든 시점에서 위약으로 치료받은 환자들보다 유의하게 ($p < 0.01$) 많은 완화를 경험한 것으로 나타났다 (Fig. 1). 치료 24시간 이내에 독세핀 치료 환자의 50%가 소양증 완화를 경험하였으며, 치료 7일까지는 80%가 소양증 완화를 경험하였다. 독세핀 치료군 내에서 남자 환자들의 치료 7일까지 소양증 완화율은 84.6%로 여자 환자들보다 높은 완화율을 보였으나 이는 통계적으로 유의하지는

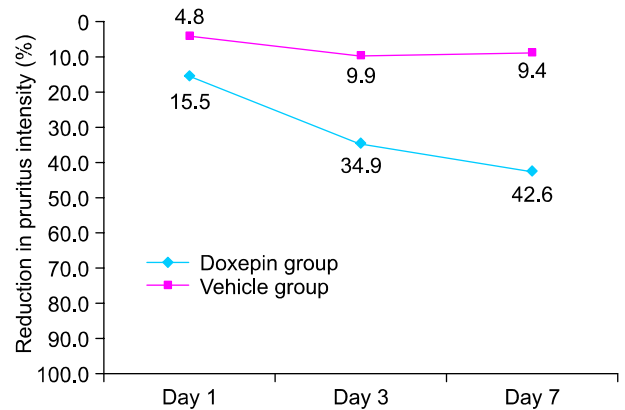


Fig. 3. Reduction in patient assessment of itch-visual analog scale for relief of pruritus in patients with AD ($p < 0.001$)

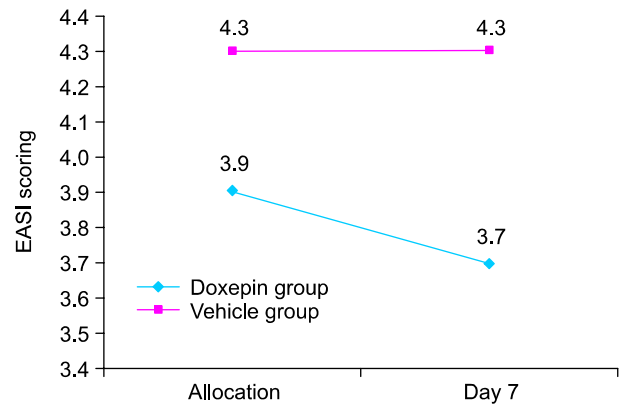


Fig. 4. Changes of EASI scoring after doxepin treatment in patients with AD

않았다(Fig. 2). 독세핀 치료군 내에서 소양증의 호전을 보이지 않은 환자들은 호전을 보인 환자들보다 아토피피부염의 유병기간이 길고 치료 시작 시 객관적, 주관적으로 평가한 소양증 점수가 높은 경향을 보였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

3. 소양증 완화에 대한 시각적 상사 척도 점수

독세핀 크림의 작용에 의한 소양증 경중도의 개선 혹은 강도의 감소는 VAS-PR을 이용하여 평가하였다. 소양증의 완화 혹은 경감의 정도는 치료 후 VAS-PR 점수를 치료 전 VAS-PR 점수에서 뺀 후, 이 차이를 치료 전 VAS-PR에 대한 비로 표시하여 결정하였다. 독세핀 크림 치료군은 치료 개시 후 24시간 이내에 15.5%의 소양증 경감을 보였으며 시험 종결 시에는 42.6%의 소양증 경감을 보여 모든 시점에서 위약으로 치료받은 환자들보다 통계적으로 유의하게 많은 완화를 경험하였다(Fig. 3).

4. 피부병변 평가(EASI scoring)

환자의 피부 병변의 호전 여부를 보기 위해 치료 전과 1주일간 치료 후 eczema area and severity index (EASI)를 동일 의사가 판정하였다. 독세핀 크림 치료 환자군에서 EASI scoring의 치료 전 평균값은 3.9, 1주일간의 치료 후 평균값은 3.7이었으며(Fig. 4), 1주일간의 치료 후 독세핀 크림 치료 환자의 35% (n=7), 위약 치료 환자의 25% (n=5)가 피부병변의 호전 소견을 보였으나 두 그룹간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, 독세핀 크림 치료군 중 피부병변의 호전 소견을 보인 7명의 치료 전 EASI scoring의 평균값은 2.7로 호전 소견을 보이지 않은 환자들의 평균값 4.6에 비해 낮은 수치를 보였다.

5. 안전성 평가

보고된 가장 일반적인 이상반응은 도포 부위의 발적과 건조감이었다(독세핀 치료군, n=5; 위약 치료군, n=3). 도포 부위의 발적과 건조감은 치료 2일 이후 나타났으며, 위약 치료군 중 3명의 환자는 건조감과 함께 소양증이 심해져 치료를 중단하였다. 두 번째로 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음이었으며(독세핀 치료군, n=2), 1명의 환자가 이로 인해 본 시험에서 중도 탈락하였다. 도포 부위의 부종과 구강 건조증이 독세핀 치료군에서 각각 1예씩 관찰되었다(Table 3).

고 찰

아토피피부염은 심한 소양증을 특징으로 하는 만성 피부염으로, 다양한 면역학적 이상 소견이 동반될 수 있다. 아토피피부염 환자의 80%에서 IgE의 증가 소견이 관찰되며, 아토피피부염 환자의 랑게르한스 세포에서는 IgE수용체의 발현이 증가되어 있고 비만세포, 호염구에서의 히스타민 분비 또한 증가되어 있다¹⁴. 이러한 면역학적 이상과

Table 2. Differences in the patients' characteristics according to the response for the treatment

	Improved	Not improved
No. of patients	16	4
Duration of AD (y)	19.1	23.5
Initial EASI score	3.8	2.7
Initial VAS for pruritus	52.8	56.2
Initial PGE-pruritus severity (0~3)	1.8	2

PGE: Physician's global evaluation

Table 3. Common adverse experiences

	Doxepin group	Vehicle group
Erythema, xerosis	5	3
Drowsiness	2	0
Edema on the face	1	0
Xerostomia	1	0

연관된 소양증은 아토피피부염의 큰 특징이며, 소양증을 완화시키는 것이 아토피피부염의 치료에 있어 중요한 목표가 된다. 국소 스테로이드제는 항염 및 간접적인 항소양 효과를 가지고 있어 대부분의 습진 상태에 사용되는 중요한 약물 치료 수단이나, 많은 경우에 있어 강한 소양증 증상을 즉각적으로 완화시키기 위해서는 추가적인 치료가 필요하다.

이러한 추가적인 치료의 하나로 개발된 국소 독세핀 크림의 효과에 대한 연구결과를 살펴보면, 아토피피부염 환자 270명을 대상으로 한 연구에서 1주일간 국소 독세핀 크림으로 치료하였을 때 85%의 환자에서 소양증이 완화되었음을 보고한 바 있다⁸. 이러한 소양증 완화 효과는 만성 단순 태선, 화폐양 습진, 접촉성 피부염 환자군에서도 관찰되었고, 조절이 어려운 심한 소양증 증상을 즉각적으로 완화시키는데 효과적인 치료가 될 수 있음을 보고하였다¹³. 독세핀의 항소양증의 기전은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 종래의 다이펜하이드라민의 775배, 하이드록시진보다 56배의 H1 수용체 차단효과를 나타내며¹⁰, SP에 대한 발적 반응을 효과적으로 억제함이 실험적으로 증명된 바 있다¹⁵. SP는 VIP, somatostatin, neurotensin 등과 함께 아토피피부염의 소양증 발생에 중요한 역할을 하는 신경펩티드로, 신경섬유 말단에서 분비된 후 비만세포에서 histamine을 유리시켜 소양증을 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁶. 또한 아토피피부염 환자에서 독세핀을 전처치하였을 때 Ach에 의해 유발된 소양증이 더 빠르게 소실되는 것이 실험적으로 증명된 바 있으며, 이는 독세핀의 항콜린성 작용을

시사한다¹⁷. Ach은 아토피피부염 환자의 피부병변에서 그 농도가 증가되어 있으며, Ach을 피내주입하였을 때 정상인에서는 통증이 유발되었으나 아토피피부염 환자에서는 소양증이 유발되었음이 보고된 바 있다^{3,18}. 또한 Ach은 땀샘을 활성화시키는 신경전달물질로 아토피피부염 환자에서 땀 분비가 증가될 때 소양증이 발생하는 과정에 관여할 것으로 생각한다. 다른 가능한 약리학적 기전으로 알파-아드레날린성, 세로토닌 수용체(5-히드록시트립타민, 아형 2)의 길항작용, 노르에피네프린과 세레토닌 신경 재흡수의 억제, 항철소판 활성 인자 생성의 억제 등이 있다¹⁹.

총 44명의 아토피피부염 환자들을 대상으로 한 본 연구에서, 소양증 완화에 대한 의사 종합 평가와 시각적 상사 척도 점수로 평가한 독세핀 크림의 소양증 경감 효과는 치료 7일까지 80%로 기존의 연구 결과와 유사한 결과를 보였으며, 이러한 소양증 경감 효과는 성별, 치료 전 EASI scoring 및 치료 종료 후 피부 병변의 호전 여부와는 특별한 연관성을 보이지 않았다. 독세핀 치료군 내에서 소양증의 호전을 보이지 않은 환자들은 호전을 보인 환자들보다 아토피피부염의 유병기간이 길고 치료 시작 시 객관적, 주관적으로 평가한 소양증 점수가 높은 경향을 보였으나, 이에 대한 정확한 평가를 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 보인다.

기존의 보고에서 국소 독세핀 크림의 가장 일반적인 이상반응은 도포 부위의 자극증상과 작열감이었으나^{8,13}, 본 연구에서 작열감 호소는 보고되지 않았으며 도포 부위의 발적과 건조감이 가장 흔하게 보고되었다(독세핀 치료군, n=5). 그러나 도포 부위의 발적과 건조감은 위약 치료군 중 3명의 환자에서도 보고되었으며, 치료군 내에서 상기 증상을 호소한 5명 모두 치료를 중단할 정도의 심한 증상은 보이지 않았다. 두 번째로 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음이었으며(독세핀 치료군, n=2), 1명의 환자가 이로 인해 본 시험에서 중도 탈락하였다. 따라서 독세핀 국소도포 치료시 광범위한 부위에 도포하거나 항히스타민제에 과민한 환자의 경우 심한 졸음이 발생할 수 있음을 설명하는 것이 중요할 것으로 생각한다. 독세핀은 접촉 피부염을 유발하는 것으로 알려진 phenothiazine과 유사한 구조를 가지고 있으며, 국소 독세핀 크림 도포 시 접촉 피부염이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. FDA의 보고에 따르면 1994년 독세핀 크림이 시판된 후 접촉 피부염이 발생한 사례는 26예로 이 중 21예(81%)가 첩포검사상 양성으로 확진된 사례였으며, 권고된 치료 기간인 8일을 초과하여 도포하였던 경우가 65%였다²⁰. 본 연구에서 접촉 피부염은 보고되지 않았으며, 기존의 1주일간 국소도포를 시행한 임상 시험에서도 보고된 바가 없었던 것을 고려할 때, 단기 치료 시 독세핀 크림에 감작될 가능성은 낮을 것으로 생각한다.

이상의 결과로 아토피피부염 환자에서 독세핀 국소도포요법은 EASI scoring으로 평가한 피부 병변의 호전에는 효과를 보이지 않았지만, 신속한 소양증 경감에 효과적이며

단기간 사용 시 큰 이상반응이 없는 안전한 치료로 소양증이 심한 아토피피부염 환자에서 보조적인 치료로 효과적일 수 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Koblenzer CS. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S109-113
2. Schmelz M. A neuronal pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:8-10
3. Heyer G, Vogelsang M, Hornstein OP. Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997;24:621-625
4. Jarvikallio A, Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, Horsaheimo M. Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in atopic dermatitis and nummular eczema. *Br J Dermatol* 1997;136:871-877
5. Gaspari AA, Lotze MT, Rosenberg SA, Stern JB, Katz SI. Dermatologic changes associated with interleukin 2 administration. *JAMA* 1987;258:1624-1629
6. Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002;11:12-24
7. Behrendt H, Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1990;20:25-30
8. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:613-616
9. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang SW, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404
10. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN. Antidepressant drugs in dermatology. An update. *Arch Dermatol* 1987;123:647-652
11. Figueiredo A, Fontes Ribeiro CA, Goncalo M, Almeida L, Piores-Baptista A, Teixeira F. Mechanism of action of doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Fundam Clin Pharmacol* 1990;4:147-158
12. Bernstein JE, Whitney DH, Soltani K. Inhibition of histamine-induced pruritus by topical tricyclic antidepressants. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:582-585
13. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:1403-1408
14. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:1180-1194
15. Sabroe RA, Kennedy CT, Archer CB. The effects of topical doxepin on responses to histamine, substance P and

- prostaglandin E2 in human skin. *Br J Dermatol* 1997;137:386-390
16. Weidner C, Klede M, Rukwied R. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin—a microdialysis study. *J Invest Dermatol* 2000;115:1015-1020
17. Groene D, Martus P, Heyer G. Doxepin affects acetylcholine induced cutaneous reactions in atopic eczema. *Exp Dermatol* 2001;10:110-117
18. Heyer GR, Hornstein OP. Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subject. *J Dermatol* 1999;26:77-86
19. Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 1983;58:40-46
20. Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic contact dermatitis from topical doxepin; Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:294-296
-