

Prof. dr hab. med. Piotr Kuna

Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej UM w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Paweł Górski

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której towarzyszy wybitny świąd i charakterystyczny obraz zmian skórnych. Atopowe zapalenie skóry silnie łączy się z alergicznymi chorobami dróg oddechowych, takimi jak astma i alergiczny nieżyt nosa, stąd nazwa triada alergiczna. U 80% dzieci z AZS rozwijają się w starszym wieku wymienione choroby atopowe (1).

Dane epidemiologiczne wskazują, że u 10-15% populacji krajów zachodnich występują, w różnych okresach życia, objawy atopowego zapalenia skóry (2). W Polsce AZS występuje u 4,7% dzieci między 3 a 18 rokiem życia i 1,4% dorosłych. W dużych miastach, takich jak Warszawa czy Łódź, choroba ta dotyka odpowiednio 9,5% i 9,1% dzieci (3). Od wielu lat toczy się dyskusja czy AZS jest chorobą alergiczną, czy też chorobą zapalną skóry, występującą u chorych z chorobami alergicznymi dróg oddechowych. Wyniki badań naukowych z ostatnich dziesięciu lat przemawiają za tym, iż **AZS jest w istocie chorobą alergiczną bardzo zbliżoną w etiologii do astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa**, ale obejmującą inny obszar układu immunologicznego, tak zwany SALT (*skin associated lymphoid tissue*) (4). W niniejszej pracy omówione zostaną podstawowe objawy i zasady leczenia atopowego zapalenia skóry, z uwzględnieniem najnowszych metod leczenia.

Obraz kliniczny

Rozpoznanie AZS opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów klinicznych. Według Hanifina i Rajki (5) **rozpoznanie AZS można postawić po stwierdzeniu 3 z 4 głównych objawów:**

1. świąd skóry
2. typowa morfologia i lokalizacja zmian (w zależności od wieku chorych)
 - w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie policzki i kończyny po stronie wyprostnej
 - w okresie dojrzewania i u dorosłych okolice zgięciowe dużych stawów, skóry karku, stopy
3. przewlekły nawracający przebieg (okresy zaostrzeń trwające zazwyczaj 6 tygodni)
4. w wywiadzie cechy atopii u pacjenta lub w rodzinie

Oprócz objawów głównych, wyróżniono też **dotatkowe kryteria diagnostyczne**, które mogą, ale nie muszą być obecne u chorego. Stwierdzenie **3 i większej liczby tych cech** ma znaczenie **uzupełniające rozpoznanie**. Są to:

- suchość skóry
- zwiększona podatność skóry na zakażenia, w szczególności gronkowcem złocistym
- rogowacenie przymieszkowe
- dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami
- wczesny początek choroby
- podwyższone stężenie całkowitego IgE w surowicy
- skłonność do niespecyficznego stanu zapalnego skóry dłoni i stóp
- rybia łuska
- zapalenie brodawek sutkowych
- zapalenie czerwieni wargowej
- nawrotowe zapalenie spojówek

- objaw Dennie-Morgana (dodatkowy fałd skórny poniżej dolnej powieki)
- stożek rogówki (keratoconus)
- przednia zaćma
- przebarwienie powiek i skóry wokół oczu
- łupież biały
- świąd podczas pocenia się
- pogrubienie fałdów na szyi
- nietolerancja wełny
- biały dermografizm
- rumień twarzy
- zaostrzenia choroby pod wpływem zdenerwowania i emocji
- nietolerancja niektórych pokarmów

Atopowe zapalenie skóry jest formą egzemy, występującej głównie w okresie dzieciństwa. Leung, powołując się na Rajkę podaje, iż u 50% chorych z AZS pierwsze objawy pojawiają się przed ukończeniem pierwszego roku życia, dalsze 30% zgłasza początek choroby pomiędzy 1 a 5 rokiem życia, pozostałe 20% zaczyna chorować po 5 roku życia (4). Chociaż AZS może się również zacząć w wieku dojrzałym, zdarza się to jednak dość rzadko i zawsze należy różnicować taką zmianę z kontaktowym zapaleniem skóry lub chłoniakiem.

U około 80% dzieci cierpiących na AZS w późniejszym wieku rozwija się astma oskrzelowa i/lub alergiczny nieżyt nosa. U większości chorych objawy skórne ustępują w miarę jak nasilają się dolegliwości ze strony układu oddechowego.

Powyższa obserwacja jest zgodna z poglądem, iż kliniczna ekspresja chorób alergicznych wiąże się, między innymi, z działaniem uczulających alergenów na określone narządy z jednej strony i kompartmentalizacją komórek immunologicznie kompetentnych w tych narządach z drugiej strony.

Leczenie atopowego zapalenia skóry

Skuteczne leczenie atopowego zapalenia skóry jest trudne i wymaga systematyczności oraz zindywidualizowanego podejścia. Do chwili obecnej nie ustalono jednorodnych zasad postępowania u chorych z AZS. Wiadomo, że choroba charakteryzuje się różnorodnością kliniczną i etiopatogenetyczną. Stąd w chwili obecnej leczenie koncentruje się na unikaniu czynników zaostrzających zmiany skórne, zwalczaniu objawów choroby, w szczególności świądu skóry i jej suchości oraz zmniejszeniu nasilenia zmian zapalnych skóry. W ostatnich latach znacznie lepiej poznano aspekty immunologiczne leżące u podłoża tej choroby, co pozwoliło na zaproponowanie nowych metod leczenia tej choroby.

Zastanawiając się nad **wyborem sposobu leczenia u chorych z AZS**, należy **kierować się** następującymi **objawami i cechami** występującymi z różnym nasileniem u poszczególnych chorych:

- wiek pacjenta
- dominujący charakter zmian skórnych o typie ostrym lub przewlekłym
- suchość skóry
- współistnienie zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych
- nasilenie świądu skóry
- obecność przeczosów
- nadwrażliwość i nietolerancja pokarmowa
- wpływ alergenów wziewnych i kontaktowych

- wpływ środowiska zawodowego
- rola czynników psychosomatycznych
- współistnienie niedoborów lub zaburzeń immunologicznych
- rola alergii w wyzwalaniu objawów
- nasilenie zmian zapalnych skóry
- współistnienie innych chorób
- dotychczasowe leczenie

Wybór sposobu leczenia będzie zależał od przyczyn choroby, rodzaju zmian klinicznych i stopnia ich nasilenia. Drapanie skóry, nawet tej nie zmienionej chorobowo, odgrywa istotną rolę w rozwoju zmian chorobowych. Stąd zwalczanie świądu jest niezmiernie ważną częścią leczenia. Należy cały czas mieć na uwadze, iż jego przyczyną mogą być czynniki zewnętrz- i wewnątrzpochodne. Suchość skóry, ujawniająca się szczególnie wyraźnie w miesiącach zimowych, kiedy skóra jest narażona na zimne i suche powietrze, prowadzi do uszkodzenia warstwy rogowej, co w konsekwencji zwiększa wrażliwość na nieswoiste czynniki drażniące i nasila świąd. W miesiącach letnich, gorące i wilgotne powietrze zwiększa potliwość skóry, co także przekłada się na nasilenie świądu. Mechaniczne drażnienie skóry wywołane może być także noszeniem ubrań z wełny lub innych szorstkich materiałów, a także wieloma substancjami chemicznymi szczególnie mydłami, detergentami, czy też rozpuszczalnikami tłuszczu. Wszystkie one prowadzą do nasilenia świądu i zmian skórnych, ale ich udział zależy od indywidualnej podatności na nie. Można spotkać chorych z AZS, którzy świetnie tolerują gorące i wilgotne powietrze i takich, którzy zdecydowanie lepiej czują się w miesiącach zimowych. Czynnikiem zaostrzającym AZS mogą być także emocje czy też stres oraz alergeny wziewne, pokarmowe i kontaktowe. Przegląd czynników zwiększających świąd skóry pozwala lepiej zrozumieć, dlaczego plan postępowania powinien być ustalany indywidualnie dla każdego chorego i uwzględniać między innymi unikanie specyficznych dla pacjenta czynników wyzwalających chorobę. Często ustalenie tych czynników wymaga dłuższej obserwacji lub przeprowadzenia badań dodatkowych. Kolejną zasadą obowiązującą w postępowaniu u chorych z AZS jest rozpoczynanie leczenia od sposobów najprostszych i bezpiecznych, a dopiero w razie ich nieskuteczności przechodzenie na wyższy poziom terapeutyczny.

Poniżej zostaną omówione uznane metody leczenia AZS, takie jak identyfikacja i eliminacja czynników wyzwalających chorobę, nawilżanie skóry, leki antyhistaminowe, miejscowo działające sterydy, fototerapia oraz najnowsze metody obejmujące swoistą immunoterapię, cyklosporynę, inhibitory fosfodiesterazy, interferon i takrolimus.

Rozpoznawanie i eliminacja czynników wyzwalających dolegliwości

Dolegliwości u chorych z AZS mogą być wyzwalane i zaostrzane zarówno przez **czynniki niespecyficzne**, które działają u wszystkich chorych, jak i **czynniki specyficzne** np. alergeny pokarmowe lub wziewne, które działają jedynie u chorych na nie uczulonych. Chorzy z atopowym zapaleniem skóry są znacznie bardziej wrażliwi na działanie różnych niespecyficznych bodźców drażniących w porównaniu z osobami zdrowymi. Bardzo ważne jest zatem ich zidentyfikowanie i unikanie, żeby nie doprowadzać do wyzwalania świądu skóry. Efektem może być drapanie i powstawanie lub zaostrzenie zmian chorobowych. **Czynniki drażniące** można ogólnie podzielić na **chemiczne i fizyczne**. Do najbardziej pospolitych czynników drażniących skórę należą mydła, detergenty, rozpuszczalniki, farby, lakiery, substancje chemiczne używane w gospodarstwie domowym, szorstkie materiały (wełna), skrajnie niskie lub wysokie temperatury, duża wilgotność, suche i zimne powietrze, pot. W związku z powyższym u chorych z AZS zalecane są specjalne mydła o minimalnym działaniu odtłuszczającym i neutralnym pH. Nowe ubrania powinny być prane przed

pierwszym użyciem w celu zmniejszenia poziomu formaldehydu i innych substancji chemicznych dodawanych do materiałów w trakcie produkcji. Pozostałości proszku do prania w ubraniach, a szczególnie w bieliźnie także mają właściwości drażniące.

Dlatego osobom uczulonym zaleca się używanie płynnych środków do prania, a w pralkach automatycznych stosowanie dodatkowych cykli płukania. Należy także unikać ubrań i bielizny nie przepuszczających powietrza lub zbyt obcisłych i wywołujących ucisk. Zalecane są luźne, przewiewne, bawełniane ubrania. Na wolnym powietrzu wskazane jest unikanie zarówno wysokich, jak i niskich temperatur oraz dużej wilgotności. Parametry te powinny być tak dobrane, żeby chory się nie pocił. Dlatego też latem, jeśli to możliwe, chory z AZS powinien przebywać w pomieszczeniach klimatyzowanych, w których temperatura i wilgotności powietrza będą obniżone. W miesiącach zimowych można natomiast rozważyć rozsądne nawilżanie powietrza, aby uniknąć przesuszenia skóry. Jednym z niezmiernie ważnych celów leczenia w AZS jest możliwość prowadzenia normalnej aktywności życiowej przez pacjenta.

Kluczowym zagadnieniem w terapii dzieci jest zachowanie ich aktywności ruchowej na możliwie najwyższym poziomie. Chorym dzieciom zaleca się regularne ćwiczenia fizyczne. Optymalnym sportem dla nich wydaje się pływanie, w którym nie występuje pocenie się i drażnienie skóry przez ubranie. Należy jednak pamiętać, aby po wyjściu z basenu chory szybko zmył z siebie chlor, stosując nawilżające mydła, a potem natychmiast dobrze nawilżyć skórę odpowiednimi kremami. Promieniowanie słoneczne u większości chorych z AZS przynosi znaczną poprawę. U nielicznych, źle je tolerujących, może być wynikiem wzmożonej potliwości lub większej wrażliwości skóry na promieniowanie słoneczne. U każdego chorego z AZS nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne może zaostrzyć chorobę, dlatego należy zalecać stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi oraz umiarkowane przebywanie na słońcu. Niekiedy kremy z filtrami mogą podrażniać skórę, należy więc je dobierać indywidualnie, eliminując te, które zaostrzają zmiany skórne.

Powyżej omówiono niespecyficzne czynniki zaostrzające AZS i zasady ich unikania. Drugą grupą są czynniki specyficzne, do których należą alergeny wziewne - roztocza kurzu domowego, zarodniki pleśni, sierść zwierząt i pyłki roślin oraz alergeny pokarmowe - mleko, jajko, orzechy, pszenica i ryby oraz owoce morza. Mogą one wywoływać lub zaostrzać zmiany skórne, ale jedynie u osób uczulonych na nie. Niektóre pokarmy zawierające duże ilości histaminy, lub aminokwas stanowiący prekursor histaminy - tyraminę, mogą zaostrzać przebieg AZS w sposób niezależny od przeciwciał klasy E. Są to np. żółte sery, sery pleśniowe, ryby lub czerwone wino. Potencjalne alergeny należy zdefiniować na podstawie dokładnie zebranego wywiadu chorobowego, testów naskórkowych i oznaczania swoistych IgE *in vitro*. Testy skórne należy bezwzględnie wykonać u chorych, u których wywiad wskazuje na związek dolegliwości z narażeniem na potencjalne alergeny. Ujemny wynik testów skórnych i badania swoistych IgE ma także wartość kliniczną, gdyż pozwala na wykluczenie potencjalnych alergenów jako przyczyn dolegliwości. Dodatnie testy skórne, szczególnie na alergeny pokarmowe, nie zawsze korelują dobrze z objawami klinicznymi, dlatego powinny zostać potwierdzone innymi metodami, takimi jak kontrolowana prowokacja pokarmem metodą podwójnie ślepej próby z placebo lub dietą eliminacyjną. Unikanie alergenów wziewnych lub pokarmowych, na które jest uczulony chory, prowadzi do złagodzenia lub ustąpienia dolegliwości. Dlatego też generalnie zaleca się, iż u wszystkich chorych z AZS należy wykluczyć podłoże alergiczne, żeby można było tę chorobę skuteczniej leczyć. Bardzo restrykcyjne diety eliminacyjne nie są zazwyczaj wskazane, gdyż jak wynika z kontrolowanych badań niezwykle rzadko chorzy są uczuleni na więcej niż 3 alergeny pokarmowe. Alergenem odgrywającym największą rolę w AZS wydają się być roztocza kurzu domowego, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na jego eliminację ze środowiska

chorego. Z pomieszczeń, w których przebywa chory uczulony na roztocza, należy usunąć dywany, firany, zasłony, meble wyściełane materiałami, gdyż mogą one być magazynem roztoczy.

Zakażenia skóry u chorych z AZS stanowią ważny problem kliniczny. Szczególnie często stwierdza się nawracające zakażenia gronkowcem złocistym. Antybiotyki stosowane przeciwko gronkowcowi nie tylko leczą zakażenia skóry, ale łagodzą też przebieg choroby. W przypadku zwykłych szczepów gronkowca złocistego zaleca się leczenie erytromycyną, spiramycyną, klarytromycyną lub azytromycyną. Jeżeli ze skóry hoduje się szczepy gronkowca odporne na antybiotyki makrolidowe, można podać choremu penicyliny odporne na działanie penicylinazy, jak dikloksacylinę, oksacylinę lub kloksacylinę. Stosowana może być też pierwsza generacja cyklosporyn. W przypadkach ograniczonych zmian zliszajowaciących na tle zakażenia gronkowcem można stosować miejscowo mupirocynę. Jednak u chorych z rozległymi zmianami skórnymi w przebiegu zakażenia gronkowcem wskazane są antybiotyki działające ogólnoustrojowo. Czasem nawracające zaostrzenia AZS są wywołane zakażeniem wirusem opryszczki. U osób z rozległymi zmianami skórnymi na tle zakażenia tym wirusem należy podjąć leczenie acyklowirem w wysokich dawkach przez co najmniej 10 dni. Dość często u chorych z AZS stwierdza się zakażenie skóry drożdżakami *Pityrosporum ovale*, które cechują się dużym powinowactwem do warstewki lipidowej skóry. Uważa się, iż mogą one odgrywać pewną rolę w zaostrzeniach choroby. W związku z tym w przypadkach zaostrzeń, kiedy hodujemy ze skóry drożdżaki, należy zastosować kurację lekami przeciwgrzybiczymi.

Jak widać z powyższego przeglądu czynników zaostrzających przebieg AZS jest ich bardzo wiele i rola lekarza polega przede wszystkim na ich identyfikacji, a następnie na znalezieniu wspólnie z pacjentem lub jego rodziną sposobów na eliminację tych czynników. Stosowanie farmakoterapii jest tutaj zarezerwowane jedynie dla leczenia zaostrzeń AZS wywołanych czynnikami infekcyjnymi.

Nawilżanie skóry

Większość chorych na AZS ma bardzo suchą skórę. Jest to zresztą jedna z najbardziej charakterystycznych cech tej choroby, niezwykle pomocna w stawianiu diagnozy. Sucha skóra łatwiej reaguje na większość czynników drażniących, a przez mikroszczeliny i pęknięcia skóry mogą łatwo wnikać mikroorganizmy, alergeny czy substancje drażniące.

Problem ten narasta w suchych miesiącach zimowych oraz w niekorzystnym środowisku pracy.

Aby dobrze nawilżyć skórę wskazane są letnie kąpiele w wannie trwające 15-30 minut, używanie mydeł zawierających środki nawilżające o neutralnym pH lub stosowanie do kąpieli płynów nawilżających i natłuszczających skórę jak Balneum lub Oilatum.

Po kąpieli, aby nie podrażniać skóry i nie odbierać tkankom wilgoci, chorzy nie powinni wycierać się do sucha, lecz mokrą skórę posmarować odpowiednim hypoalergicznym kremem lub maścią. Środki do smarowania należy dobierać indywidualnie, gdyż wrażliwość skóry na podłoża i składniki maści oraz kremów różni się znacznie wśród chorych z AZS. Polecane opatrunki okluzywne są często źle tolerowane przez chorych, gdyż powodują wzmożone wytwarzanie potu, który może zaostrzać zmiany chorobowe. Systematyczne nawilżanie skóry przez chorych prowadzi do poprawy czynności warstwy rogowej naskórka, a szczególnie jej funkcji ochronnej. Łagodzi dolegliwości chorobowe i powoduje

zmniejszenie zapotrzebowania na inne rodzaje leczenia oraz sprzyja rzadszym zaostrzeniom choroby.

Niestety, codzienna pielęgnacja skóry jest pracochłonna i chorzy często nie wypełniają zaleceń lekarskich dotyczących nawilżania skóry.

Leki antyhistaminowe

Świąd skóry jest najczęstszym objawem chorobowym atopowego zapalenia skóry, jest to także jeden z najbardziej uciążliwych i najgorzej tolerowanych objawów. Leki antyhistaminowe działają głównie poprzez blokowanie receptora H1 w skórze i znoszą w ten sposób wywołany histaminą świąd skóry. Histamina jest tylko jednym z wielu mediatorów zdolnych do wywołania uczucia świądu skóry, dlatego leki antyhistaminowe nie są skuteczne u wszystkich chorych w jednakowym stopniu. U większości chorych, stosujących leki antyhistaminowe, obserwuje się jednak zmniejszenie świądu skóry. Czasami, żeby uzyskać dobry efekt, należy stosować dawki wyższe od powszechnie zalecanych.

Leki antyhistaminowe dzielimy na leki pierwszej i drugiej generacji. **Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji** są nie wybiórczymi blokerami receptorów H1, należą do nich takie preparaty jak hydroksyzyna, dimetydyna, klemastyna, antazolina, prometazyna. Większość leków antyhistaminowych pierwszej generacji ma działanie uspokajające, nasenne i przeciwłękowe, co zdaniem niektórych badaczy może mieć korzystne znaczenie w leczeniu AZS. Powinny one być stosowane szczególnie przed snem, gdyż świąd skóry często nasila się w nocy. Mogą one powodować objawy niepożądane: wzrost apetytu, suchość w jamie ustnej, zatrzymanie moczu, zaparcia, impotencję, senność, zmniejszenie zdolności czuwania i zdolności poznawczych. Nie powinny więc być stosowane u osób prowadzących pojazdy mechaniczne lub jeśli praca wymaga uwagi i skupienia.

Leki antyhistaminowe drugiej generacji - cetyryzyna, loratadyna i feksofenadyna są pozbawione większości niepożądanych działań i mogą być bezpiecznie stosowane u wszystkich chorych. Obok działania przeciwhistaminowego, leki te mają działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne. W ostatnim roku wprowadzono do leczenia dwa nowe leki antyhistaminowe - desloratadynę i lewocetyryzynę. Leki te posiadają obok działania antyhistaminowego właściwości antyalergiczne i przeciwzapalne. To ostatnie działanie jest szczególnie silnie wyrażone na tle innych leków antyhistaminowych. Oba leki charakteryzuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa, nie są one jednak dopuszczone jeszcze do leczenia dzieci. Nie należy stosować leków antyhistaminowych działających miejscowo, podawanych w formie żeli lub kremów, gdyż powodują one podrażnienie skóry u chorych z AZS. Dawkowanie leków antyhistaminowych, szczególnie u małych dzieci, powinno być zgodne z zaleceniami producentów.

Miejscowo działające sterydy

Miejscowo działające sterydy ze względu na ich silne działanie przeciwzapalne należą do najczęściej stosowanych leków u chorych z AZS. U pacjentów z ciężką postacią choroby nie zawsze przynoszą one jednak oczekiwaną poprawę, należy pamiętać, że ich przewlekłe stosowanie może być przyczyną reakcji niepożądanych. Miejscowo działające sterydy powinny być stosowane razem z odpowiednim leczeniem nawilżającym skórę. W ostatnich latach opracowano wiele nowych, bardzo silnych preparatów sterydowych, których umiejętne zastosowanie przynosi znaczne korzyści pacjentowi. Jednak nieprawidłowe lub zbyt długie dawkowanie zwiększa ryzyko trwałych uszkodzeń skóry.

Wyróżnia się **siedem klas sterydów działających miejscowo**. Podział został dokonany na podstawie siły działania ocenianej w badaniu zdolności do kurczenia naczyń. Do grupy pierwszej, czyli najsilniejszej, należą dostępne w Polsce: klobetazol (Dermovate), betametazon (Kuterid, Diprolene, Diprosone), halometazon (Sicorten). Do grupy drugiej: deksametazon (Dexapolcort), fluocynolol (Flucinar), mometazon (Elocom maść). Grupa trzecia to: triamcinolon (Polcortolon maść); grupa czwarta: flumetazon (Lorinden) i Elocom krem; grupa piąta: flutikazon (Cutivate), maślan hydrokortyzonu (Laticort, Locoid); grupa szósta: Polcortolon krem. Do grupy siódmej najsłabszej i zarazem najbezpieczniejszej należą: hydrokortyzon (Hydrocortisonum) i prednizolon (Mecortolon). Silnie działające sterydy, do których należą fluorowe pochodne prednizolonu lub metyloprednizolonu, nie mogą być stosowane na twarzy, w okolicach narządów płciowych oraz na wyprzenie skóry. W miejscach tych można jednak stosować słabiej działające sterydy, jak hydrokortyzon. Podobnie u niemowląt i małych dzieci należy stosować tylko sterydy o słabszym działaniu. Najczęściej stosowanym preparatem u dzieci jest 0,5-1,0% hydrokortyzon. W niektórych przypadkach konieczne jest stosowanie preparatów silniejszych, można wtedy zalecać Laticort/Locoid lub Cutivate o znacznie większej sile działania przy zmniejszonych właściwościach ubocznych. Przy wyborze preparatu, szczególnie i u niemowląt i małych dzieci do 2 roku życia, należy preferować zawiesiny i żele o działaniu powierzchniowym. Lepiej wchłaniające się kremy należy stosować u małych dzieci z dużą ostrożnością, a maści wyłącznie u dzieci starszych. Sterydy powinny być stosowane tylko na czynne zmiany chorobowe, nie wolno ich podawać na skórę nie zmienioną chorobowo, czy w celu nawilżenia skóry. Nie powinny one być także stosowane częściej niż dwa razy dziennie, a te silniej działające tylko jeden raz dziennie i nie dłużej niż przez 4-5 dni, szczególnie u niemowląt i młodszych dzieci. Jeśli istnieje konieczność dłuższego leczenia, należy stosować terapię przerywaną kilkodniowymi okresami bez sterydów. Sterydy o silnym działaniu wskazane są w zasadzie w przypadkach zaostrzeń. W przewlekłej terapii powinno się stosować leki słabiej działające, szczególnie jeśli leczeniu poddane są duże obszary skóry na tułowie lub kończynach górnych czy dolnych.

Objawy uboczne związane z miejscowym stosowaniem preparatów kortykosteroidowych mogą być ogólne i miejscowe. **Objawy ogólne** występują tylko wtedy, jeśli preparaty sterydowe są stosowane na rozległe powierzchnie skóry przez dłuższy okres czasu. Należą do nich obniżenie poziomu kortyzolu we krwi, które jest proporcjonalne do siły działania i ilości sterydów aplikowanych na skórę, wieku chorego (im młodszy pacjent tym łatwiejsze przenikanie sterydu przez skórę), stopnia nasilenia zmian chorobowych. Znane są przypadki zespołu Cushinga, aseptycznej martwicy kości, zahamowania wzrostu i przełomów nadnerczowych przy próbie przerwania leczenia miejscowego. **Powikłania miejscowe** są spotykane znacznie częściej i należą do nich: scieżnienie skóry, a niekiedy także tkanki podskórnej, zaniki skóry, rozstępy skóry (na skutek zaniku i zmian zwyrodnieniowych włókien sprężystych i klejorodnych). Bardzo często powstają teleangiektazje, szczególnie na twarzy oraz przebarwienia i odbarwienia skóry i trądzik posterydowy.

Należy jednak stanowczo pokreślić, iż miejscowe leczenie sterydami jest o wiele bezpieczniejsze od leczenia sterydami podawanymi doustnie lub parenteralnie. Wskazaniem do podania sterydów doustnie jest tylko ciężkie, przewlekłe atopowe zapalenie skóry nie poddające się podstawowemu i miejscowemu leczeniu. Szybka poprawa po podaniu sterydów systemowych często związana jest z gwałtownym zaostrzeniem choroby po ich odstawieniu. Bardzo ważne jest zatem stopniowe odstawianie sterydów systemowych z równocześnie stosowanym leczeniem miejscowym. Jeśli leczenie sterydami nie przynosi poprawy, należy dążyć do dokładnego poznania czynników, które są odpowiedzialne za chorobę i próbować je wyeliminować.

Fototerapia

Naturalne światło słoneczne czasami przynosi poprawę u chorych z AZS, aczkolwiek należy unikać zbyt dużej ekspozycji na słońce i oparzenia słonecznego. Jeśli chory przebywa na słońcu w środowisku wilgotnym i gorącym, prowokującym pocenie się i świąd skóry, prowadzi to zazwyczaj do pogorszenia dolegliwości. Dobre warunki do leczenia fototerapią naturalną panują na polskim wybrzeżu. Fototerapię można stosować także w gabinecie lekarskim. Tylko światło absorbowane przez skórę wywołuje efekt leczniczy. Fototerapię prowadzi się za pomocą promieni UVA o długości fali 320-400 nm lub UVB o długości 290-320 nm. Mechanizm działania fototerapii zależy od hamującego wpływu promieni na komórki Langerhansa skóry i eozynofile oraz stymulowania limfocytów T supresorowych. Zastosowanie psoralenów podanych miejscowo lub doustnie zwiększa skuteczność fototerapii. Wynika to ze wzrostu fotoksyteczności promieni UVA po stosowaniu psoralenów, co przejawia się zahamowaniem syntezy DNA w keratinocytach, komórkach Langerhansa i w eozynofilach (6). Fototerapia z psoralenem (PUVA) powinna być stosowana tylko u chorych z ciężkim AZS, nie reagujących na konwencjonalne leczenie, bez nadwrażliwości na światło słoneczne. Leczenie fototerapią, a szczególnie przy zastosowaniu psoralenu, powinno być stosowane jedynie przez odpowiednio przygotowanych dermatologów dysponujących odpowiednimi kabinami z lampami UVA i klimatyzacją.

Swoista immunoterapia

Stanowisko WHO dotyczące immunoterapii chorób alergicznych opracowane przez najwybitniejszych światowych specjalistów nie uwzględnia AZS wśród chorób, które mogą być leczone tą metodą (7). Większość opublikowanych prac i doniesień, w których wykazano skuteczność immunoterapii w AZS nie spełnia rygorystycznych kryteriów stawianych rzetelnym badaniom naukowym, jak chociażby zastosowanie metody podwójnie ślepej próby z placebo. Inne niedoskonałości prowadzonych badań, to zbyt mała grupa badanych chorych, wysoki odsetek pacjentów, którzy odpadli w trakcie prowadzenia immunoterapii oraz często obserwowana doskonała poprawa po zastosowaniu placebo. Oryginalnym podejściem do leczenia odczulającego w AZS jest zastosowanie kompleksów alergenu związanego z przeciwciałem (8). U podstawy stosowania tej metody leży obserwacja, iż w pewnych warunkach kompleksy immunologiczne mają działanie hamujące odpowiedź immunologiczną na antygen zawarty w kompleksie. Wykazano, iż u chorych na AZS, uczulonych na roztocza kurzu domowego, zastosowanie kompleksów alergenu roztoczy związanych z autologicznymi przeciwciałami przeciwko roztoczom spowodowało długotrwałą poprawę u chorych poddanych temu leczeniu. Niestety wyniki tych badań są w chwili obecnej dość ograniczone, nie zostały one potwierdzone przez innych badaczy, co należy wiązać ze skomplikowaną metodą odpowiedniego przygotowania kompleksów, które mogą być zastosowane w leczeniu odczulającym.

Leczenie eksperymentalne - cyklosporyna, takrolimus, inhibitory fosfodiesterazy, interferon i inne

Pomimo coraz lepszego zrozumienia patomechanizmu AZS i coraz skuteczniejszych metod leczenia istnieje grupa chorych, u których choroba jest oporna na klasyczne leczenie. U tych chorych stosowanie wysokich dawek sterydów systemowych może prowadzić do poważnych objawów niepożądanych. Omówiona wcześniej fototerapia z zastosowaniem wysokiej dawki promieni UVA i psoralenu jest jedynie sposobem wspomagającym terapię, a nie leczącym. Stąd ciągle trwają poszukiwania skuteczniejszych metod leczenia AZS, szczególnie jego ciężkich przypadków. Między innymi zbadano cyklosporynę, takrolimus, interferon, inhibitory fosfodiesterazy i czynniki grasicze.

Cyklosporyna A jest silnym lekiem immunosupresyjnym, działającym głównie na limfocyty T. Powoduje ona zahamowanie transkrypcji cytokin. W kilku badaniach wykazano skuteczność leczenia cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/dobę, w grupie chorych z ciężkim przewlekłym AZS opornych na leczenie sterydami. Niestety po odstawieniu cyklosporyny nawrót dolegliwości występuje bardzo szybko i dotyczy 50% chorych w dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia i 75% chorych w 6 tygodni po zaprzestaniu jej stosowania. Obserwuje się także u części chorych efekt z odbicia i znaczne pogorszenie przebiegu AZS. Stąd zaleca się stopniowe odstawianie cyklosporyny do ustalenia minimalnej indywidualnej dawki podtrzymującej lub stosowanie okresowego podawania cyklosporyny 5 mg/kg/dobę co 5 dni. Poważne objawy niepożądane przy leczeniu cyklosporyną, takie jak nudności, wymioty, dolegliwości brzuszne, parestezje, nadciśnienie, hiperbilirubinemia, uszkodzenie nerek, zwiększone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych nakazują dużą ostrożność przy jej stosowaniu. Próby miejscowego stosowania cyklosporyny u chorych z AZS nie dały na tyle zadowalających rezultatów, żeby je wdrożyć do praktyki klinicznej. W trakcie leczenia cyklosporyną należy unikać równoczesnego podawania antybiotyków makrolidowych, leków przeciwwgrzybiczych, niektórych leków przeciwhistaminowych, jak astemizol lub terfenadyna. Należy także zwracać uwagę na możliwość rozwoju zakażeń skóry wywołanych wirusem opryszczki, lub gronkowcem złocistym. Do chwili obecnej nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny u dzieci.

Takrolimus, znany też jako FK-506, **antybiotyk makrolidowy**, jest silnym związkiem immunosupresyjnym o spektrum aktywności zbliżonym do cyklosporyny. Mniejsza cząsteczka tego leku i większa siła działania niż cyklosporyny sugerują, że może on być użyty w miejscowym leczeniu AZS. Kilka nie kontrolowanych badań oraz dwa wieloośrodkowe badania z zastosowaniem placebo, wskazują, że takrolimus w formie maści zawierającej od 0,03% do 0,3% aktywnej substancji, w ciągu zaledwie kilku dni przynosi zdecydowaną poprawę, nie powodując przy tym uchwytynych objawów niepożądanych (9). Badania zostały wykonane zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w wieku 7-16 lat. W obu badanych grupach wykazano podobną skuteczność leku. Ważna jest także obserwacja, iż poziom tego leku we krwi nie przekraczał w czasie leczenia 1 ng na mililitr. Objawy toksyczne w trakcie leczenia takrolimusem mogą wystąpić, gdy stężenie leku we krwi przekracza 20 ng/ml. Miejscowo działający takrolimus jest szczególnie skuteczny w leczeniu zmian występujących na twarzy i na karku, czyli w miejscach gdzie zastosowanie sterydów jest ograniczone ze względu na zmiany atroficzne powodowane przez te leki. W przeciwieństwie do sterydów takrolimus nie wywołuje atrofii skóry (10).

Drugim lekiem podobnym w działaniu do takrolimusu jest **pimekrolimus**. Pimekrolimus hamuje uwalnianie mediatorów z komórek biorących udział w zapaleniu (11). W badaniach porównawczych jest to lek znacznie silniejszy od cyklosporyny i deksametazonu. Hamuje także aktywność limfocytów i komórek prezentujących antygen. Wahn i wsp. porównali skuteczność leczenia AZS u 713 dzieci 1% pimekrolimusem i tradycyjnym leczeniem z uwzględnieniem sterydów. Pimekrolimus okazał się lekiem znacznie skuteczniejszym (12). Zatem takrolimus maść i pimekrolimus mogą się okazać szczególnie przydatne w leczeniu chorych z AZS opornym na sterydy i chorych ze zmianami chorobowymi na twarzy i szyi, gdzie zastosowanie sterydów jest ograniczone. Lek ten został już wprowadzony do leczenia AZS.

Rekombinowany interferon (IFN- γ) w badaniach eksperymentalnych hamuje wytwarzanie immunoglobulin E i proliferację oraz czynność limfocytów TH2. Zarówno IgE, jak i limfocyty TH2 odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie AZS. Postanowiono zatem sprawdzić wpływ interferonu γ na przebieg AZS. Przeprowadzono wieloośrodkowe, 12 tygodniowe, randomizowane badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które miały na

celu sprawdzenia skuteczności podawanego podskórnym IFN- γ w dawce 50 mg/m² u 40 chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS. U blisko połowy chorych leczonych interferonem wystąpiła poprawa kliniczna. Chorzy leczeni IFN- γ mogli zaprzestać stosowania sterydów miejscowo działających. U części chorych objawy świądu skóry mijały już po 2-4 dniach leczenia. Po zaprzestaniu leczenia u części pacjentów zaobserwowano szybki nawrót dolegliwości, ale w żadnym przypadku nie były one silniejsze niż przed leczeniem (13). Leczenie IFN- γ było dobrze tolerowane przez chorych. W innych otwartych badaniach IFN- γ , stosowany u 14 dorosłych chorych z ciężkim AZS przez 6 tygodni, spowodował u 8 z nich znaczną poprawę stanu klinicznego. Trwałą poprawę obserwowano u 4 chorych przez 3 miesiące od zaprzestania leczenia IFN- γ , a u 3 chorych poprawa trwała 6 miesięcy (14). Ostateczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia AZS IFN- γ wymaga dalszych badań.

Leukocyty od chorych z AZS charakteryzują się zwiększoną aktywnością enzymatyczną fosfodiesterazy cyklicznego AMP. Zaburzenia te są szczególnie widoczne w monocytach od chorych z AZS, które zawierają wyjątkowo aktywne izoenzymy fosfodiesterazy. Monocyty te wytwarzają znaczne ilości prostaglandyny E2 i interleukiny 10, które wspólnie hamują produkcję IFN- γ (15). **Inhibitory fosfodiesterazy** jak Ro 20-1724 zmniejszają wytwarzanie IL-10 i PGE2 przez monocyty od chorych atopowych. Wstępne wyniki badań wskazujące, iż stosowane miejscowo inhibitory fosfodiesterazy o wysokiej aktywności przynoszą kliniczną poprawę, nie zostały jednak potwierdzone dużymi wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi (16).

Hormony peptydowe wytwarzane przez grasicę mają działanie immunomodulujące. W leczeniu ciężkich postaci AZS oceniono skuteczność dwóch czynników grasiczych: tymostymuliny (TP-1) i tymopoetyny (TP-5). TP-1 jest mieszaniną polipeptydów otrzymanych z grasic cielęcych. TP-5 jest syntetycznym peptydem utworzonym z wykorzystaniem sekwencji pentapeptydowej tymopoetyny i posiada jej właściwości immunomodulujące. Harper i wsp. zbadali skuteczność TP-1 na grupie 29 chorych z ciężkim, opornym na leczenie AZS, metodą podwójnie ślepej próby z placebo. Równocześnie stosowano klasyczne leczenie, łącznie z miejscowo działającymi sterydami. Po 6 miesiącach leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w nasileniu zmian chorobowych w obu grupach. Po roku leczenia średnie nasilenie zmian w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło 93% w grupie leczonej TP-1 i 79% w grupie otrzymującej placebo (17). W obu grupach nie zmniejszyło się nasilenie świądu ani zaburzenia snu. Podobne badania przeprowadzono z TP-5. Podawano go w dawce 50 mg podskórnym, trzy razy w tygodniu przez 12 tygodni u 39 chorych z ciężkim AZS, jednocześnie utrzymano klasyczne leczenie. U chorych leczonych TP-5 wykazano znamienne poprawę w porównaniu z placebo (18). Nie stwierdzono objawów niepożądanych po stosowaniu TP-5. Autorzy pracy uważają, że TP-5 może być stosowana w terapii uzupełniającej opornych postaci AZS.

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione możliwości leczenia immunomodulującego wydaje się, że jedynie miejscowe stosowanie takrolimusu lub pimekrolimusu rokuje nadzieje na trwałe miejsce w leczeniu AZS. Pozostałe metody nie są wystarczająco skuteczne i bezpieczne, żeby mogły być stosowane w rutynowej praktyce lekarskiej.

Data: 2003-08-30

Źródło: ["TERAPIA"](#) NR 3, z. 2 (135), MARZEC 2003, Strona 22-27