

Atopowe zapalenie skóry (AZS)

Aleksandra Batycka-Baran, Wojciech Baran

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, leczenie.

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) charakteryzuje obecność przewlekłych zmian skórnych o morfologii wyprysku w zależności od wieku pacjenta lokalizacji oraz silny świąd i przewlekły przebieg. Choroba ta występuje z częstością od 10 do 30% w populacji dziecięcej oraz u 1-3% osób dorosłych. Etiopatogeneza AZS jest złożona i obejmuje: czynniki genetyczne, środowiskowe i zaburzenia w obrębie układu immunologicznego. Leczenie AZS opiera się przede wszystkim na pielęgnacji skóry i ograniczaniu stanu zapalnego. Do chętnie stosowanych preparatów miejscowych należą glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny. Gama preparatów ogólnych obejmuje leki przeciwhistaminowe I i II generacji, cyklosporynę, azatioprynę i metotreksat. W ciężkich przypadkach usprawiedliwione jest stosowanie krótkotrwałej terapii glikokortykosteroidami. Nowe metody leczenia są ciągle rozwijane.

Key words: atopic dermatitis, treatment.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory disease characterised by eczematous skin lesions in localisation depending on the age of patient, strong itch and chronic course. AD occurs in population with the frequency of 10-30% in children and 1-3% in adults. The pathogenesis of AD is multifactorial: genetic background, environmental factors and imbalance of immune system contribute to the development of skin lesions. Treatment of AD is based on the skin care and suppression on the inflammation. Most common used topical preparations are corticosteroids and calcineurin inhibitors. In systemic treatment widely used are I and II generation antihistamines, more rarely cyclosporine, azathioprine and methotrexate. In general systemic steroids are not advised, but justified in a short course in more severe cases. New treatment options are still developed.

Definicja i występowanie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa choroba zapalna skóry, dotycząca naskórka i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian, współistniejąca z innymi chorobami atopowymi u chorego lub jego rodziny.

Dermatoza ta występuje z różną częstością w zależności od kraju, najczęściej jest spotykana w wysoko rozwiniętych krajach Europy zachodniej, znacznie rzadziej w regionach rozwijających się.

Atopowe zapalenie skóry występuje najczęściej u dzieci (10-30% populacji), natomiast u osób do-

rosłych częstość ta wynosi od 1 do 3%. Badanie ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) obejmujące dzieci od 6. do 14. r.ż., które zostało przeprowadzone w 56 krajach, uwiarygodniło zależność występowania AZS od lokalizacji geograficznej – największą zapadalność notuje się w Europie północnej (Anglia, Finlandia,

Szwecja, Irlandia), najmniejszą w Azji, a Polska razem z innymi krajami Europy centralnej i wschodniej znajduje się w grupie o umiarkowanej częstości choroby. Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą, która obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin, a ponadto stanowi istotny problem socjoekonomiczny.

Atopowe zapalenie skóry występuje najczęściej u dzieci (10-30% populacji) natomiast u osób dorosłych częstość ta wynosi od 1 do 3%.

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza AZS jest złożona, a jej kluczowe elementy obejmują czynniki genetyczne, immunologiczne, środowiskowe, jak też zjawisko uszkodzenia bariery naskórkowej.

Podłoże genetyczne

Na niewątpliwy wpływ genów na rozwój AZS i innych chorób z grupy atopii wskazuje wyraźnie zwiększona częstość występowania tej choroby u bliźniąt jednojajowych (72-86%) i dwujajowych (21-23%). Także obciążenie rodzinne zwiększa ryzyko wystąpienia choroby – w przypadku obojga rodziców sięga ono 70%, co ciekawe – obciążenie tylko ze strony matki bardziej zwiększa ryzyko niż występowanie choroby jedynie u ojca. Geny, które mogą wpływać na rozwój choroby zlokalizowane są m.in. na chromosomach: 1, 2, 3, 5, 11, 13, 15, 16, 17, 18 i 20 i kodują receptory dla IgE, IL-4 i jej receptora, IL-3, IL-5, IL-13, GM-CSF, CD80, CD86 oraz wiele innych składowych biorących udział w rozwoju reakcji zapalnej.

Niezmiernie ciekawe było odkrycie u chorych z AZS mutacji dla genu filagryny, która jest białkiem naskórkowym spajającym białkowy cytoszkielet w keratynocytach i stanowi istotny składnik kompleksu naturalnego czynnika nawilżającego.

Drugim elementem bariery naskórkowej, którego mutacja została nie tak dawno opisana, jest inhibitor proteazy serynowej (LEKTI). Zapobiega nadmiernej degradacji składników naskórka, wpływając na zwiększenie jego funkcji ochronnej. Chociaż mutację tego genu opisano u chorych z zespołem Nethertona (w którym zmiany skórne są podobne do AZS), a nie z atopią, to u chorych z AZS przedstawiono wpływ jego polimorfizmu na rozwój choroby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Obecnie uważa się, że za rozwój AZS odpowiadają mechanizmy odpowiedzi immunologicznej typu I i IV. Typ I związany jest z produkcją

przeciwciał w klasie IgE i wyzwalaniem przez nie reakcji zapalnej. Niemal 80% osób z AZS ma w krążeniu podwyższone stężenie tych immunoglobulin, a co ciekawe, nawet przy prawidłowym ich stężeniu w krążeniu chorych można wykryć specyficzne IgE skierowane na konkretne antygeny. Bardzo istotną rolę odgrywają tutaj komórki dendrytyczne, obecne w naskórku, które wiążą kompleksy IgE-antygen i prezentują je komórkom układu odpornościowego. Przeciwciała IgE biorą także udział w rozwoju reakcji autoimmunologicznej – powstają przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko nim, a część z krążących przeciwciał IgE wiąże się z autoantygenami, takimi jak Hom s 1-5, DSF70 i p80-coilin, które są w większości białkami wewnątrzkomórkowymi i prawdopodobnie są uwalniane z komórek podczas reakcji zapalnej. Dlatego też postuluje się, że faza wczesna reakcji wywołwana jest przez alergenów środowiskowe, ale później autoalergenów mogą dalej pobudzać układ immunologiczny, mimo braku ekspozycji na czynniki środowiskowe.

W pierwszej fazie rozwoju reakcji zapalnej komórki dendrytyczne stymulują naiwne limfocyty T w kierunku populacji Th2 produkującej cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13. Cytokiny IL-4 i IL-13 wytwa-

rzane przez specyficzne dla alergenu limfocyty Th2 wpływają na przetłoczenie produkowanych przez limfocyty B przeciwciał na izotyp IgE, natomiast interleukina 5 jest istotnym czynnikiem wpływającym na pobudzenie i różnicowanie eozynofili. Następnie do głosu dochodzi populacja limfocytów Th1, produkująca IL-2 i IFN- γ , te komórki odpowiadają za fazę przewlekłą choroby.

Pewną rolę w nasileniu stanu zapalnego przypisuje się także komórkom NK, które u pacjentów z AZS produkują duże ilości IL-4, IL-5 i IL-13, a chociaż ich liczba w krążeniu u chorych jest niższa, to są one obecne w zmianach skórnych. Rola eozynofili również nie jest dobrze poznana, mimo że obserwuje się zwiększenie ich liczby w krążeniu chorych, co koreluje z nasileniem zmian

Etiopatogeneza AZS jest złożona, a jej kluczowe elementy obejmują czynniki genetyczne, immunologiczne, środowiskowe, jak też zjawisko uszkodzenia bariery naskórkowej.

skórnych. Inne populacje komórek układu immunologicznego, takie jak limfocyty regulatorowe Treg oraz limfocyty Th17, są także przedmiotem wielu badań u chorych na AZS, ale do tej pory nie opisano dokładnie ich roli w etiopatogenezie tej dermatozy. Wiadomo, że komórki naskórka u chorych na AZS też biorą aktywny udział w procesie zapalnym, syntetyzują GM-CSF, który odpowiada za różnicowanie się komórek dendrytycznych oraz TSLP (thymic stromal lymphopoietine, limfopoetyna zrębu grasicy), która wpływa na proces ich dojrzewania i indukcję chemokin TARC, RANTES i MDC. U pacjentów z AZS wykazano zmniejszoną ilość białek naskórka skierowanych przeciwko bakteriom, grzybom i wirusom, takich jak β -defensyny i katheridyny, które są częścią wrodzonego układu odpornościowego skóry.

■ Czynniki wyzwalające

Do czynników wyzwalających atopowe zapalenie skóry, których mechanizm działania został potwierdzony, zalicza się:

- alergen pokarmowy
- aeroalergen
- kolonizację skóry drobnoustrojami
- działanie układu nerwowego.

Alergeny pokarmowe odpowiadają za zaostrenie choroby u ok. 30-40% dzieci z AZS, a do najczęstszych zalicza się mleko krowie, kurze jaja, pszenicę, soję i orzeszki ziemne. Częstość występowania alergii pokarmowej na konkretne produkty zależy od regionu geograficznego i tak np. uczulenie na kurze jaja i mleko krowie, częste w Europie, jest stosunkowo rzadko spotykane w Azji pld.-wsch. U większości dzieci po ukończeniu 3. r.ż. rozwija się tolerancja na wiele alergenów pokarmowych (z wyjątkiem orzechów).

Aeroalergen odpowiadają za zaostrenie AZS u dzieci starszych i w grupie osób dorosłych. Najczęściej stwierdza się alergię na roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt, pyłki traw, drzew i chwastów oraz pleśnie. Rola klasycznej drogi

wnikania tych substancji przez drogi oddechowe w zaostreniu zmian skórnych została potwierdzona, ale ostatnio bada się także zjawisko możliwości ich penetracji przezskórnej. Metoda swoistej immunoterapii u chorych z AZS, u których istnieje nadwrażliwość na aeroalergen jest coraz szerzej stosowana i zalecana w najnowszych wytycznych do leczenia wybranych przypadków AZS.

Rola *mikroorganizmów* bytujących na skórze ludzkiej jest niezmiernie istotna, a najlepiej udokumentowany został wpływ bakterii *Staphylococcus aureus*. W populacji ogólnej częstość

kolonizacji skóry gronkowcem wynosi od 5 do 30%, natomiast w zmianach skórnych i na skórze niezmienionej pacjentów z AZS bakterię tę izoluje się w niemal 90% przypadków. *Staphylococcus aureus* nasila reakcję zapalną, pobudzając limfocyty T i makrofagi,

a w surowicy pacjentów obecne są przeciwciała klasy IgE skierowane na superantygeny gronkowca, takie jak enterotoksyny i TSST1 (toxic shock syndrome toxin-1, toksyna szoku toksycznego). Same toksyny gronkowca mogą pobudzać populację komórek Th1, która odpowiada za późną reakcję zapalną w AZS. Pewną rolę przypisuje się także drożdżakom z rodziny *Mallassezia* i u pacjentów z AZS wykrywa się przeciwciała klasy IgE skierowane na ich antygeny.

Z drugiej strony opisano także protekcyjne działanie drobnoustrojów, zwłaszcza tych, które wnikają do organizmu drogą pokarmową, co jest jednym z elementów tzw. hipotezy higieny głoszącej, że wczesny kontakt z florą bakteryjną chroni przed późniejszym rozwojem alergii. Jest to wciąż hipoteza kontrowersyjna, a do tej pory udowodniono jedynie, że dorastanie w warunkach wiejskich wyraźnie zmniejsza częstość występowania alergii układu oddechowego, a nie skórnej.

Układ nerwowy, a zwłaszcza przeżywanie stresu przez chorych na AZS odgrywa wyraźną rolę w rozwoju stanu zapalnego. Odpowiadają za to mechanizmy neuroendokrynne, immunologiczne i wegetatywne. Jednym z głównych mediatorów

U większości dzieci po ukończeniu 3. r.ż. rozwija się tolerancja na wiele alergenów pokarmowych (z wyjątkiem orzechów).

wpływu układu nerwowego na skórę są neuro-peptydy, które wpływają na degranulację komórek tucznych i uwalnianie licznych mediatorów odpowiedzialnych za odczuwanie świądu, m.in.: histaminy, tryptazy, serotoniny i prostaglandyn. Wiadomo, że niektóre metody terapii AZS, np. fototerapia, obniżają liczbę specyficznych włókien nerwowych w skórze chorych. Co ciekawe, czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor, NGF), kluczowy dla rozwoju i funkcjonowania włókien nerwowych, jest u chorych na AZS obecny w większej ilości, zarówno w skórze, jak i krążeniu.

Uszkodzenie bariery naskórkowej

Niezwykle istotnym elementem etiopatogenezy AZS jest zaburzenie funkcjonowania bariery naskórkowej. Przejawia się ono zwiększoną utratą wody, łatwiejszą penetracją egzogennych substancji i mikroorganizmów, a także zmniejszonym uwodnieniem warstwy rogowej. Zjawisko to ma podłoże genetyczne, jak było to sygnalizowane powyżej. Nie wiadomo do tej pory, czy nieprawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej jest zjawiskiem pierwotnym, czy wtórnym do zaburzeń w układzie immunologicznym. Ustalono jednak, że cytokiny obecne w mikrośrodkowisku zmian skórnych AZS, takie jak IL-4 i IL-13, wpływają na hamowanie produkcji filagryny, a także innych białek naskórka, jak np. inwolukryny i lorikryny przez keratynocyty.

Na zaburzenie funkcjonowania bariery naskórkowej ma także wpływ zmniejszona ilość ceramidów – lipidów naskórka wydzielanych przez keratynocyty, biorących udział w spajaniu tej struktury naskórka, a których nieprawidłowości u chorych na AZS opisują liczne badania. Problem bariery naskórkowej jest ważny także ze względu na to, że jej odbudowa ma fundamentalne znaczenie w kontrolowaniu choroby.

Obraz kliniczny

Choroba rozpoczyna się u dzieci zwykle między 2. a 6. miesiącem życia, ale może też wy-

stąpić w każdym wieku. Obraz kliniczny jest różny w zależności od wieku pacjenta i wyróżnia się trzy jego fazy.

Faza niemowlęca

U dzieci do 2. r.ż. zmiany skórne w przebiegu AZS stanowią niemal 80% wszystkich przypadków zapalenia skóry.

Skóra dzieci z AZS jest sucha. Wykwity chorobowe w postaci swędzących grudek i pęcherzyków na podłożu rumieniowym pojawiają się zwykle na skórze twarzy, owłosionej skórze głowy i odstąpionych częściach kończyn. Skóra przykrywana przez pieluszkę na ogół nie jest zajęta. Często dochodzi do rozwoju zmian wysiękowych, choroba ma ostry przebieg. Czasem pojawiają się wtórne zakażenia bakteryjne. Silny świąd powoduje niepokój, trudności z zasypianiem i sprawia, że choroba angażuje bardzo

rodziców, którzy często szukają innych przyczyn niepokoju i rozdrażnienia swojego dziecka.

Ze względu na duży wpływ układu nerwowego na nasilenie choroby dochodzi do powstania zamkniętego

kręgu: bezsenność – niepokój – świąd – bezsenność, który przerywa dopiero skuteczne leczenie zmian skórnych.

Faza dziecięca

U dzieci w wieku od 2. do 12. r.ż. zmiany skórne lokalizują się na rękach, stopach, wokół nadgarstków i kostek, w zgięciach łokciowych i podkolanowych oraz na szyi. Mają one charakter swędzących grudek (także wysiękowych) i ognisk lichenifikacji. Przy długotrwałym zajęciu wałów paznokciowych może dojść do rozwoju zmian paznokciowych – bruzd i wgłębień w postaci punkcików w płytce paznokciowej. Dzieci z AZS mają większą podatność na infekcje wirusowe (m.in. mięczak zakaźny, wirus opryszczki) i bakteryjne, wywoływane m.in. przez paciorkowce i gronkowce.

**Ze względu na duży wpływ układu nerwowego na nasilone niechoroby docho-
dzi do powstania zamkniętego
kręgu: bezsenność – niepokój –
świąd – bezsenność.**

Faza młodzieńcza i dorosłych

U dzieci powyżej 12. r.ż. i osób dorosłych na skórze dominują swędzące grudki, przeczosy – będące efektem drapania, i lichenifikacja. Rządziej rozwijają się zmiany wysiękowe.

Lokalizacja wykwitów chorobowych obejmuje fałdy zgięciowe, twarz i szyję, górne części ramion i pleców, grzbietowe powierzchnie rąk i stóp. U osób z poronną postacią choroby mogą występować bardzo zwiewne zmiany, które nie wymagają intensywnego leczenia, z drugiej strony w ciężkich przypadkach może dojść do rozwoju erytrodemii – zajęcia prawie całej powierzchni ciała.

Pacjenci z AZS mają także zwiększone ryzyko rozwoju zaćmy. Dodatkowo należy pamiętać o tym, że AZS należy do tzw. triady atopowej obejmującej zmiany skórne, alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową, a częstość współistnienia tych chorób waha się od 30 do 50%. Również leczenie tych pacjentów często wymaga współdziałania specjalistów z kilku dziedzin.

Diagnostyka

Diagnostyka atopowego zapalenia skóry opiera się przede wszystkim na badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjenta.

Istnieje ponad 10 różnych skal diagnostycznych, które mają ułatwić lekarzom rozpoznanie choroby. W Polsce najczęściej stosuje się kryteria Hanifina i Rajki – obecność 3 kryteriów większych i 3 mniejszych świadczy o występowaniu choroby (tab. 1 s. 48).

W badaniach laboratoryjnych wykrywa się często podwyższoną liczbę eozynofili w krążeniu oraz wysoki poziom przeciwciał IgE.

U chorych można wykonać badanie przeciwciał IgE specyficznych w postaci tzw. panelu pokarmowego, oddechowego lub pediatrycznego. Dodatni wynik takiego badania może stanowić dla pacjenta cenną wskazówkę dotyczącą szczególnie szkodliwych dla niego alergenów.

Z testów *in vivo* najczęściej stosowane są tzw. testy naskórkowe (skaryfikacyjne), wykrywające reakcję zapalną mediowaną przez przeciwciała IgE. Na skórze pacjenta, po uprzednim jej nakłuciu, umieszcza się krople roztworów różnych

Tabela 1. Kryteria rozpoznania AZS wg Hanifina i Rajki

 (Hanifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Dermatovener. 1980, 92: 44-47).

Kryteria podstawowe (większe)	Kryteria dodatkowe (mniejsze)
• świąd • przewlekły i nawrotowy przebieg schorzenia • dodatni wywiad w kierunku osobniczej i/lub rodzinnej atopii • typowa morfologia i lokalizacja zmian	• podwyższony poziom IgE w surowicy • dodatnie testy punktowe • wczesny początek zmian • nietolerancja pokarmowa • skłonność do nawracających zakażeń skóry • nawrotowe zapalenia spojówek • nietolerancja wełny • rumień twarzy • pogrubienie fałdów szyi • zaćma • stożek rogówki (keratoconus) • fałd Denni-Morgana • rogowacenie przymieszkowe • rybia łuska • zapalenie brodawek sutkowych • wyprysk rąk i stóp • łupież biały (<i>pityriasis alba</i>) • zapalenie czerwieni wargowej • biały dermatografizm • świąd skóry nasilający się po spoceniu • przebarwienia powiek i skóry wokół oczu • zaostrzenie po stresie

alergenów (pokarmowych i powietrzno pochodnych) i odczytuje się stopień wywołanej przez nie lokalnej reakcji alergicznej.

Stosunkowo niedawno do diagnostyki wprowadzono atopowe testy płatkowe (atopy patch test, APT), w których alergeny pozostawia się na zdrowej skórze przez 48 godzin i które wykrywają reakcję zapalną niemediowaną przez IgE. Stanowią one uzupełnienie diagnostyki, a przez niektórych uważane są za najskuteczniejszą metodę wykrywania tzw. późnej fazy alergii pokarmowej u dzieci.

W przypadku alergii pokarmowej można też przeprowadzić próby kliniczne z pokarmami, tzw. DBPCFC (double blind placebo-controlled food challenge), ale wymagają one dużej samodyscypliny ze strony chorego oraz odpowiedniej infrastruktury.

Profilaktyka

Ze względu na przewlekły przebieg choroby profilaktyka AZS jest bardzo istotnym zagadnieniem. To problem rozległy, który dotyczy wielu dziedzin życia chorego. U dzieci z alergią pokarmową na krowie mleko należy wprowadzać mieszanki – mleko zastępcze; wydaje się, że najskuteczniej działają tu hydrolizaty wysokiego stopnia (kazeinowe). Wyłącznie karmienie piersią do 3-6 miesięcy jest korzystne u dzieci z grup wysokiego ryzyka, natomiast efektywność stosowania probiotyków u dzieci nie została potwierdzona.

Gdy wiadomo, jaki dokładnie alergen nasila zmiany chorobowe, należy próbować go unikać, a jeżeli nie ma konkretnego, pacjent musi zminimalizować kontakt z typowymi alergenami ze środowiska zewnętrznego, takimi jak: kurz, wełna,

pierze i sierść. Zarówno dla dzieci, jak i dorosłych istotne jest unikanie nadmiernego przegrzania skóry – zaleca się noszenie przewiewnych, bawełnianych ubrań.

Poradnictwo psychologiczne dla rodziców chorych dzieci i dla samych pacjentów może odegrać ogromną rolę ze względu na wyraźne obniżenie jakości życia chorego i jego bliskich. Bardzo użyteczne są tzw. szkoły atopii, w których rodzice razem z dziećmi uczą się pod okiem fachowego personelu prawidłowej pielęgnacji skóry.

Poradnictwo zawodowe jest niezmiennie istotne dla wybrania właściwej drogi rozwoju zawodowego, a pewne profesje, np. wymagające przewlekłego kontaktu ze środkami chemicznymi, praca w zapyleniu muszą być odpowiednio wcześniej zaniechane przez pacjenta.

Leczenie

Leczenie atopowego zapalenia skóry należy prowadzić w trzech kierunkach:

- pielęgnacja skóry
- ograniczenie stanu zapalnego
- zwalczanie nadkażeń.

Kluczowe jest tutaj przerwanie błędnego kręgu świądu i drapania, który powoduje utratę wody z naskórka, nasila suchość skóry, ułatwia nadkażenia i poprzez agrawację stresu związanego z chorobą zaburza relacje społeczne.

■ Pielęgnacja skóry

Do pielęgnacji skóry atopowej stosuje się *emolienty* (z łac. *emollire* – zmiękczać). Są to środki nawilżające i natłuszczające, występujące w licznych formułach – kremów, maści, balsamów, emulsji, płynów i olejków kąpielowych oraz żeli i płynów do mycia zastępujących mydło. Preparaty te zawierają substancje redukujące utratę wody, takie jak np.: wazelina, gliceryna i parafina; komponenty naskórkowe, np.: ceramidy i kwasy tłuszczowe oraz substancje odpowiedzialne za utrzymanie wody w warstwie rogowej naskórka, np. mocznik,

kwas hialuronowy czy kolagen. Emolienty należy stosować wielokrotnie podczas dnia, co najmniej 3 razy dziennie tak, aby uniknąć wysuszenia skóry.

Niezmiennie istotnym składnikiem pielęgnacji skóry atopowej są *kąpiele lecznicze* w wodzie z dodatkiem odpowiednich płynów i olejków, trwające 10-15 minut. Po delikatnym osuszeniu skóry należy zastosować emolient w postaci kremu, emulsji czy balsamu tak, aby uniknąć nadmiernego wysuszenia skóry po kąpielach.

Obecnie uważa się, że emolienty są podstawą leczenia AZS i przyczyniają się do zapobiegania i łagodzenia nawrotów choroby. Dodatkowo stosowane razem z lekami miejscowymi zmniejszają ich użycie.

Uważa się, że reguła nie stosowanie leków przeciw - histami nowych zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju innych chorób atopowych.

■ Leczenie miejscowe

Glikokortykosteroidy

Podstawą leczenia miejscowego AZS są preparaty glikokortykosteroidowe. Działają one przeciwzapalnie, antyproliferacyjnie, obkurczają naczynia krwionośne i modulują funkcję limfocytów T i B. Stosując te preparaty należy dopasować ich siłę działania (tab. 2 s. 50) do nasilenia zmian skórnych, leczonej okolicy i wieku chorego.

Aplikowane są na skórę w terapii ciągłej raz lub 2 razy na dobę albo w terapii przerywanej na zmianę z *vehiculum* o działaniu nawilżającym i natłuszczającym, gdy stopniowo skraca się okres stosowania leku, np. 3 dni lek i 3 dni podłoże, potem 2 dni lek i 5 dni podłoże itd. Należy zauważyć, że istnieje tendencja do wyolbrzymiania przez pacjentów i zaniżania przez lekarzy ryzyka miejscowej glikokortykosteroidoterapii.

Inhibitory kalcyneuryny

Nową generacją leków miejscowych są inhibitory kalcyneuryny – *pimekrolimus* i *takrolimus*. Są to preparaty immunomodulujące, pozbawione typowych dla glikokortykosteroidów działań ubocznych, takich jak np. atrofia skóry i zwiększone ryzyko infekcji.

Tabela 2. Podział miejscowych glikokortykosteroidów wg Klasyfikacji Europejskiej (preparaty dostępne w Polsce; za „Medycyną Praktyczną”, stan na marzec 2011)

Grupa I – preparaty o słabym działaniu	• piwalan prednizolonu (prednizolon) • octan hydrokortyzonu • maślan hydrokortyzonu
Grupa II – preparaty o umiarkowanie silnym działaniu	• alklometazon • deksametazon • dezonid
Grupa III – preparaty o silnym działaniu	• dipropionian betametazonu • acetonid fluocynolonu (fluocynolon) • propionian flutykazonu • aceponian metyloprednizolonu • furoinian mometazonu
Grupa IV – preparaty o bardzo silnym działaniu	• propionian klobetazolu

Ich działanie przeciwzapalne opiera się na hamowaniu uwalniania prozapalnych cytokin z limfocytów T oraz z komórek tucznych. Dodatkowo takrolimus oddziałuje na komórki Langerhansa poprzez hamowanie ich aktywności i zmniejszanie ekspresji receptora dla IgE o wysokim powinowactwie, co najprawdopodobniej powoduje, że działa on mocniej przeciwsłabowo i przeciwzapalnie od pimekrolimusu.

Leki te podaje się w terapii ciągłej 2 razy na dobę. Ostatnio proponowany jest nowy schemat stosowania takrolimusu, tzw. terapia proaktywna. Polega ona na wykorzystywaniu tego leku profilaktycznie, przez wiele miesięcy, z częstotnością 2 razy na tydzień na obszary skóry, gdzie u pacjenta zwykle pojawiają się zmiany zapalne. Okazuje się, że taki schemat zmniejsza istotnie liczbę zaostżeń AZS, a czas wymagany do ich opanowania ulega znacznemu skróceniu.

Inne leki miejscowe

W leczeniu miejscowym, w przypadku rozwoju infekcji bakteryjnych i grzybiczych wykorzystuje się miejscowe preparaty antybiotykowe i przeciwgrzybicze.

Leczenie ogólne

Leki przeciwhistaminowe

W terapii AZS od wielu lat stosowane są leki przeciwhistaminowe. Użyteczne są zarówno preparaty I (np. prometazyna, klemastyna, dimetynden, antazolina, ketotifen), jak i II (np. cetiryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna) generacji.

W cięższych przypadkach szczególnie chętnie wykorzystywane jest działanie sedatywne leków I generacji, które ułatwiają sen, co dodatkowo poprawia kondycję psychofizyczną chorego i prowadzi do szybszego ustąpienia zmian skórnych.

Uważa się, że regularne stosowanie leków przeciwhistaminowych zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju innych chorób atopowych.

Glikokortykosteroidy systemowe

Chociaż długotrwałe stosowanie ogólnych kortykosteroidów nie jest wskazane u chorych z AZS, dopuszcza się krótkotrwałą kurację w przypadkach o znacznym nasileniu stanu klinicznego.

Inne leki stosowane ogólnie

W ciężkich przypadkach wyprysku atopowego stosuje się również ogólnie *cyklosporynę A* w daw-

kach 3-5 mg/kg/d przez kilka miesięcy, ze stopniowym zmniejszaniem dawki. Inne leki immunosupresyjne, które mogą być zastosowane, to azatiopryna w dawce 100 mg/d i metotreksat w dawce 10-20 mg/tydz.

W przypadkach z obecnością nadkażeń bakteryjnych korzystne jest zastosowanie *ogólnej antybiotykoterapii*, która oprócz zwalczania infekcji zmniejsza dodatkowo populację bakterii bytujących na skórze chorych z AZS, odpowiadających za nasilenie stanu zapalnego, zwłaszcza *Staphylococcus aureus*.

Fototerapia

Działanie immunosupresyjne można osiągnąć także za pomocą fototerapii. Powszechnie stosowane są dwie metody:

- wąskozakresowe UVB (311 nm)
- fotochemioterapia (PUVA, 320-400 nm).

W obydwu przypadkach cykl leczenia trwa ok. 5-6 tygodni z trzykrotnym naświetlaniem w każdym, w sumie 15-20 ekspozycji. PUVA wymaga od pacjenta przyjmowania przed naświetlaniem leków uwrażliwiających światło, tzw. psoralenów; obecnie w Polsce dostępny jest 8-metoksypsoralen. Leczenie PUVA jest przeciwwskazane u dzieci poniżej 12. r.ż.

Należy tu także wspomnieć o dobrej skuteczności helioterapii, która może stanowić leczenie uzupełniające.

Immunoterapia swoista

Pomimo początkowych kontrowersji immunoterapia swoista znalazła swoje miejsce w leczeniu AZS. Można ją rozważyć u osób dorosłych mają-

cych potwierdzoną alergię powietrzno pochodną, u których inne metody leczenia nie przynoszą trwałej poprawy. Metoda ta polega na podskórnym lub podjęzykowym podawaniu wzrastających dawek alergenów przez kilka lat.

Leczenie eksperymentalne

Do leków stosowanych eksperymentalnie u chorych z AZS należy zaliczyć tzw. *leki biologiczne*, które znajdują swoje zastosowanie w leczeniu wielu różnych schorzeń i próbuje się je stosować także w u osób z atopowym zapaleniem skóry. Należy do nich:

- omalizumab (przeciwciało monoklonalne blokujące IgE)
- etanercept i infliksymab (będące antagonistami TNF- α)
- mepolizumab (wiązący IL-5)
- rituksymab (hamujący aktywność limfocytów B).

Badania skuteczności tych preparatów nie dają jednoznacznych wyników i wymagają dalszych prób klinicznych.

Nową opcję terapeutyczną stanowi także *mykofenolan mofetilu*, który jest lekiem immunosupresyjnym pozbawionym działań ubocznych typowych dla cyklosporyny, azatiopryny, czy ogólnie stosowanych glikokortykosteroidów i wydaje się być skuteczny u pacjentów z AZS. Jak dotąd nie posiada on w Polsce rejestracji w leczeniu tej choroby.

Piśmiennictwo: u Autorów

Adres Autora:
dr.n.med. Wojciech Baran
e-mail: wbaran@derm.am.wroc.pl