

Miejscowe leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS)



Lidia Ruszkowska

Oddział Dermatologii Dziecięcej Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego
ordynator oddziału: lek. med. Lidia Ruszkowska

Słowa kluczowe: dermatozy alergiczne, dzieci i młodzież, diagnostyka, leczenie.

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest dermatozą występującą u ok. 10-20% populacji dziecięcej i młodzieży. W ostatnim 30-leciu doszło do podwojenia liczby zachorowań u dzieci. Mimo charakterystycznego obrazu klinicznego, ustalonych kryteriów rozpoznawczych, nadal stanowi trudną w leczeniu jednostkę. Wciąż poszukiwane są lepsze metody diagnostyczne i skuteczna terapia.

Key words: allergic dermatitis, children and teenagers, diagnosis, treatment.

Abstract

Atopic dermatitis occurs in approximately 10-20% children and teenagers. In last 30 years the number of children suffering from this skin disease has doubled. Despite the well known clinical features and defined symptoms, it is still difficult to treat. The better diagnosis and effective treatment are searched all the time.

Wprowadzenie

Termin „atopia” został wprowadzony w 1923 r. przez Coca i Cooke’a, ale dopiero w 1958 r. Sheman zdefiniował atopię jako reakcję nieprawidłowego mechanizmu immunologicznego na prawidłowy kontakt z substancją uczulającą. W 1980 r. Hanifin i Rajka ustalili kryteria rozpoznawcze, które są stosowane do dzisiaj [1,2].

Obecnie używanych jest wiele określeń dotyczących atopii i atopowego zapalenia skóry. Atopia jest stanem usposabiającym do powstawania znacznej liczby chorób atopowych, w tym atopowego zapalenia skóry. AZS jest przewlekłym schorzeniem naskórka i skóry właściwej, przebiegającym ze świadkiem wywołanym przez atopię.

W ostatnim 30-leciu znacznie wzrosła liczba chorych na AZS, zwłaszcza w populacji dziecięcej. Dotyczy to przede wszystkim krajów wysoko uprzemysłowionych, w których odsetek chorych dzieci wynosi od 10 do 20% [3].

Etiologia i patogeneza AZS

Etiologia i patogeneza AZS jest bardzo złożona i cały czas trwają badania nad tym problemem. Aktualne stanowisko, z 2010 r., polskiej grupy eksperckiej złożonej ze specjalistów dermatologii i wenerologii przedstawia, że w me chanizmie

powstawania objawów AZS istotną rolę odgrywają interakcje pomiędzy genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami funkcjonowania bariery skórno-naskórkowej, nieprawidłowościami pierwotnej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, czynnikami infekcyjnymi i środowiskowymi.

Ostatnie lata przyniosły wiele prac na temat roli bariery skórno-naskórkowej jako przyczyny powstawania atopowych objawów skórnych. W 1999 r. Elias i Taieb jako jedni z pierwszych zwrócili uwagę na ten problem. U pacjentów z AZS w naskórku stwierdza się wzrost aktywności serynowych enzymów proteolitycznych i ich inhibitorów, defekt składu płaszcza lipidowego (obniżenie ilości ceramidów) i znaczącego wpływu środowiska pogłębiającego wymienione czynniki. Niedobór filagryny powoduje rozwój suchości skóry, co zwiększa wrażliwość na czynniki zewnętrzne, w tym również drapanie [4,5,6].

Ważnym czynnikiem przyczynowym jest również niedobór defensyn, białek spełniających rolę naturalnych antybiotyków. Nadmierna kolonizacja skóry pacjentów z AZS przez *Staphylococcus aureus* i *Malassezia sp.*, nawet w okresach remisji, jest przyczyną częstych nadkażeń pogarszających przebieg AZS [3,6].

Zostały pokrótce omówione jedynie wybrane aspekty etiopatogenezy, ponieważ w leczeniu objawów mało i średnio nasilonego AZS coraz większą rolę odgrywa prawidłowa pielęgnacja skóry, zwłaszcza w okresie remisji, i działania zwalczające zakażenia skóry.

Leczenie atopowego zapalenia skóry

Terapia AZS jest uzależniona od stopnia nasilenia zmian skórnych (stopnia ciężkości choroby) i wieku pacjenta.

Aktualne postępowanie terapeutyczne jest wielokierunkowe i obejmuje postępowanie profilaktyczne, leczenie miejscowe; w tym prawidłową pielęgnację, leczenie ogólne, psychoedukację i poradnictwo dietetyczne.

► Zapobieganie

Postępowanie profilaktyczne dotyczy rodzin obciążonych atopią. Zaleca się karmienie piersią do 6. m.ż. i unikanie kontaktu z alergenami, takimi jak roztocza kurzu domowego, czy dym tytoniowy.

Badania ostatnich lat przeprowadzone na kilkumilionowej populacji (głównie w Skandynawii) nie potwierdziły korzyści z wprowadzania dla ciężarnych i matek karmiących diety eliminacyjnej [1,4].

► Leczenie miejscowe

W leczeniu miejscowym wykorzystujemy zewnętrznie preparaty o działaniu:

- przeciwzapalnym (glikokortykosteroidy – GKS)
- hamującym reakcję zapalną alergiczną (inhibitory kalcyneuryny)
- przeciwważaknym: przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, przeciwwirusowym
- natłuszczającym (emolienty).

► Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo

Preparaty gks są wykorzystywane w leczeniu AZS od 1952 r. i na dal są to najczęściej stosowane zewnętrzne preparaty lecznicze. W terapii wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne i immunosupresyjne.

Tak naprawdę nie jest do końca wyjaśniony mechanizm ich działania, ale wiemy, że zdecydowana większość efektów leczniczych spowodowa-

na jest wpływem na swoisty receptor dla gks (receptor gkr), który jest w cytoplazmie komórki. Połączenie cząsteczki sterydu z tym receptorem powoduje przejście kompleksu do jądra komórkowego i wiązanie się ze swoistym fragmentem DNA. Poprzez wpływ na syntezę mRNA dochodzi do produkcji białek przeciwzapalnych: lipokortyny 1 i wazokortyny.

Działanie lipokortyny 1 to głównie hamowanie syntezy prostaglandyn i leukotrienów, co doprowadza do przerwania procesu gromadzenia mediatorów zapalenia alergicznego.

Wazokortyna poprzez skurcz naczyń włosowatych zmniejsza przenikanie osocza z krążenia, co hamuje proces reakcji alergicznego zapalenia.

Badania ostatnich lat udowodniły, że gks wpływa-

ją na zmniejszenie ekspresji cząsteczek przylegania, ograniczenie migracji leukocytów i aktywności cytokin prozapalnych [3,7].

Preparaty gks są podzielone na 4 grupy w zależności od siły działania. Do grupy pierwszej zalicza się gks o naj słabszej sile działania, a do czwartej – najmocniejsze. Z praktycznego punktu widzenia lekarza, który stosuje w leczeniu preparaty gks, konieczna jest znajomość tego podziału. W leczeniu pediatrycznym powinno się używać leków z I lub II grupy, w wyjątkowych sytuacjach dopuszcza się leki z III grupy, natomiast leki z IV grupy nie powinny być stosowane [7].

Preparaty zawierające gks są bardzo skuteczne. Niestety, długotrwałe stosowanie gks doprowadza do wystąpienia miejscowych działań niepożądanych. Do najczęściej spotykanych należą:

- ścięczenie naskórka
- zaniki skóry
- powstawanie odbarwień/przebarwień w miejscu aplikacji
- powstawanie teleangiektazji.

Sterydoterapia skóry twarzy wiąże się z ryzykiem wystąpienia:

- trądziku posterydowego
- zapalenia okółoustnego
- nadmiernego owłosienia.

AZS jest przewlekłym schorzeniem naskórka i skóry właściwej, przebiega ją w sposób przewlekły i wywołuje przez atopię.

Początkowo działania niepożądane mają charakter przejściowy (ustępują po odstawieniu leczenia); przy dłuższych aplikacjach przybierają trwałą formę.

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele prac opisujących alergię kontaktową na gks. W 2004 r. alergię kontaktową na sterydy była najczęściej występującą alergią kontaktową (Stany Zjednoczone).

Przy długim stosowaniu coraz częściej obserwuje się zjawisko tachyfilaksji. Przy przepisywaniu preparatów gks konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwości powikłań po leczeniu [3,7].

► Inhibitory kalcyneuryny

Inhibitory kalcyneuryny są makrolidami i ich zadaniem jest hamowanie kalcyneuryny. Kalcyneuryna jest cytoplazmatyczną fosfatazą białkową; bierze udział w kaskadzie reakcji wywołanej prezentowaniem antygeny limfocytom T. Efektem tej reakcji jest transkrypcja prozapalnych cytokin (IL-2, INF-gamma, TGF-β) i zwiększenie ekspresji receptorów IL-2R. Reakcja ta zachodzi w limfocytach, komórkach tucznych, bazo-filach i neutrofilach. Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny przerywa ten łańcuch procesu zapalnego.

Działanie hamujące na pobudzone komórki tuczne zmniejsza wydzielanie histaminy. Inhibitory kalcyneuryny zmniejszają liczbę komórek Langerhansa (prezentujących antygen), zwiększają produkcję defensyn (białek działających przeciwbakteryjnie), co ogranicza liczbę kolonii *Staphylococcus aureus*; wykazują ponadto działanie ograniczające ilość kolonii *Malassezia furfur* [8,9].

Ważną zaletą inhibitorów kalcyneuryny jest selektywne działanie. Nie wpływają na kolagen, w związku z tym nie powodują ścieńczenia ani zaników skóry. Ich przenikalność do krwiobiegu jest na granicy oznaczalności.

Wieloośrodkowe badania amerykańskie i europejskie potwierdziły, iż inhibitory kalcyneuryny w AZS są równie skuteczne jak preparaty gks i bezpieczne w stosowaniu.

Rejestracja dopuszcza leki z tej grupy do stosowania w AZS u dzieci powyżej 2. r.ż. Udowodniono bezpieczeństwo terapii ciągłej (2 x dziennie) do 6 tygodni. Po tym okresie można zastosować terapię proaktywną – 2 x dziennie 2 x w tygodniu do 12 miesięcy. Taki system leczenia pozwala na zredukowanie liczby zaostrzeń objawów AZS i wydłuża czas remisji. Nie udowodniono w badaniach klinicznych zwiększonego zachorowania na nowotwory skóry i lymphoma. Badania, zwłaszcza długofalowe, nad bezpieczeństwem leczenia trwają nadal [10,11].

Preparaty inhibitorów kalcyneuryny to *takrolimus* (0,03% i 0,1%) i *pimekrolimus*.

► Antybiotyki stosowane miejscowo

Do leczenia przeciwbakteryjnego stosuje się antybiotyki, których spektrum działania obejmuje *Staphylococcus aureus*. W dermatologii wykorzystuje się przede wszystkim kwas fusydowy i mupirocynę. Leczenie antybiotykami często jest równocześnie uzupełniane stosowaniem preparatów gks (na osobne partie skóry) [3].

W leczeniu zewnętrznym AZS, przy nadkażeniach bakteryjnych i/lub grzybiczych stosuje się preparaty złożone. W ich składzie znajdują się: gks, antybiotyk i lek przeciwgrzybiczy [3].

Ostatnie lata przyniosły sływiele prac na temat roli bariery skórno -na slórkowej jako przyczyny powstawania atopowych objawów skórnych.

► Emolienty

Emolienty są emulsjami o charakterze olej w wodzie (O/W) lub woda w oleju (W/O). Występują pod postaciami: maści, kremu, emulsji (balsamu), emulsji do kąpieli. Rolą preparatów jest uwodnienie skóry, czyli zatrzymanie wody w naskórku, przyciąganie cząsteczek wody z głębszych warstw naskórka, odbudowanie bariery skórno-naskórkowej, a więc wtórne działanie przeciwzapalne, działanie przeciwświądowe, antymitotyczne poprzez wpływ na różnicowanie i proliferację keratynocytów [7,8,12].

Działanie zwiększające uwodnienie naskórka uzyskuje się przez dodawanie parafiny, wazeliny, wosków, olejów mineralnych, alkoholi wielowodorowych, czy również kwasów tłuszczowych [7,8,12].

Humaktanty przyciągają cząsteczki wody z głębszych warstw naskórka i zatrzymują w warstwie rogowej. Takie działanie wykazuje przede wszystkim mocznik (w stężeniu 2-5%), ale również gliceryna, mleczany, czy hy droksykwasy [7,8,12].

Odbudowanie bariery skórno-naskórkowej zadzięczamy dodaniu cholesterolu, skwalenów, fosfolipidów i kwasów tłuszczowych. Są to związki, które występują w prawidłowym płaszczu lipidowym. Naprawa tej bariery pozwala na ograniczenie wchłaniania alergenów zewnątrzpocho dnych i zmniejszenie świądu. Na zmniejszenie świądu wpływa również dodawanie polidokanolu, związku działającego znie czulająco [7,8,12].

Ważna jest także wiedza, które preparaty można stosować u noworodków i małych niemowląt, bowiem nie wszystkie są dopuszczone od pierwszego dnia życia. Zdrowa skóra dziecka nie wymaga kąpeli w emul sjach i pro filaktycznego nawilżania. U dzieci, które chorują na dermatozy przebiegające z suchością skóry, np. AZS, wskazane jest używanie emolientów, ale nie częściej niż 3 x na dobę.

Podsumowanie

Leczenie zewnętrzne w AZS jest podstawą postępowania terapeutycznego, ale zastosowanie odpowiedniego preparatu wymaga doświadczenia. Dermatolodzy kierują się zasadami:

- w okresach zaostrzeń stosować preparaty gks i/lub inhibitory kalcyneuryny aż do uzyskania poprawy klinicznej i zmniejszenia świądu
- w tym czasie nie należy zapominać o prawidłowym natłuszczeniu skóry odpowiednim emolientem (zastosowanie np. zbyt tłustych maści i zbyt częste natłuszczenie sprzyja powstawaniu zapalenia ujęć mieszków włosowych i rozwojowi nadkażenia)
- należy rozważyć możliwość stosowania terapii proaktywnej w okresach remisji; dotyczy ona zarówno preparatów gks, jak też inhibitorów kalcyneuryny i polega na ich przez wlektym stosowaniu dwa razy w tygodniu zamiennie z emolientami [8]
- w okresach poprawy obowiązkowe jest prawidłowe natłuszczenie skóry (odbudowa bariery naskórkowej)

- trzeba poinformować pacjenta o konieczności stosowania do mycia ciała syndetów*, praniu w proszkach niskodetergentowych i za kazdie stosowania płynów zmiękczejacych.

Kompleksowe leczenie pacjentów z AZS powinno obejmować konsultacje: dermatologa, pediatry, dietetyka i psychologa klinicznego.

**Syndet – czyli kostka myjąca; zawiera detergenty syntetyczne oraz poniżej 10% mydła; pH syndetu zazwyczaj ma zakres 5.5-7. Syndety działają drażniąco na skórę w znacznie mniejszym stopniu niż mydła, nie tworzą również takiego osadu jak mydła (przy p. red. WŁ).*

Piśmiennicwo:

1. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W. i inn.: Atopowe zapalenie skóry-współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Postępy Dermat. i Alerg. XXVII;2010/5.
2. Gliński W., Rudzki E.: Alergologia dla lekarzy dermatologów; Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002:411-66.
3. Ring J., Darso U.: Atopowe zapalenie skóry, Braun Falco Dermatologia, Czelej, Lublin, 2010,425-435.
4. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. i inn., Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin. Immunol, 2006; 118:152-69 and Allergy 2006; 61:969-87.
5. O'Regan G.M., Irvine A.D.: The role of filaggrin loss-of function mutations in atopic dermatitis, Curr Opin. Allergy Clin. Immunol., 2008; 8: 406-10.
6. Taieb A.; Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders, Contact Dermatitis, 1999, 41: 177-80.
7. Langner A., Stąpór V., Ambroziak M.: Hormony glikokortykosteroidowe w leczeniu dermatologicznym; Współczesne leczenie chorób skóry, Ośrodek Informacji Naukowej Polfa, Warszawa, 2002; 27-40.
8. Oranje A.P., Devillers A.C.A, Kunz B. i inn., Treatment of patients with atopic dermatitis with diluted steroids and/or emolients. An expert panel's opinion and review of the literature, JEADV, 2006; 20: 1277-86.
9. Doss N., Kamoun M.R., Duberté L. i wsp.: Efficacy of tacrolimus 0,03% ointments second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority vs. fluticasone 0,005% ointment, Pediatr. Allergy Immunol. 2009.
10. Silny W, Czarnecka-Operacz M., Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Przegl. Dermat., 2009; 96: 99-103.
11. Remiz A., Reitamo S.: Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. Expert Opin. Drug Saf., 2009, 4: 501-506.
12. Loden M., The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis, Clin. Dermatol., 2003; 21: 145-57.

Adres Autorki:

lek. med. Lidia Ruszkowska

e-mail: lidia.ruszkowska@wp.pl