

Co nowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry?

What's new in the treatment of atopic dermatitis?

Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 350–353

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) jest jedną z najczęstszych zapalnych chorób skóry o przewlekłym lub nawrotowym przebiegu, której towarzyszy nasilony świąd. W ostatnich latach obserwuje się znaczne zwiększenie liczby przypadków tej choroby. Atopowe zapalenie skóry obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin. Na podstawie opisanych niedawno powiązań AZS z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami ekspresji filagryny, schorzenie to można uważać za pierwotne uszkodzenie struktur i funkcji warstwy rogowej. Leczenie przywracające te funkcje może zmniejszyć prawdopodobieństwo progresji choroby. Podstawowym sposobem rozwiązania tego problemu jest ciągłe stosowanie właściwych emolientów. Poprzez przywrócenie integralności uszkodzonej bariery naskórkowej emolienty zmniejszają świąd, suchość oraz odsetek infekcji. Do dwóch najważniejszych grup leków stosowanych w terapii AZS należą miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) i miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk). Terapia miejscowa stanowi podstawę leczenia AZS i jest skuteczna w większości przypadków łagodnej i zlokalizowanej postaci choroby. U pacjentów z uogólnionym lub opornym, ostrym stanem zapalnym skóry może być konieczne zastosowanie terapii ogólnej. Często stosowane są leki immunosupresyjne, modulujące odpowiedź immunologiczną, przeciwzapalne, antyhistaminowe oraz antybiotyki. Ważnym elementem terapii AZS jest edukacja pacjentów i ich opiekunów dotycząca korzyści i ograniczeń różnych metod terapii, objawów niepożądanych i właściwego stosowania leków. Kluczową rolę w leczeniu tego przewlekłego schorzenia odgrywa dermatolog.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, bariera naskórkowa, emolienty, miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, terapia proaktywna, leki przeciwhistaminowe, cyklosporyna.

Abstract

Atopic dermatitis (AD, atopic eczema) is one of the most common inflammatory skin diseases, with a chronic or relapsing course and strong itching. The prevalence of AD has increased over the last years tremendously. Atopic dermatitis impacts negatively the quality of life of both patients and their families. Largely on the basis of the recently described association of atopic dermatitis and the genetically inherited abnormalities in filaggrin expression, atopic dermatitis is considered at least partially a primary disorder of stratum corneum structure and function. Treatments improving this function may reduce the likelihood of further aggravation of the disease. The use of proper emollients continues to be the main therapeutic approach to this problem. Emollients have the potential to reduce pruritus, xerosis, and infection rates by restoring integrity to the damaged barrier. The two primary classes of drugs used to treat AD are topical corticosteroids (TCs) and topical calcineurin inhibitors (TCIs). Topical therapies are the mainstay in the treatment of AD, and are effective in the majority of patients with mild and localized disease. In patients with widespread or recalcitrant severe dermatitis, systemic therapies may be required. Frequently used systemic therapies are immunosuppressants, immune response modifiers, antiinflammatories, antihistamines, and antibiotics. Education of patients and caregivers about benefits and limitations of different therapeutic methods, about adverse events, and information how to use medical therapies appropriately are an important part of treatment of AD. General dermatologists play a pivotal role in the management of this chronic condition.

Key words: atopic dermatitis, epidermal barrier, emollients, topical steroids, topical calcineurin inhibitors, proactive therapy, antihistamines, ciclosporin.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Roman Nowicki, prof. nadzw. GUM, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 25 90, faks +48 58 349 25 86, e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) jest przewlekłą, nawrotową i zapalną chorobą skóry, przebiegającą z silnym świądem. Od wielu lat obserwuje się zwiększenie liczby zachorowań na choroby atopowe wśród mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych. Aktualnie ocenia się, że AZS występuje u 10–20% dzieci i u 1–3% dorosłych [1]. Podczas gdy większość przypadków AZS poprawia się w okresie dojrzewania, u ok. 40% chorych przechodzi w postać dorosłą choroby [2]. Atopowe zapalenie skóry wywiera bardzo duży wpływ zarówno na jakość życia, jak i sytuację ekonomiczną w rodzinie [3]. Do rozwoju tej choroby dochodzi na skutek interakcji czynników genetycznych, uszkodzenia bariery naskórkowej, zaburzeń układu immunologicznego i czynników środowiskowych. U pacjentów z AZS dochodzi do zmniejszonego wiązania wody w naskórku i jej zwiększonej utraty przezskórnej (*transepidermal water loss* – TEWL) [4]. Znacznie zmniejsza się elastyczność naskórka, przez co staje się on bardziej podatny na mikrourazy i pęknięcia [5]. Atopowe zapalenie skóry można uważać więc za pierwotne uszkodzenie struktur i funkcji warstwy rogowej [6]. Do czynników nasilających przebieg choroby zalicza się: alergen powietrzno pochodne, klimat, stres, hormony, pokarm, papierosy, czynniki drażniące i mikroorganizmy. Nie każdy pacjent z AZS reaguje na wszystkie czynniki zaostrzające [7, 8]. Uszkodzenie integralności warstwy rogowej, zmniejszona zawartość lipidów, zmniejszona sekrecja IgA, odkładanie złogów fibronektyny i fibrynogenu oraz obniżenie ekspresji peptydu przeciwbakteryjnego katelicyny (LL-37) sprzyjają zwiększonej podatności skóry pacjentów z AZS na infekcje. U ok. 90% osób z tą chorobą *Staphylococcus aureus* jest hodowany zarówno ze skóry zmienionej, jak i niezmienionej oraz z przedślonka nosa [9, 10]. Toksyny bakteryjne mogą odgrywać rolę superantygenów, przyczyniając się do wzmocnienia charakterystycznej dla AZS zapalnej, skórnej odpowiedzi immunologicznej [11, 12]. Superantygeny mogą także uodpornić limfocyty T na działanie glikokortykosteroidów, co prowadzi do oporności AZS na terapię mGKS [13]. Choroba charakteryzuje się typową lokalizacją i morfologią zmian zapalnych. Wykwity skórne mają charakter polimorficzny; widoczne są grudki, pęcherzyki, guzki, przeczosy, nadżerki i strupy. Pod wpływem przewlekłego drapania dochodzi do pogrubienia naskórka – lichenizacji. Suchość skóry (*xerosis*) w przebiegu AZS prowadzi niekiedy do jej pęknięcia i szczególnej wrażliwości. Charakterystyczne cechy suchej skóry to: nadmierne złuszczenie, szorstkość, zaczerwienienie, matowy i brudny wygląd, świąd, pieczenie, ściąganie i bolesność [14]. Wyniki badań histologicznych wykazały zmiany patologiczne także w skórze pozornie niezmienionej (hiperkeratoza, hiperplazja naskórkowa, obrzęk międzykomórkowy i nacieki limfocytarne) [15]. U pacjentów z AZS komórki Langerhansa z miejsc niezmienionych wykazują również znacznie większą ekspresję receptorów IgE w porównaniu z komórkami Langerhansa w zdrowej skórze

[16]. W najcięższych przypadkach może dojść do zajęcia całej powierzchni skóry (erytrodemii).

Leczenie

Większość przypadków AZS przebiega łagodnie oraz może być skutecznie leczone emolientami i standardową terapią miejscową. Podstawą terapii tej choroby jest przywrócenie zaburzonych funkcji bariery skórnej, czyli zapewnienie odpowiedniego nawilżenia i natłuszczenia naskórka. Codzienne kąpiele w letniej wodzie i stosowanie emolientów kilka razy dziennie zapewniają właściwe nawodnienie naskórka i zapobiegają jego pękaniu. Środki nawilżające powinny stosować się bezpośrednio (w ciągu 3 min!) po kąpielach, aby utrzymać właściwe nawilżenie i zapobiec wysychaniu naskórka [7, 14, 17]. Emolienty redukują świąd, zmniejszają suchość naskórka i zapobiegają infekcjom poprzez naprawę i przywracanie funkcji bariery naskórka.

Całkowita terapia emolientowa polega na stosowaniu emolientów zarówno w czasie zaostrzeń, jak i podczas remisji przynajmniej 2–3 razy dziennie (czas ich działania wynosi ok. 4–6 godz.). W okresach bezobjawowych regularne stosowanie emolientów zastępuje aktywne leczenie przeciwzapalne [14, 18].

Glikokortykosteroidy miejscowe (mGKS) stanowią w dalszym ciągu „leki pierwszego rzutu” w leczeniu AZS. Moc i skuteczność dostępnych preparatów zależy od ich struktury chemicznej i podłoża, na bazie którego zostały przygotowane. Ze względu na dużą skuteczność mGKS są nadużywane w terapii tej choroby, szczególnie u dzieci. Długotrwałe stosowanie tych leków wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi: atrofią skóry, teleangiektazjami, rozstępami, hipertrichozą, dyspigmentacją, zapaleniem okotoustnym (*perioral dermatitis*), trądzikiem różowatym, nadkażeniami bakteryjnymi i/lub grzybiczymi, efektem odstawienia (zaostrzeniem zmian skórnych po przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawiskiem tachyfilaksji – osłabieniem działania leku. Nawet łagodne mGKS stosowane przewlekłe mogą uszkodzić barierę naskórkową i zwiększyć TEWL. W celu redukcji objawów niepożądanych zaleca się tzw. terapię przerywaną, polegającą na stosowaniu mGKS tylko 2–3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. W obawie przed wystąpieniem powikłań pacjenci nie przestrzegają zaleceń lekarskich i nie stosują mGKS [17, 19].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) – takrolimus maść (Protopic®) i pimekrolimus krem (Elidel®) hamują aktywność limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Preparaty te w przeciwieństwie do mGKS nie hamują syntezy kolagenu, nie powodują ścięczenia naskórka, nie uszkadzają bariery skórnej i mogą być bezpiecznie stosowane przez wiele miesięcy, także na miejsca tak wrażliwe, jak twarz, szyja i okolice wyprzeniowe zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Stanowią ponadto rozwiązanie

w przypadku pacjentów z fobią steroidową [17, 20]. Pimekrolimus zaleca się w postaciach łagodnych i umiarkowanych, a takrolimus we wszystkich postaciach AZS. Takrolimus może być stosowany u pacjentów z AZS w zastępstwie średniej mocy mGKS. Skuteczność 0,1-procentowego takrolimu w maści porównywalna jest z 0,1-procentowym maślanem hydrokortyzonu w maści [21]. Całkowitą remisję objawów AZS i znaczącą poprawę jakości życia zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci obserwowano po 12-tygodniowym stosowaniu takrolimu [22, 23]. Nawet długotrwałe 12-miesięczne leczenie takrolimusem dzieci w wieku 2–15 lat jest skuteczne, bezpieczne i bardzo dobrze tolerowane [24].

Terapia proaktywna to nowy sposób stosowania takrolimu w maści 2 razy w tygodniu przez 12 mies. na pozornie zdrową skórę w celu zapobiegania nawrotom AZS i wydłużenia okresu bezobjawowego u pacjentów ze średnio nasilonym i zaawansowanym stanem zapalnym. Ten sposób aplikacji takrolimu stanowi duże udogodnienie dla przewlekłe chorych pacjentów, którzy nie muszą zmagać się już z okresami zaostrzeń AZS. Terapia proaktywna pozwala kontrolować przebieg choroby przy zastosowaniu niewielkich dawek leku, znacząco wydłuża okresy remisji choroby, zwiększa odsetek pacjentów bez zmian skórnych i znacznie podwyższa ich jakość życia [25, 26].

Leki przeciwhistaminowe są szeroko stosowane w leczeniu świądu, chociaż ich działanie przeciwswiądowe w AZS nie zostało ostatecznie potwierdzone [27]. U pacjentów z zaburzeniem snu korzystne jest stosowanie hydroksyzyny wieczorem. Preparaty II generacji są przydatne u osób z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa lub zapaleniem spojówek [28, 29].

Cyklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny stosowanym ogólnie. W przypadkach nasilonego AZS preparat ten w dawkach 3–5 mg/kg m.c./dobę jest lekiem bardzo skutecznym i szybko działającym. Po uzyskaniu poprawy klinicznej zaleca się zmniejszenie dawki leku do 0,5–1 mg/kg m.c./dobę. Należy monitorować ciśnienie krwi, funkcje wątroby i nerek. W przypadku braku poprawy po 6 tyg. leczenia wskazane jest przerwanie terapii [29].

U pacjentów z aktywną infekcją zalecana jest antybiotykoterapia, gdyż towarzyszące AZS zakażenia znacznie pogarszają przebieg choroby [7, 29].

Leczenie uzupełniające i profilaktyka

Jako uzupełnienie terapii AZS zaleca się fototerapię, psychoterapię i leczenie klimatyczne [7]. Nie ma dowodów, że eliminacja silnych alergenów pokarmowych z diety matki zarówno w ciąży, jak i podczas karmienia piersią zapobiega rozwojowi AZS u dziecka. Nie ma pewności, czy karmienie piersią i późne wprowadzanie stałych pokarmów do diety niemowlęcia ograniczają ryzyko zachorowania na to schorzenie. Nie udowodniono również, że leczenie probiotykami w czasie ciąży i we wczesnym okresie rozwoju dziecka może opóźnić rozwój choroby [29].

Edukacja

Edukacja pacjenta i jego rodziny stanowi integralną i bardzo ważną część terapii AZS. Należy dokładnie odpowiedzieć na wszystkie pytania pacjenta i jego opiekunów. Konieczna jest informacja dotycząca przyczyn, leczenia i zapobiegania chorobie. Informacje na temat właściwej pielęgnacji skóry ułatwiają współpracę z pacjentem, poprawiają skuteczność terapii i jakość życia [29, 30].

Piśmiennictwo

1. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (3 Suppl. 2): S1-21.
2. Williams H. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314-24.
3. Hughes R, Ward D, Tobin AM, et al. The use of alternative medicine in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 118-20.
4. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: beyond the itch that rashes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 333-51.
5. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *Med Clin North Am* 2006; 90: 149-67.
6. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to 'outside') pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1067-70.
7. Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 286-95.
8. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
9. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprowicz A, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 448-55.
10. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269-74.
11. Laouini D, Kawamoto S, Yalcindag A, et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 981-7.
12. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 249-53.
13. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-7.
14. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients – recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 768-74.
15. Mihm MC, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 305-12.
16. Wollenberg A, Wen S, Bieber T. Phenotyping of epidermal dendritic cells – clinical applications of a flow cytometric micromethod. *Cytometry* 1999; 37: 147-55.
17. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S140-50.
18. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in

- infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61-7.
19. Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S50-8.
 20. Abramovits W, Goldstein AM, Stevenson LC. Changing paradigms in dermatology: Topical immunomodulators within a permutational paradigm for the treatment of atopic dermatitis and eczematous dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 383-91.
 21. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-55.
 22. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part I: Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S28-38.
 23. Drake L, Prendergast M, Maher R, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S65-72.
 24. Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S58-64.
 25. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348-56.
 26. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276-8.
 27. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
 28. Gottlieb AB. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S3-16.
 29. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
 30. Shaw M, Morrell DS, Goldsmith LA. A study of targeted enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD). *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 19-24.