

Roman Nowicki¹, Magdalena Trzeciak¹, Aleksandra Wilkowska¹, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹, Hanna Ługowska-Umer¹, Wioletta Barańska-Rybak¹, Maciej Kaczmarzski², Cezary Kowalewski³, Jerzy Kruszewski⁴, Joanna Maj⁵, Wojciech Silny⁶, Radosław Śpiewak⁷, Andriy Petranjuk¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

³Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁵Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Wielkopolskie Centrum Alergologii i Dermatologii Estetycznej „Art Clinic”, Poznań

⁷Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Tłumaczenie pracy opublikowanej w *Postępowach Dermatologii i Alergologii* 2015; XXXII (4): 239–249 ; DOI: 10.5114/pdia.2015.53319

Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem powszechnie spotykanym w praktyce lekarskiej. U ponad 60% dzieci z AZS istnieje ryzyko rozwoju alergicznego nieżytu nosa lub astmy (marsz atopowy). Pacjenci z AZS są szczególnie narażeni na kolonizację lub infekcję gronkowcem złocistym. Skuteczna terapia AZS powinna szybko eliminować objawy choroby, poprawiać jakość życia pacjentów i zapobiegać zaostrzeniom. Ponadto ze względu na przewlekły i nawrotowy przebieg choroby terapia powinna się charakteryzować dobrą współpracą z pacjentem i dobrą tolerancją.

Słowa kluczowe

atopowe zapalenie skóry, terapia, emolienty, kosmeceutyki, miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, leki przeciwhistaminowe

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa, zapalna dermatoza, która może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi, np. astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową [1, 2]. Atopowe zapalenie skóry jest wynikiem złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej [1, 2]. Choroba istotnie obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz prowadzi do poważnych konsekwencji socjoekonomicznych [3–9]. W pierwszych latach życia częstość choroby u obu płci jest podobna, dopiero po 6. roku życia notuje się przewagę płci żeńskiej nad męską (3 : 2) [10, 11]. Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że 60% wszystkich przypadków ma początek w pierwszym roku życia, a 90% przed ukończeniem

5. roku życia. Choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia u 40–80% chorych, u 60–90% do 15. roku życia [12]. W Polsce częstość występowania AZS wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim. Odsetek występowania AZS wśród dzieci wynosi 4,7–9,2%, a wśród osób dorosłych 0,9–1,4% [13].

Leczenie – wskazania ogólne

Podstawą leczenia AZS jest połączenie codziennej terapii emolientowej i właściwej pielęgnacji skóry z leczeniem przeciwzapalnym oraz unikanie kontaktu z prowokującymi alergenami i czynnikami drażniącymi [14, 15]. Terapia przeciwzapalna powinna być właściwie dobrana: miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk) – w zależności od aktywności choroby (okresy zaostrzeń i remisji, lokalizacja zmian i in.).

Czynniki nasilające przebieg choroby

Podczas zbierania wywiadu ważne jest ustalenie możliwych czynników nasilających przebieg choroby. W przypadku AZS są to najczęściej: alergeny powietrzno pochodne, pokarmy, czynniki klimatyczne, stres, gospodarka hormonalna, papierosy, czynniki drażniące i mikroorganizmy. Nie każdy pacjent z AZS reaguje na wszystkie ww. czynniki [14, 16]. U 20–40% małych dzieci i niemowląt z AZS rozpoznaje się alergię pokarmową, zwykle na: mleko krowie, jaja, ryby, orzeszki ziemne, soję i pszenicę [16]. Alergia pokarmowa i AZS często występują u tych samych chorych. Zmiany skórne występujące w atopowym zapaleniu skojarzone z alergią pokarmową obserwuje się częściej u pacjentów w wieku rozwojowym niż w wieku dorosłym. Są one przejawem nadwrażliwości organizmu na pewne pokarmy, która po ich spożyciu prowadzi do wystąpienia reakcji atopowo-alergicznego (IgE-zależnej, IgE-niezależnej lub mieszanej).

Atopowe zapalenie skóry u niemowląt i najmłodszych dzieci wiąże się najczęściej z uczuleniem na białka mleka krowiego i jaja kurzego, a u dzieci starszych, młodzieży i dorosłych – z uczuleniem na alergeny zwierzęce i powietrzno pochodne.

Badania kliniczne wykazały, że u około 50% najmłodszych dzieci z AZS zaostrzenie zmian skórnych może wystąpić po spożyciu jednego lub więcej szkodliwych pokarmów. Także młodzież i dorośli z AZS reagują zaostrzeniem zmian chorobowych po spożyciu niektórych pokarmów. W odróżnieniu od wieku wczesnodziecięcego, reakcja nadwrażliwości

u młodzieży i dorosłych rzadziej dotyczy białka mleka i białka jaja kurzego („klasycznych alergenów pokarmowych”). W tej grupie wiekowej częściej obserwuje się zaostrzenie zmian skórnych w wyniku „alergicznego krzyżowego”, spowodowanego jednoczesnym uczuleniem na alergeny pyłków roślinnych i alergeny pokarmowe.

Ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej i AZS jest wskazaniem do czasowego stosowania diety eliminacyjnej u tych chorych [17]. Natomiast alergeny powietrzno pochodne (sierść zwierząt, karaluchy, roztocza kurzu domowego, naskórek ludzki, pleśnie i pyłki roślin) stanowią najczęstszą przyczynę zaostrzeń choroby u dzieci starszych i u dorosłych [18].

Pierwsza linia terapeutyczna: terapia podstawowa

Terapia podstawowa AZS to edukacja, profilaktyka i przywracanie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą całkowitej terapii emolientowej (tab. 1.). Emolienty powinny być dobierane indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, aktywności dziennej i nocnej oraz ewentualnej alergii kontaktowej. Rekonstrukcję lipidów uszkodzonej bariery naskórkowej w AZS można uzyskać, stosując tzw. aktywne emolienty, tj. mieszankę tłuszczów występujących fizjologicznie w warstwie rogowej. Związki te, takie jak ceramidy, wolne kwasy tłuszczowe i cholesterol, są aktywnie transportowane za pośrednictwem swoistych receptorów i ATP do cytoplazmy komórek warstw żywych naskórka, tam podlegają przemianom metabolicznym, a następnie wraz z endogennymi lipidami tworzą płaszcz lipidowy bariery naskórkowej. W AZS najlepsze wyniki daje stosowanie aktywnych emolientów, w których składzie dominują ceramidy, ponieważ w tej jednostce chorobowej stwierdzany jest ich największy niedobór [19]. Uszczelnienie bariery naskórkowej następuje po każdym zastosowaniu emolientu, ale trwała poprawa jej czynności dopiero po 2–4 tygodniach systematycznego leczenia, co jest związane z fizjologicznym procesem różnicowania się naskórka, którego końcowym produktem jest obfitująca w błony lipidowe warstwa rogowa.

Duże znaczenie w miejscowym leczeniu AZS ma stosowanie nowoczesnych emolientów z agonistami dla receptorów proliferatorów peroksyosomów (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPAR). Są to wysokonienasycone kwasy tłuszczowe, niektóre flawonoidy, które poprzez aktywację swo-

Tabela 1. Terapia podstawowa atopowego zapalenia skóry (AZS) (wg [15, 24])

Edukacja	<ul style="list-style-type: none"> • wytłumaczyć lub zademonstrować, jak stosować emolienty • zachować odstępy czasowe, gdy stosowane są leki miejscowe • u dzieci > 12. miesiąca życia stosować szampony zalecane w AZS • podczas rozmowy z pacjentem (opiekunem) upewnić się, czy zalecenia są zrozumiałe i przestrzegane • przypominać zalecenia przynajmniej raz w roku
Profilaktyka	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie alergenów i czynników drażniących: <ul style="list-style-type: none"> » dym papierosowy » infekcje » wełniane ubrania » stres
Oczyszczenie skóry	<ul style="list-style-type: none"> • delikatne i dokładne, mechaniczne • środki myjące z substancjami aseptycznymi lub bez nich • odpowiednie formy galenowe • pH fizjologiczne, w granicach 6 • szybka kąpiel ≤ 5 min, w tym 2-minutowa kąpiel w olejku, temperatura 27–30°C • dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu – eliminuje świąd • sole kąpielowe – ułatwiają usuwanie złuszczonej korneocytozy, łusek naskórka, korzystne zwłaszcza w nasilonym zliszczkowaceniu (impetiginizacji)
Terapia emolientowa	<ul style="list-style-type: none"> • aplikacja co najmniej 2–3 razy dziennie! • glicerol jest lepiej tolerowany niż mocznik i chlorek sodu • glikol propylenowy łatwo wywołuje podrażnienia u dzieci < 2 lat i nie powinien być u nich stosowany • u dzieci < 2 lat zaleca się stosowanie emolientów pozbawionych białkowych alergenów i haptenu • nie należy stosować emolientów zawierających wyciągi z orzeszków ziemnych, które zwiększają ryzyko uczulenia i alergii! • stosowanie emolientów na stan zapalny jest źle tolerowane – najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (mGKS, mIK), stosować odpowiednie dawki emolientów (250–500 g/tydzień)

istych receptorów jądrowych nasilają syntezę endogennych lipidów, poprawiając czynność bariery naskórkowej, a ponadto poprzez hamowanie NF-κB, odpowiedzi Th2, mastocytów i interleukiny 4 wywierają działanie przeciwzapalne zbliżone do kortykosteroidów [20, 21]. Ważnym elementem leczenia jest przywrócenie prawidłowego nawodnienia naskórka. Właściwą hydratację warstwy rogowej można osiągnąć poprzez stosowanie emolientów zawierających obok lipidów mocznik – główny składnik naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturizing factor* – NMF), którego rolą jest zatrzymywanie wody oraz glicerolu jako związku odpowiedzialnego za transport wody ze skóry właściwej do naskórka.

Dobre wyniki leczenia AZS uzyskano, stosując pochodną kwasu palmitynowego – PEA, fizjologicznie obecną w naskórku, której ilość w AZS jest drastycznie zmniejszona. Jej miejscowe podawanie stymuluje produkcję lipidów endogennych, a ponadto ma ona właściwości przeciwbakteryjne i działa na receptory histaminowe mastocytów, utrudniając ich degranulację [22].

Natłuszczenie suchej skóry zmniejsza świąd oraz sprzyja łagodzeniu stanu zapalnego. Regularne stosowanie emolientów 3–4 razy na dobę zmniejsza konieczność stosowania mGKS (*steroid sparing effects*) [23, 24].

Skóra atopowa wymaga szczególnych procesów pielęgnacyjnych [15, 24]. Stan skóry znacząco się poprawia po krótkich kąpielach w wodzie o temperaturze 36–37°C, po których zaleca się aplikację wspomnianych emolientów w ciągu 5 minut od wyjścia z kąpeli.

Kosmeceutyki

Kosmeceutyki stanowią odrębną grupę miejscowych preparatów, które ze względu na dużą zawartość składników aktywnych są produktami o właściwościach leczniczych lub znacznie wspomagających procesy pielęgnacji naskórka. Wykorzystuje się je do odbudowy i przywrócenia prawidłowej funkcji bariery naskórkowej oraz redukcji miejscowego stanu zapalnego w AZS.

Do najważniejszych związków aktywnych zawartych w kosmeceutykach należą: witaminy (np. witamina A, C, K, niacyna), związki mineralne, nienasycone kwasy tłuszczowe, przeciwutleniacze (np. rutyna), ekstrakty roślinne (np. z kasztanowca, miłorzębu japońskiego, arniki), fitoestrogeny, β-karoten, związki o aktywności przeciwzapalnej, kwasy owocowe i cytokiny oraz ostatnio poznana ektoina. Ektoina ma zdolność ograniczania procesów zapalnych wywołanych czynnikami zewnętrznymi, np. promieniowaniem ultrafioletowym. Zmniejsza ona rozmiar uszkodzenia DNA,

przyspiesza komórkowe mechanizmy naprawcze, chroni komórki Langerhansa, zwiększa płynność warstwy lipidowej, chroni przed utratą wody z naskórka. Najistotniejszą rolą ektoiny jest zabezpieczanie keratynocytów w naskórku przed działaniem niesprzyjających czynników środowiska, w tym promieniami UV, wysoką temperaturą i suchością [25, 26].

Mokre opatrunki

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD-index ponad 50) można zastosować tzw. mokre opatrunki (*wet-wrap treatment* – WWT). W metodzie tej stosuje się dwie warstwy opatrunków: bezpośrednio na skórę wilgotne, nasączone substancją leczniczą – emolientem lub w przypadku nasilonych zmian mGKS, a na powierzchnię suche. Terapię prowadzi się przez 3–14 dni pod ścisłą kontrolą lekarską, w przypadku stosowania mGKS konieczne jest poranne monitorowanie poziomu kortyzolu. Działaniem niepożądanym w przypadku zastosowania mGKS może być supresja nadnerczy [27].

Mokre opatrunki wywierają efekt chłodzący, przeciwzapalny, przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszają ilość zużytych mGKS. Z drugiej jednak strony powodują nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych mieszków włosowych i atrofii skóry. Ponadto ta forma terapii wymaga szkolenia opiekunów lub pacjentów, co zwiększa jej koszt [28].

W opublikowanym w 2006 r. konsensusie dotyczącym leczenia metodą WWT podkreśla się, że jest to relatywnie bezpieczna terapia w ciężkich i nawrotowych przypadkach AZS, dobrze tolerowana przez dzieci i w istotny sposób podnosząca ich jakość życia [29]. Podkreśla się spektakularnie dobry efekt terapeutyczny obserwowany już po tygodniu leczenia tą metodą, jednak w części przypadków w ciągu 4 tygodni od odstawienia leczenia może dojść do znacznego pogorszenia AZS, dlatego prowadzone są badania nad proaktywnym zastosowaniem mokrych opatrunków w opiece domowej [29].

Wyniki badań są zachęcające, jednak dla rekomendacji tej metody potrzebne są dalsze kontrolowane, wystandaryzowane badania kliniczne [30].

Druga linia terapeutyczna: miejscowe leczenie przeciwzapalne

Miejscowe glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat.

W skojarzeniu z emolientami zapewniają znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postaci (lotion, spray, krem). Aplikacja mGKS zmniejsza kolonizację skóry gronkowcem złocistym [14].

W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile działania. Ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane. U dzieci leki te powinny być stosowane bardzo rozważnie, pod ścisłą kontrolą dermatologiczną ze względu na odmienności budowy skóry w stosunku do dorosłych. W Polsce u dzieci poniżej pierwszego roku życia zarejestrowane są jedynie octan i maślan hydrokortyzonu, natomiast powyżej 2. roku życia furoinian mometazonu, propionian flutikazonu oraz aceponian metyloprednizolonu – leki charakteryzujące się wysoką selektywnością i powinowactwem receptorowym. Pozostałe mGKS można zgodnie z rejestracją stosować dopiero po 12. roku życia.

Działania niepożądane miejscowych

glikokortykosteroidów: szkody posteroïdowe

Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi: atrofią skóry, trwałym rozszerzeniem naczyń krwionośnych (teleangiektazjami), rozstępami, hipertrychozą, dyspigmentacją, zapaleniem okołoustnym (*perioral dermatitis*), trądzikiem typu *rosacea*, nadkażeniami bakteryjnymi i/lub grzybiczymi, efektem odstawienia (zaostrzeniem zmian skórnych po przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawiskiem tachyflaksji (stopniowym zmniejszeniem efektywności leku w miarę przedłużania terapii). Miejscowa aplikacja silnych mGKS na duże powierzchnie u dzieci, zwłaszcza u niemowląt, może powodować niepożądane objawy systemowe: hamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zahamowanie wzrostu, osteoporozę. Obawa przed działaniem niepożądanym (a także coraz bardziej powszechna fobia steroidowa) jest częstą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a w przypadku dzieci – przez ich rodziców, co pociąga za sobą brak efektywności leczenia. W celu uniknięcia potencjalnych objawów niepożądanych zalecana jest tzw. terapia przerywana, polegająca na stosowaniu mGKS tylko przez 2–3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z zaleceniami producenta jeden raz na dobę, gdyż ich częstsze apliko-

wanie nie zwiększa efektywności leczenia, a zwiększa ryzyko działań niepożądanych [14, 18, 24, 31–33].

„Fobia steroidowa” („kortykofobia”)

Ponad połowa pacjentów z AZS obawia się stosowania mGKS, co ujawniły badania dotyczące fobii steroidowej przeprowadzone wśród chorych. Ponadto wykazano, że pacjenci mają niewielką wiedzę na temat potencjału terapeutycznego mGKS oraz ich działań niepożądanych, a głównym źródłem informacji są dla nich lekarze oraz farmaceuci. Problem fobii steroidowej występuje nie tylko w Polsce, ale w całej Europie i jest przyczyną nieskuteczności terapii miejscowej AZS.

Wydaje się, że prawidłowa edukacja pacjentów i kontakt interpersonalny pacjent – opieka medyczna oparty na wzajemnym zaufaniu mogłyby poprawić skuteczność leczenia AZS [34].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny: takrolimus i pimekrolimus, hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych.

Pimekrolimus w postaci kremu 1% jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może być rozważany jako leczenie z wyboru w łagodnym i średnim AZS, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych rejonach skóry [35].

Takrolimus w maści 0,03% i 0,1% jest zalecany w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym. W porównaniu z pimekrolimusem wykazuje on szybsze i silniejsze działanie, a poprawa kliniczna po jego zastosowaniu jest widoczna już w pierwszym tygodniu leczenia. Preparaty te aplikuje się 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego. Mogą być one bezpiecznie stosowane przez wiele miesięcy na wszystkie obszary skóry, włącznie z miejscami tak wrażliwymi, jak powieki, twarz, szyja, okolice wyprzeniowe oraz skóra narządów płciowych, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W przeciwieństwie do mGKS nie hamują one syntezy kolagenu, nie powodują ścieńczenia naskórka, rozszerzenia naczyń i nie uszkadzają bariery skórnej. Najczęstszym objawem niepożądanym związanym ze stosowaniem mIK jest pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które ustępuje po kilku dniach [14, 35, 36].

Na podstawie analiz dotychczasowych wyników leczenia uważa się, że ograniczenia dotyczące stosowania pimekrolimusu u niemowląt są nieuzasadnione. Sugeruje się skonstruowanie nowych zaleceń

i ostrzeżeń na etykietach miejscowych inhibitorów kalcyneuryny [37].

Terapia proaktywna (podtrzymująca)

Terapia proaktywna polega na stosowaniu takrolimusu 2 razy w tygodniu po ustąpieniu zmian skórnych przez okres do 12 miesięcy. W przypadku nawracającego AZS zaleca się stosowanie pimekrolimusu na całkowicie wygojone zmiany raz dziennie przez 7 dni w tygodniu lub rzadziej, w zależności od zaleceń lekarza prowadzącego terapię, przez okres 3 miesięcy [37]. Wśród pacjentów stosujących terapię proaktywną wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, zwiększenie przestrzegania zaleceń lekarskich, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS [38, 39].

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową. Skóra pacjentów z AZS jest skolonizowana tym patogenem w 90% przypadków. Próbowano udowodnić, że eradykacja *Staphylococcus aureus* znacząco zmniejsza ciężkość przebiegu choroby [40], jednak m.in. z uwagi na wzrastającą lekooporność oraz zaburzenie profilu peptydów przeciwbakteryjnych w AZS uzyskanie trwałej dekolonizacji skóry nie jest praktycznie możliwe [41]. Badania wskazują na skuteczność oktenidyny, chlorheksydyny, mupirocyny, kwasu fusydowego i retapamuliny [40, 42, 43]. Ze względu na wyżej wspomniane zjawisko antybiooporności nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych. Uzasadnieniem dla stosowania antybiotyków doustnych jest zaostrzenie AZS z klinicznymi objawami zakażenia bakteryjnego [44–46]. W innych przypadkach leczenie antybiotykami doustnymi jest niewskazane [14, 47]. Należy pamiętać, że samo leczenie przeciwzapalne (mIK, mGKS, UV) zmniejsza kolonizację gronkowcem złocistym w AZS [14, 42]. Zakażenie skóry wirusem opryszczki zwykłej (*herpes simplex virus* – HSV), często manifestującej się jako *eruptio varicelliformis Kaposi*, wymaga ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego [48]. Ketokonazol i cyklopiroksolamina są proponowane do leczenia powierzchownych infekcji *Malassezia sympodialis* [49–51].

Taniny

Taniny mają od wielu lat ugruntowaną pozycję w dermatologii. Ze względu na właściwości ściągające, przeciwzapalne, przeciwświądowe, przeciw-

drobnoustrojowe i osuszające są szeroko stosowane w leczeniu zapalnych i wysiękowych chorób skóry, takich jak AZS. Brak wchłaniania po aplikacji, a co za tym idzie – brak działania ogólnoustrojowego umożliwia stosowanie tanin bez ograniczeń wiekowych, zarówno u niemowląt, dzieci, osób starszych, jak i u kobiet w ciąży. Tanina może być przewlekłe stosowana i nie stwierdzono występowania interakcji podczas jednoczesnej aplikacji z innymi produktami leczniczymi [52]. Występuje w trzech postaciach: lotionu, kremu oraz roztworu do kąpieli i okładów. Jeśli wysięk jest niewielki i występuje wysuszenie oraz złuszczenie naskórka, preferowane jest zastosowanie taniny w postaci kremu. Mechanizm działania taniny i emoliencyjne podłoże kremu sprawiają, że preparat ten może być stosowany w stanach zapalnych skóry przebiegających z wysuszeniem skóry zarówno w monoterapii łagodnych postaci AZS, jak i w terapii skojarzonej z mGKS, lekami przeciwgrzybiczymi i antybiotykami w cięższych postaciach powikłanych wtórną infekcją [53]. Lotion oprócz taniny zawiera dodatkowo tlenek cynku i talk, które wykazują działanie higroskopijne. Z tego względu ta postać leku jest zalecana do stosowania w monoterapii lub terapii wspomagającej zmian skórnych z towarzyszącym wysiękiem i zlokalizowanych w okolicach wyprzeniowych. Syntetyczna tanina dostępna w postaci roztworu do kąpieli i okładów jest zalecana do kąpieli częściowych, kąpieli całego ciała, do przemywania i okładów.

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (LPI), spośród których obecnie zalecana jest jedynie hydroksyzyna, mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu

nerwowego, wywierając działanie przeciwświądowe i sedatywne, co jest korzystne w przypadku pacjentów z AZS, u których występują zaburzenia snu i trudności w zasypianiu. Działanie antyhistaminowe może przyspieszać naprawę uszkodzonej bariery naskórkowej [55, 56]. Geschwander i wsp. wykazali, że dodanie histaminy do kultur keratynocytów (*in vitro*) skutkuje znaczącym zmniejszeniem ekspresji keratyny 1/10, filagryny i lorikryny [55]. Preparaty drugiej generacji (LPII) są przydatne szczególnie u chorych na AZS, któremu towarzyszy zapalenie spojówek lub alergiczny nieżyt nosa [15]. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H1, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LPII przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LPII [57].

Bezpieczeństwo cetyryzyny i lewocetyryzyny zostało potwierdzone dwoma dużymi badaniami: ETAC i EPAAC, obejmującymi 18-miesięczny okres leczenia dzieci z AZS między 1. a 3. rokiem życia [57, 58]. Badanie ETAC (*Early Treatment of the Atopic Child*) było pierwszym badaniem prospektywnym oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cetyryzyny w populacji dziecięcej. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko i były częstsze w grupie otrzymującej placebo. Wykazano, że zastosowanie cetyryzyny u dzieci chorych na AZS w wieku od 1 roku do 2 lat przez 18 miesięcy zmniejszyło o połowę ryzyko wystąpienia u nich astmy [58]. Badanie EPAAC objęło grupę 510 dzieci z AZS między 12. a 24. miesiącem życia. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych poza infekcjami górnych dróg oddechowych, zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego czy zaostrzeniami chorób alergicznych. Nie było istotnych statystycznie różnic w liczbie tych objawów niepożądanych między grupą otrzymującą lewocetyryzynę i placebo [57].

Bilastyna i rupatadyna są nowymi LP, zarejestrowanymi jedynie do leczenia alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki. Rupatadynę można stosować od 6. roku życia, natomiast bilastynę od 12. roku życia (tab. 2.). Bilastyna charakteryzuje się średnią mocą wiązania z receptorem H1, natomiast dużą selektywnością [60]. Po wchłonięciu nie jest metabolizowana, wydalana jest z moczem. Nie ma wpływu na zaburzenia rytmu serca nawet przy jednoczesnej podaży ketokonazolu. Dawki terapeutyczne bilastyny nie wpływają na funkcje psychomotoryczne [60]. Dane dotyczące skuteczności działania przeciwświądowego LPI i LPII w AZS są ograniczone i nie

Tabela 2. Wiek, w którym dopuszczone jest stosowanie poszczególnych leków przeciwhistaminowych

Lek przeciwhistaminowy	Wiek
fenistil	2. miesiąc życia
hydroksyzyna	12. miesiąc życia
cetyryzyna	2. rok życia
lewocetyryzyna	2. rok życia
loratadyna	2. rok życia
desloratadyna	1. rok życia
feksofenadyna	12. rok życia
bilastyna	12. rok życia
rupatadyna	6. rok życia

ma wystarczających dowodów, aby powszechnie stosować te leki w leczeniu świądu w AZS [24].

Trzecia linia terapeutyczna: leczenie systemowe

U pacjentów z AZS, u których miejscowa terapia przeciwzapalna nie przynosi poprawy, należy rozważyć dołączenie cyklosporyny A (CsA), metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), kortykosteroidów systemowych (GKS) lub fototerapii [14, 15, 31, 54].

Cyklosporyna A jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych. U dzieci i młodzieży jej zastosowanie powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych randomizowanych badaniach kontrolnych (wskazania *off label*) [24, 60, 61]. Cyklosporyna A powoduje zmniejszenie stanu zapalnego, zmniejszenie powierzchni zmian chorobowych, zmniejszenie nasilenia świądu oraz poprawę jakości snu. Zalecana początkowa dawka leku wynosi 2,5–3,5 mg/kg m.c./dobę w dwóch dawkach podzielonych i nie powinna przekraczać 5 mg/kg m.c./dobę [61]. Po uzyskaniu poprawy wskazana jest redukcja dawki CsA o 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę co 2 tygodnie [62]. Korzystny efekt działania CsA polegający na zmniejszeniu świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już 2–6 tygodni od włączenia leczenia [60, 62].

Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zaprzestania leczenia, jednak ocenia się, że skóra pacjentów po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CsA [61, 62]. Lek można podawać w terapii ciągłej długoterminowej, jednakże zaleca się podawanie w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Wykazano, że CsA w dawkach 2,5–5,0 mg/kg m.c./dobę podawana w cyklach (czas trwania cyklu 12–16 tygodni) szybko dawała znaczącą poprawę lub ustąpienie zmian u 80–90% pacjentów [24].

Mimo niewątpliwej skuteczności CsA w leczeniu AZS, stosowanie tego leku niesie ryzyko poważnych działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych pojawiających się w trakcie terapii cofa się po odstawieniu leku. Aby im zapobiec lub zmniejszyć ryzyko wystąpienia, rekomendowane jest ściśle kontrolowanie leczenia. Chorzy przyjmujący CsA powinni być regularnie badani pod kątem ciśnienia tętniczego i parametrów nerkowych. Ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego wzrasta, gdy dawka leku przekracza 5 mg/kg m.c./dobę, przy

utrzymujących się podwyższonych wartościach kreatyniny, a także u osób starszych. Do trwałego uszkodzenia nerek (tubulopatia, waskulopatia) może dojść u osób przyjmujących CsA w sposób ciągły ponad 2 lata [62]. W krótkotrwałej i przerywanej terapii CsA dysfunkcja nerek jest zwykle przejściowa. U dzieci ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego jest mniejsze niż u dorosłych. Rzadziej występujące działania niepożądane w trakcie leczenia CsA obejmują objawy neurologiczne, takie jak bóle głowy, drgawki, parestezje, a także zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, infekcje, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie, hiperlipidemię, zaburzenia poziomu elektrolitów, zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry i rozrostów limfoproliferacyjnych. Oznaczanie stężenia CsA we krwi w trakcie terapii tym lekiem nie jest wymagane, gdyż w niewielkim stopniu koreluje ono ze skutecznością i toksycznością [63]. Pomimo braku dowodów klinicznych, zaleca się odstawienie CsA 2 tygodnie przed planowanym szczepieniem i jej ponowne włączenie 4–6 tygodni po szczepieniu [15].

Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane *off-label* u dorosłych pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. Nie ma wystarczającej liczby randomizowanych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo, prospektywnych, dotyczących stosowania AZA, MTX czy MMF u dzieci i młodzieży z AZS [15].

Metotreksat jest zalecany do leczenia ciężkich postaci AZS opornych na inne metody terapii. Podkreśla się, że jest on po CsA drugim co do częstości lekiem stosowanym w leczeniu ciężkich postaci AZS. W piśmiennictwie można znaleźć szereg doniesień na temat bezpieczeństwa i skuteczności MTX w AZS. Badania te dotyczą najczęściej osób dorosłych [64]. Istnieją też pojedyncze doniesienia na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MTX u dzieci [65]. Obecnie zaleca się MTX w leczeniu AZS u dorosłych w dawkach podobnych jak w leczeniu łuszczycy, tj. 10–20 mg/tydzień. Lek można stosować w jednej dawce raz w tygodniu, ale częściej podaje się go w trzech dawkach 2,5–7,5 mg co 12 godzin jeden raz w tygodniu [66]. Inni autorzy zalecają stosowanie MTX w dawce 7,5–25 mg/tydzień u osób dorosłych i 0,2–0,7 mg/kg m.c./tydzień u dzieci [63].

Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że ich częstość i nasilenie mają związek z wielkością dawki. Działania niepożądane zgłaszane były głównie po za-

stosowaniu dużych dawek MTX w chemioterapii. Wśród częściej występujących wymienia się hepatotoksyczność, supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. Ponadto często obserwuje się obniżoną odporność na zakażenia, leukopenię, jadłowstręt, zawroty i bóle głowy, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie jelit [67].

Azatiopryna jest stosowana ze wskazań pozarejestrowanych w leczeniu chorób skóry, w tym ciężkich postaci AZS opornych na inne metody terapii. Mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas dokładnie poznany. Badania *in vitro* sugerują, że ma ona supresyjny i toksyczny wpływ na komórki Langerhansa [68]. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednakże ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może się pojawić z opóźnieniem [69]. U niektórych chorych pełny efekt terapeutyczny osiągany jest nawet po 12 tygodniach i później.

Zaleca się stosowanie AZA w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę. Przed rozpoczęciem leczenia powinno się oznaczyć aktywność metylotransferazy tiopurynowej (*thiopurine methyltransferase* – TPMT) – enzymu biorącego udział w metabolizmie 6-merkaptopuryny, gdyż u osób z jego wrodzonym niedoborem może dochodzić do zwiększonej mielosupresji. Mutacje genu TPMT mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia AZA. Oznaczenie poziomu TPMT pozwala na dostosowanie indywidualnej dawki dla pacjenta i zmniejsza ryzyko uszkodzenia szpiku [70–73].

Ze względu na fakt, że AZS występuje często u dzieci, powstaje pytanie, czy AZA jest przydatna w leczeniu tej choroby u dzieci. Pojedynczy autorzy stosowali lek w ciężkich przypadkach AZS u dzieci i wykazali, że jest on skuteczny. Nie obserwowano toksycznego działania na szpik [74, 75].

Wykazano, że AZA nie tylko wpływa na poprawę stanu klinicznego, lecz także obniża poziom całkowitych IgE u dzieci i młodzieży z AZS [76].

Azatiopryna wykazuje szereg działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. Obserwuje się także zaburzenia naczyniowe (zapalenie naczyń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz zaburzenia ze strony wątroby. Dlatego w trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie transaminaz i morfologii krwi.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego w pierwszych 8 tygodniach leczenia kontrolę morfologii powinno się przeprowadzać raz na ty-

dzień. W późniejszym okresie częstość badań można zmniejszyć do jednego na miesiąc, a następnie na 3 miesiące. W przypadku obniżenia poziomu leukocytów lub płytek krwi poniżej normy, a także w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych dawkę leku należy zmniejszyć.

Podczas stosowania AZA pacjenci nie powinni być szczepieni szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Reakcja organizmu na szczepionki zawierające zabite drobnoustroje również może być osłabiona. Ze względu na działanie teratogenne AZA nie należy stosować w okresie ciąży. Nie należy też stosować leku w czasie karmienia piersią [69].

Glikokortykosteroidy systemowe (GKS) są dopuszczone do stosowania w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach zaostrzenia AZS, głównie u pacjentów dorosłych, przez okres jednego tygodnia [15].

W praktyce codziennej (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony pacjenta lub zaniechanie leczenia przez pacjenta po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego. W 10-letnich badaniach obserwacyjnych pacjentów z AZS w Holandii najmniej działań niepożądanych notowano podczas leczenia GKS (5%), MMF (22%) i CsA (24%). Więcej działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego, obserwowano po leczeniu AZA (38%) i MTX (41%). Z kolei brak efektywności leczenia oceniono na 15% w przypadku CsA i AZA, 20% GKS, 44% MMF i 65% MTX [77]. Pod kątem możliwości zastosowania w leczeniu AZS badano probiotyki. Uzasadnieniem stosowania probiotyków jest indukowanie przez zawarte w nich bakterie odpowiedzi immunologicznej typu TH1 zamiast TH2, co ma prowadzić do hamowania produkcji przeciwciał IgE. Niektóre doniesienia wykazują ograniczoną korzyść ze stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Wyniki te wymagają potwierdzenia [78].

Fototerapia

W AZS skuteczne są wszystkie typy fototerapii: naturalnym światłem, wąskozakresowym UVB (*narrow band-UVB* – NB-UVB, 311 nm), szerokozakresowym UVB (*broad band-UVB* – BB-UVB, 290–320 nm), UVA (320–400 nm), UVA z zastosowaniem psoralenów (5-metoksypsoralen, 8-metoksypsoralen – związki fotouczulające, które chory zażywa doustnie 1 lub 2 godziny przed naświetlaniem) doustnie lub miejscowo (PUVA), UVA i UVB (UVAB) oraz UVA1 (340–400 nm). Nie ma dowodów na przewagę jednej

metody nad inną ze względu na nieliczne badania porównawcze. Wiadomo tylko, że naturalne światło słoneczne jest najmniej efektywne. Najczęściej stosowaną metodą jest fototerapia UVB [63].

Protokoły terapeutyczne różnią się w zależności od regionu świata i lokalnych rekomendacji. W przypadku szerokiego spektrum UVB (BB-UVB) można stosować system dawkowania w zależności od fototypu skóry. Dawka inicjująca dla poszczególnych fototypów wynosi: I – 20 mJ/cm², II – 25 mJ/cm², III – 30 mJ/cm², IV – 40 mJ/cm², V – 50 mJ/cm², VI – 60 mJ/cm². Dawkę zwiększa się w fototypie I o 5 mJ/cm², II – o 10 mJ/cm², III – o 15 mJ/cm², IV – o 20 mJ/cm², V – o 25 mJ/cm², VI – o 30 mJ/cm², przy każdym naświetlaniu. Kolejne dawki winny być aplikowane 3–5 razy w tygodniu [63].

W zależności od minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED) dawka inicjująca BB-UVB powinna być równa 50% MED. W kolejnych 10 naświetlaniach dawka wzrasta o 25% w stosunku do dawki początkowej, w naświetlaniach 11–20 – o kolejne 10%, w kolejnych naświetlaniach dawka zależy od decyzji lekarza prowadzącego. Gdy pacjent opuści 1 tydzień naświetlań, można utrzymać ostatnią dawkę, gdy opuści 2 tygodnie naświetlań, wskazane jest zmniejszenie dawki o 50%, gdy opuści 3 tygodnie naświetlań, dawkę powinno się zmniejszyć o 75%, natomiast gdy opuści 4 tygodnie, naświetlania należy rozpocząć od początku.

W przypadku NB-UVB także można stosować system dawkowania w zależności od fototypu skóry. Dawka inicjująca w fototypie I wynosi 130 mJ/cm², w fototypie II – 220 mJ/cm², w fototypie III – 260 mJ/cm², w fototypie IV – 330 mJ/cm², w fototypie V – 350 mJ/cm², w fototypie VI – 400 mJ/cm². Przy każdym kolejnym naświetlaniu zwiększa się dawkę: w fototypie I o 15 mJ/cm² (maksymalna dawka 2000 mJ/cm²), w fototypie II – o 25 mJ/cm² (maksymalna dawka 2000 mJ/cm²), w fototypie III – o 40 mJ/cm² (maksymalna dawka 3000 mJ/cm²), w fototypie IV – o 45 mJ/cm² (maksymalna dawka 3000 mJ/cm²), w fototypie V – o 60 mJ/cm² (maksymalna dawka 5000 mJ/cm²), w fototypie VI – o 65 mJ/cm² (maksymalna dawka 3000 mJ/cm²). Kolejne dawki powinny być aplikowane 3–5 razy w tygodniu [63].

W zależności od MED dawka inicjująca jest podobna jak w BB-UVB, czyli 50% MED. Do 20. naświetlania dawka wzrasta o 10%, a w kolejnych naświetlaniach zależy od decyzji lekarza. Gdy pacjent opuści 1 tydzień naświetlań, można utrzymać ostatnią dawkę, gdy opuści 2 tygodnie naświetlań, wskazane jest zmniejszenie dawki o 25%, gdy opuści 3 tygodnie

naświetlań, dawkę powinno się zmniejszyć o 50%, natomiast gdy opuści 4 tygodnie, naświetlania należy rozpocząć od początku.

Po uzyskaniu ustąpienia ponad 95% zmian metodą NB-UVB stosuje się terapię podtrzymującą: przez 4 tygodnie w wysokości ostatniej dawki raz w tygodniu, następnie przez 4 tygodnie 1 dawka zmniejszona o 25% co 2 tygodnie, następnie raz na miesiąc 50% najwyższej dawki [63]. Fotochemoterapia PUVA również powinna być prowadzona w zależności od fototypu – dawka inicjująca w fototypie I wynosi 0,5 mJ/cm², w fototypie II – 1,0 mJ/cm², w fototypie III – 1,5 mJ/cm², w fototypie IV – 2,0 mJ/cm², w fototypie V – 2,0 mJ/cm², w fototypie VI – 3,0 mJ/cm². Przy każdym naświetlaniu zwiększa się dawkę: w fototypach I i II – o 0,5 mJ/cm² (maksymalna dawka 8 mJ/cm²), w fototypach III i IV – o 1,0 mJ/cm² (maksymalna dawka 12 mJ/cm²), w fototypach V i VI – o 1,5 mJ/cm² (maksymalna dawka 20 mJ/cm²) [63]. Naświetlanie może być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z emolientami i mGKS. Ze względu na ostrzeżenia producenta podczas fototerapii należy ostrożnie aplikować mIK. Uważa się, że działania niepożądane fototerapii występują rzadko. Ich częstość jest różna w zależności od metody. Do działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po naświetlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie posłoneczne skóry. Rzadziej występują raki skóry, czerniak (głównie w przebiegu PUVA), plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma (również w przebiegu PUVA). W związku z przyjmowaniem psoralenów pacjenci uskarżają się na nudności, wymioty, bóle głowy [63, 79, 80].

W przypadku stosowania fototerapii i fotochemoterapii u dzieci zaleca się NB-UVB jako terapię z wyboru u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie miejscowe [15, 24]. Opisano raki skóry u pacjentów, którzy jako dzieci byli leczeni metodą PUVA – z tego względu nie jest to metoda pierwszego wyboru w AZS [63].

Immunoterapia swoista

Alergenowa immunoterapia swoista (*specific allergen immunotherapy* – SIT) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SIT u pacjentów z AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z udokumentowanym uczuleniem na IgE-zależne alergeny powietrzno-pochodne [15, 81–83]. Na podstawie danych literatu-

rowych i doświadczeń własnych można stwierdzić, że SIT w AZS wykazuje dużą skuteczność kliniczną w leczeniu chorych z objawami uczulenia na alergeny powietrzno pochodne całoroczne i sezonowe, szczególnie u pacjentów uczulonych na jedną grupę alergenów [15, 84]. Najlepiej udokumentowane są efekty kliniczne uzyskiwane przy zastosowaniu SIT u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego i pyłki roślin [84, 85]. Nie ma przeciwwskazań do odczulania pacjentów z AZS i współistniejącymi innymi chorobami atopowymi, takimi jak alergiczny nieżyt nosa czy łagodna astma oskrzelowa [15, 83]. O skuteczności SIT decyduje prawidłowa kwalifikacja pacjentów, odpowiedni dobór składu szczepionki i właściwe jej prowadzenie. Skład szczepionek powinien być opracowany na podstawie wyników szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego oraz rzetelnej diagnostyki alergologicznej, opartej m.in. na skórnych testach płatkowych (STP) i oznaczeniu asIgE w surowicy. O powodzeniu SIT decyduje właściwy dobór składu szczepionek i kolejności ich podawania u chorych na AZS z alergią wieloważną. Przy planowaniu SIT u chorych na AZS diagnostyka alergiczna nie powinna się ograniczać do wykonania SPT, lecz powinna być uzupełniona oznaczeniami poziomu asIgE dla odpowiednich alergenów [84, 85]. Objawy niepożądane występują głównie w fazie indukcji SIT i mają charakter łagodny oraz przejściowy. Najczęściej pojawia się rumień i obrzęk skóry w miejscu podania szczepionki. Efekty ogólne są rzadsze i mają postać reakcji ogniskowych odległych od miejsca podania alergenu lub objawów ogólnych. Obserwuje się zaostrzenie nieżyty nosa lub astmy, wystąpienie świądu skóry i pokrzywki. Rzadziej zgłaszane są objawy nieswoiste, takie jak podwyższona temperatura, ból głowy, zawroty, osłabienie, męczliwość mięśni. W pojedynczych przypadkach może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk krtani, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Zazwyczaj objawy niepożądane SIT mają charakter łagodny, przemijający i dotyczą przede wszystkim skóry. Stosując SIT, musimy być jednak zawsze przygotowani na interwencję farmakologiczną i posiadać zabezpieczenie anestezjologiczne [85]. Alergenowa immunoterapia swoista powinna być prowadzona systematycznie przynajmniej przez 4–5 lat przez lekarza specjalistę, przy spełnionych warunkach bezpieczeństwa z uwzględnieniem możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych [84, 85].

Leczenie alternatywne

Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność nienasyconych kwasów tłuszczowych stosowanych

doustnie lub miejscowo, kąpeli w solankach czy krochmalu. Nie potwierdzono też zasadności stosowania ziół chińskich w leczeniu AZS. Brakuje dowodów na skuteczność leczenia AZS akupunkturą, homeopatią, aromaterapią [15].

Wydaje się, że suplementacja witaminą D lub E może być przydatna w leczeniu AZS, ale wymaga to dalszych kontrolowanych badań, zanim powstaną bezpośrednie rekomendacje [15].

Podsumowanie

W leczeniu AZS podstawową rolę odgrywają doświadczenie i ścisła współpraca z pacjentem i/lub jego rodzicami, edukacja, unikanie czynników zaostrzających chorobę, przywrócenie zaburzonych funkcji bariery skórnej, zmniejszenie świądu oraz eliminacja zmian zapalnych i zakażenia skóry. Pacjenci wymagają częstych konsultacji dermatologicznych, a w przypadku uogólnionych zmian erytrodermicznych – hospitalizacji.

Piśmiennictwo

- Schlapbach C, Simon D. Update on skin allergy. *Allergy* 2014; 69: 1571-1581.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T i wsp. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68: 498-506.
- Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC. Quality of life in pediatric dermatology. *Dermatol Clin* 2013; 31: 211-221.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-992.
- Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR i wsp. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 192-199.
- Eller E, Kjaer HF, Høst A i wsp. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 307-314.
- Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW i wsp. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 67-73.
- Bozek A, Jarzab J. Epidemiology of IgE-dependent allergic diseases in elderly patients in Poland. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 140-145.
- Silverberg JL, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1132-1138.
- Grize L, Gassner M, Wüthrich B i wsp. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006; 61: 556-562.
- Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1028-1035.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 99-106.

13. Kruszewski J. Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. W: Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Gliński W, Kruszewski J (red.). Medycyna Praktyczna, Warsaw 2012; 11-13.
14. Darsow U, Wollenberg A, Simon D i wsp. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-328.
15. Ring J, Alomar A, Bieber T i wsp. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-1060.
16. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160.
17. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA i wsp. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723-728.
18. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU i wsp. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-849.
19. Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A i wsp. Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1110-1112.
20. Schmitt M, Jiang YJ, Elias PM. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res* 2008; 49: 499-509.
21. De Belilovsky C, Roo-Rodriguez E, Baudouin C i wsp. Natural peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist cream demonstrates similar therapeutic response to topical steroids in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 359-365.
22. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 73-82.
23. Kircik LH. Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 25-31.
24. Ring J, Alomar A, Bieber T i wsp. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1176-1193.
25. ABC atopowego zapalenia skóry. Nowicki R (red.). Termedia, Poznan 2015.
26. Trzeciak M, Nowicki R. Terapia podstawowa atopowego zapalenia skóry. *Terapia* 2013; 21: 49-52.
27. Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 24-27.
28. Devillers AC, de Waard-van der Speck FB, Mulder PG i wsp. Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002; 204: 50-55.
29. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B i wsp. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert-panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1277-1286.
30. Braham SJ, Pugashetti R, Koo J i wsp. Occlusive therapy in atopic dermatitis: overview. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 62-72.
31. Akdis CA, Akdis M, Biber T i wsp. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy* 2006; 61: 969-987.
32. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC i wsp. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
33. Green C, Colquitt JL, Kirby J i wsp. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005; 152: 130-141.
34. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis. *Wiad Lek* 2005; 58: 607-615.
35. Luger T, de Raevé L, Gelmetti C i wsp. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758-766.
36. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A i wsp. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415-428.
37. Luger T, Boguniewicz M, Carr W. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 306-315.
38. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276-278.
39. Wollenberg A, Reiner F, Kroth J i wsp. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *JDDG* 2009; 7: 117-121.
40. Huang JT, Abrams M, Tlougan B i wsp. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: e808-818.
41. Alsterholm M, Flytström I, Bergbrant IM i wsp. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 52-57.
42. Thum D, Seidl HP, Hein R i wsp. Current resistance patterns of *Staphylococcus aureus* towards topical antibiotics and relevant antiseptics in patients with atopic dermatitis and impetigo. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 875-878.
43. Kircik LH. Efficacy and tolerability of retapamulin 1% ointment for the treatment of infected atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 858-860.
44. Leyden J, Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977; 96: 179-187.
45. Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1: 32-37.
46. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 273-279.
47. Ewing C, Ashcroft C, Gibbs A. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 1022-1029.
48. Hung SH, Lin YT, Chu CY i wsp. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 51-56.
49. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O i wsp. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512-517.

50. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D i wsp. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153-158.
51. Schnopp C, Ring J, Mempel M. The role of antibacterial therapy in atopic eczema. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 929-936.
52. Fölster-Holst R. Indication for tannin therapy in dermatology. *European Society for Pediatric Dermatology 8th Congress, Budapest 2005*; 31-32.
53. Fölster-Holst R, Latussek E. Synthetic tannins in dermatology – a therapeutic option and variety of pediatric dermatoses. *Ped Dermatol* 2007; 24: 296-301.
54. Heller M, Shin HT, Orlow SJ i wsp. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 127-132.
55. Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V i wsp. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy* 2013; 68: 37-47.
56. Schlapbach C, Simon D. Update on skin allergy. *Allergy* 2014; 69: 1571-1581.
57. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 535-542.
58. Simons FE. Prospective long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 433-440.
59. Dávila I, Sastre J, Mullol J i wsp. Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 Suppl. 3: 2-8.
60. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
61. Harper J, Ahmed I, Barclay G i wsp. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58.
62. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606-619.
63. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE i wsp. Guideline of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-349.
64. Schramm ME, Roekevisch E, Leeflang MMG i wsp. A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-359.
65. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D i wsp. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multi center experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 351-356.
66. Jenerowicz D, Silny W. Leczenie ogólne atopowego zapalenia skóry. W: *Atopowe zapalenie skóry*. Silny W (red.). Termedia, Poznan 2012; 260-270.
67. Summary of Product Characteristics. Harm. Methotrexate – Ebewe – tablets. 3.12.2007.
68. Liu HN, Wong CK. In vitro immunosuppressive effects of methotrexate and azathioprine on Langerhans cells. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 94-97.
69. Summary of Product Characteristics – Decision of the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products No. UR/ZD/0449/12.
70. Megitt SJ, Gray JC, Reynolds NI. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839-846.
71. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E i wsp. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-330.
72. Patel AN, Langan SM, Batchelor JM. A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012; 166: 701-704.
73. Roekevisch E, Spuls PI, Keuster D i wsp. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 429-438.
74. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-315.
75. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 29-35.
76. Hon KL, Ching GK, Leung TF i wsp. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 141-145.
77. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J i wsp. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Mar 9. doi: 10.1111/jdv.13064.
78. Kim SO, Ah YM, Yu YM i wsp. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-226.
79. Gottlieb AB. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S3-16.
80. Williams HC. Atopic dermatitis. *New Engl J Med* 2005; 352: 2314-2324.
81. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Kontrowersje w dziedzinie immunoterapii w chorobach skóry. *Alergia Astma Immunologia* 1998; 3: 14-15.
82. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14: 52-59.
83. Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Węgrzyn A. Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2011; 28: 389-395.
84. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis: Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 2006; 29: 171-183.
85. Silny W, Jenerowicz D. Immunoterapia swoista. W: *Atopowe zapalenie skóry*. Silny W (red.). Termedia, Poznan 2012; 271-278.

Adres do korespondencji:

prof. Roman Nowicki
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 58 349 25 90
faks: +48 58 349 25 86
e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl