

LECZENIE MIEJSCOWE I OGÓLNE AZS-ARTYKUŁ NAUKOWY

autor: Prof. dr hab. n.med. d. hc Roman Nowicki

Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki, dr n. med. Monika Sikorska
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego

Podstawowa terapia miejscowa

Podstawą pielęgnacji i leczenia AZS jest regularne, codzienne aplikowanie emolientów, czyli preparatów nawilżających przywracających prawidłową funkcję bariery naskórkowej. Emolienty należy nakładać na całą powierzchnię skóry przynajmniej 2-3 razy dziennie, zużywając minimum 250 g kremów lub maści w ciągu tygodnia.

Aby zapewnić jak najlepszą ochronę i regenerację bariery naskórkowej, preparaty nawilżające powinny zawierać ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe oraz humektanty, takie jak mocznik, glicerol i aminokwasy, które zmniejszają przesnaskórkową utratę wody (TEWL). Ceramidy wykazują właściwości przeciwzapalne porównywalne do średniej mocy mGKS, a likochalkon A redukuje miejscowy stan zapalny w stopniu podobnym do siły działania hydrokortyzonu.

Pamiętajmy, że nie wszystkie emolienty są bezpieczne u najmłodszych pacjentów. Jeśli preparat zawiera glikol propylenowy, białkowe alergeny czy hapteny, nie powinien być aplikowany dzieciom poniżej drugiego roku życia ze względu na ich niedojrzałą skórę.

Podczas każdej wizyty lekarskiej należy przypominać pacjentom i ich rodzicom o konieczności dbania o codzienne nawilżenie skóry odpowiednimi dla nich preparatami. Takie postępowanie nie tylko wydłuży okresy remisji choroby, lecz także przyspieszy leczenie istniejących zaostrzeń. Dużą korzyścią płynącą z takiego postępowania jest znaczne ograniczenie ilości aplikacji miejscowych leków przeciwzapalnych koniecznych do opanowania stanu zapalnego.

Kąpiele

Skóra chorych na AZS wymaga odpowiedniej pielęgnacji podczas codziennych kąpieli. Dodatek substancji o działaniu natłuszczająco-nawilżającym, lekko kwaśne pH wody i temperatura oscylująca około 27-30°C łagodzą świąd i zmniejszają suchość skóry. Preparaty do mycia nie powinny zawierać w swoim składzie siarczanów i detergentów, takich jak laurylosiarczan sodu, ze względu na ich charakter drażniący. Istotne jest również pH środków myjących, które nie powinno przekraczać 5,5.

Pomimo odpowiednich warunków kąpieli nie powinna ona trwać dłużej niż pięć minut. Dobrym nawykiem jest dodanie do wody pod koniec kąpieli parafiny lub oliwki z oliwek, aby uzyskać zmiękczenie naskórka i wzmocnienie lipidowej bariery naskórkowej. Innym zalecanym dodatkiem do kąpieli pacjentów z AZS jest sól z Morza Martwego redukująca miejscowy stan zapalny i suchość skóry oraz odbudowująca barierę naskórkową.

Poprzez dodanie do kąpieli pół szklanki podchlorynu sodu można uzyskać zmniejszenie nasilenia świądu, a antyseptyki, takie jak nadmanganian potasu, poprzez kontakt ze skórą pacjentów podczas kąpieli zmniejszają kolonizację skóry przez superantygen gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) zaostrzający miejscowe reakcje zapalne.

Istotne są także pewne wskazówki dotyczące postępowania po wyjściu z wanny lub spod prysznica. Skóra powinna być osuszana poprzez delikatne wycieranie ręcznikiem. Należy unikać gwałtownego i zbyt silnego pocierania skóry. Aby zminimalizować parowanie i wysychanie naskórka, skóra powinna zostać natłuszczona odpowiednim emolientem w ciągu trzech minut od zakończenia kąpieli.

Mokre opatrunki (wet wraps)

Metoda polegająca na bandażowaniu skóry pacjentów dwiema warstwami opatrunków okazała się bardzo skuteczna, szczególnie w leczeniu najcięższych stanów zapalnych. Warstwa wewnętrzna, mająca bezpośredni kontakt ze skórą, nasączona jest emolientem i/lub aktywną substancją leczniczą i nakładana po kąpieli. Idea opatrunków polega na pokryciu pierwszej warstwy suchymi bandażami, co wywołuje efekt chłodzący, a w konsekwencji redukcję świądu i stanu zapalnego. Istotną korzyścią mokrych opatrunków jest zwiększona absorpcja aplikowanych substancji przez skórę.

Glikokortykosteroidy miejscowe

Leczenie łagodnych i średnio ciężkich zaostrzeń AZS wymaga zastosowania miejscowych leków przeciwzapalnych. W zależności od lokalizacji i nasilenia zmian zapalnych wybieramy miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny.

Poza odpowiednią siłą działania (tab. 1) ważne jest również podłoże leku. Na zmiany o suchym charakterze należy zastosować mGKS w postaci maści zwiększające uwodnienie warstwy rogowej. Preparatyw postaci kremów słabiej przenikają przez skórę i są szczególnie preferowane w leczeniu aktywnego stanu zapalnego skóry z wysiękiem.

Najłżejszą formę stanowią lotiony przepisywane głównie na zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy. Większość mGKS przeznaczona jest do leczenia chorych, którzy ukończyli 12. rok życia. Wyjątek stanowią octan i maślan hydrokortyzonu dopuszczone do stosowania u niemowląt oraz furoinian mometazonu i propionian flutikazonu zarejestrowane dla dzieci od drugiego roku życia. Z powodu dużej skuteczności i niskiej ceny mGKS może dojść do ich nadużycia, a w konsekwencji do pogłębienia destrukcji bariery naskórkowej oraz rozwoju objawów niepożądanych, tzw. szkód posterydowych, takich jak rozszerzenia naczyń krwionośnych (teleangiektazje), atrofia skóry, rozstępy, nadkażenia bakteryjne, hipertrichoza, dyspigmentacja, zaostrzenie zmian skórnych po odstawieniu leku i zjawisko tachyfilaksji, czyli osłabienia działania mGKS.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się tzw. terapię naprzemienną, czyli stosowanie miejscowych preparatów sterydowych co drugi lub trzeci dzień, a w przerwach intensywne natłuszczanie skóry emolientami. Badania wykazały, że skuteczność mGKS jest identyczna zarówno przy jednorazowym, jak i dwukrotnym stosowaniu w ciągu dnia.

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus i pimekrolimus są lekami o właściwościach immunomodulujących, a ich niewątpliwą zaletą jest brak niepożądanych objawów typowych dla mGKS. Preparaty temogą więc być stosowane na twarz, szyję, dekol, pachy, pachwiny i fałdy skórne. Oba dostępne preparaty nieznacznie się różnią. Pimekrolimus (krem 1%) jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu w łagodnych postaciach AZS lub po wstępnym leczeniu mGKS w umiarkowanie silnych przypadkach zaostrzeń choroby zarówno u dzieci (> 2 r.ż.), jak i u dorosłych pacjentów.

Takrolimus w stężeniu niższym (maść 0,03%) także jest zalecany od drugiego roku życia, ale w przypadkach o średnim i ciężkim przebiegu AZS, natomiast w stężeniu 0,1% wskazany jest w leczeniu stanów zapalnych pacjentów, którzy ukończyli 16. rok życia.

Pimekrolimus jest lekiem pierwszego rzutu u dzieci w leczeniu zmian w przebiegu AZS zlokalizowanych w miejscach wrażliwych (twarz, szyja, pachy, pachwiny i fałdy skórne), ponieważ pozbawiony jest wpływu na fibroblasty skóry i w niewielkim stopniu wchłania się do krwioobiegu. Pimekrolimus, poprzez stymulację ekspresji peptydów przeciwdrobnoustrojowych (katelicyny, ludzkie α -defensyny 2 i 3), zmniejsza kolonizację skóry, zwłaszcza przez *Staphylococcus aureus*.

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są bezpieczną opcją terapeutyczną leczenia AZS. Szybka redukcja zmian zapalnych i świądu znacznie poprawia jakość życia pacjentów. W związku z dużą masą cząsteczkową, lipofilnością i rozległym powinowactwem do skóry zarówno takrolimus, jak i pimekrolimus w minimalnym stopniu przenikają do krążenia ogólnego i nie mają ogólnoustrojowych implikacji immunosupresyjnych. Liczne obserwacje nie wykazały zwiększonego rozwoju infekcji skóry w trakcie leczenia mlk. Nie potwierdzono również bezpośredniego związku mlk z rozwojem nowotworów. Omawianymi preparatami nie powinny być natomiast leczone osoby z upośledzoną odpornością.

Terapia proaktywna

Po uzyskaniu remisji zmian skórnych pewne korzyści przynosi prowadzenie terapii proaktywnej, która polega na długoterminowym stosowaniu leków miejscowych na wcześniej zmienione obszary skóry. W wyniku takiego postępowania dochodzi do redukcji subklinicznego stanu zapalnego, a w konsekwencji do zmniejszenia częstości i nasilenia zaostrzeń AZS. Koszt terapii proaktywnej jest niższy niż reaktywnej, a jakość życia chorych stosujących tę metodę leczenia ulega poprawie.

Leczenie ogólne

Fototerapia

Większość chorych na AZS obserwuje poprawę stanu miejscowego po ekspozycji zarówno na naturalne, jak i sztuczne promieniowanie UV. O korzystnym wpływie promieniowania UV na przebieg choroby świadczą liczne remisje w miesiącach letnich. W leczeniu wykorzystuje się szerokospektralne UVA + UBA (280-400 nm) i UVB (280-320 nm) lub wyselekcjonowane długości fal UVB (311-313 nm) i UVA1 (340-400 nm). W wyniku fototerapii dochodzi do normalizacji poziomów cytokin i komórek Langerhansaw naskórku, a także redukcji liczby *S. aureus*

kolonizujących skórę, co wspomaga leczenie zmian skórnych oraz ogranicza ryzyko zaostrzeń choroby. Do omawianego leczenia nie mogą przystąpić chorzy, którzy nie ukończyli 12. roku życia. W przypadku choroby nowotworowej, zakażeń ogniskowych czy chorób skóry przebiegających ze wzmożonym odczynem na promieniowanie nadfioletowe fototerapia jest przeciwwskazana.

Podczas wyboru rodzaju promieniolecznictwa warto kierować się znanymi przesłankami. Wąskopasmowa terapia UVB jest najskuteczniejsza w przewlekłej fazie choroby, ponieważ wpływa na zmiany lichenoidalne, zmniejsza świąd, a dodatkowo wiąże się z mniejszym ryzykiem wywołania rumienia skóry niż szerokospektralna terapia UVB.

Terapia UVA1 jest najwłaściwsza w przypadkach zmian wypryskowych o ciężkim przebiegu. Jednak najlepsze efekty obserwuje się, stosując metodę PUVA, czyli fotochemioterapię będącą połączeniem naświetlania promieniami UVA i środka fotouczulającego podawanego na godzinę lub dwie przed właściwym naświetlaniem. Natomiast ze względu na stosunkowo duże ryzyko rozwoju raków skóry czy fotostarzenia się skóry terapia ta nie jest leczeniem pierwszego rzutu. Bardzo skuteczne są terapie łączone, a w przypadku fototerapii szczególnie korzystne są w pierwszych tygodniach leczenia. Okresowe stosowanie mGKS oraz intensywne nawilżanie emolientami minimalizują ryzyko przejściowego pogorszenia się stanu miejscowego, czasem obserwowanego na początku leczenia z wykorzystaniem promieniowania UV.

Ogólne leczenie immunosupresyjne

Lekami, które mają zastosowanie w najcięższych postaciach AZS, są glikokortykosteroidy doustne, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, alitretynoina i leki biologiczne.

Chorzy z ciężką postacią AZS mogą przez krótki czas, potrzebny do wyprowadzenia pacjenta z ostrej fazy choroby, stosować ogólnie glikokortykosteroidy (GKS) w średnich dawkach. Krótki okres leczenia GKS zmniejsza ryzyko rozwoju objawów niepożądanych.

Dużą skuteczność, szczególnie w przypadkach AZS o przewlekłym i ciężkim przebiegu, obserwuje się podczas terapii cyklosporyną (CyA). Dobowa dawka początkowa CyA 2,5-3,5 mg/kg mc./dobę powinna być podzielona na dwie części. Maksymalnie ilość przyjmowanej CyA można zwiększyć do 5 mg/kg mc./dobę. Po uzyskaniu poprawy stanu miejscowego dawkę redukuje się średnio o 0,5-1,0 mg/kg mc./dobę co dwa tygodnie.

Opisywano progresję zmian skórnych i dolegliwości subiektywnych po upływie około ośmiu tygodni od zakończenia leczenia. Dawkę CyA oraz okres prowadzonej terapii należy uzależnić od tolerancji leku, a także od odpowiedzi klinicznej. Główną zaletą leczenia CyA są stosunkowo długie okresy remisji. Liczne badania kliniczne oceniające efekty terapii GKS i CyA nie wskazują jednoznacznie na przewagę żadnej metody leczenia. Chorzy, u których powyższe leczenie nie przyniosło oczekiwanych efektów, lub pacjenci, którzy mieli przeciwwskazania do tych terapii, mogą zastosować leki pozarejestrycyjne (off label).

Azatiopryna przyjmowana w dawce 1-3 mg/kg mc./dobę jest bardzo skuteczna w leczeniu ciężkich zaostrzeń AZS. Przed włączeniem leku należy określić aktywność metylotransferazy tiopurynowej (thiopurine methyltransferase – TPMT), ponieważ odpowiedni dobór dawkowania zmniejszy ryzyko toksycznego uszkodzenia szpiku. Lekiem o podobnej skuteczności jak azatiopryna jest mykofenolan mofetylu podawany w dawce nieprzekraczającej 2 g/dobę. W trakcie terapii może dojść do rozwoju leukopenii i trombocytopenii bądź wymiotów i biegunek nasilonych głównie w pierwszych tygodniach leczenia. Alternatywną terapią jest także podawanie metotreksatu (MTX); dawka tygodniowa 15 mg ma podobną skuteczność w leczeniu ciężkich postaci AZS jak azatiopryna.

Interferon gamma i alfa (IFN- γ , IFN- α) z uwagi na małą skuteczność nie są preferowane w leczeniu AZS. W szczególnej postaci AZS, przebiegającej z nasilonym wypryskiem rąk, który nie poddawał się leczeniu miejscowymi preparatami GKS, można z dużym prawdopodobieństwem powodzenia zastosować alitretynoinę. W wyniku terapii dochodzi do zmniejszenia stanu zapalnego zarówno skóry rąk, jak i obejmującego inne części ciała. Ze względu na właściwości teratogenne leku należy pamiętać o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentki w wieku rozrodczym.

Leki biologiczne

Nową grupą leków ingerujących w patomechanizm choroby, aktywując limfocyty, przeciwciała czy cytokiny, są leki biologiczne. Sugestie co do stosowania poszczególnych preparatów biologicznych są oparte na doniesieniach o skuteczności w leczeniu AZS, natomiast dotychczas nie opublikowano wyników badań randomizowanych z grupą kontrolną. Wśród proponowanych leków wyróżnia się alefacept, infliksymab i rituksymab. Natomiast dane co do skuteczności omalizumabu w terapii chorych na AZS są sprzeczne bądź niezadowalające.

Immunoterapia swoista

Pacjenci z IgE-zależną alergią powietrznopochodną mogą zastosować odczulani, czyli poddani immunoterapii swoistej. Sukces takiego leczenia zależy od odpowiednio dobrych składów szczepionek alergenowych oraz od regularnego podawania tych szczepionek.

Leczenie infekcji skóry

Chorzy na AZS są narażeni na rozwój miejscowych infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych, które bardzo często zaostrzają przebieg choroby, a ich skuteczne leczenie przynosi istotną poprawę stanu klinicznego pacjenta.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym miejscowych zakażeń jest *S. aureus* stwierdzany w 51-100% przypadków na pozornie niezmięnionej skórze osób chorych, a jeszcze częściej w zmianach skórnych w przebiegu AZS. Do czynników ułatwiających kolonizację skóry *S. aureus* należą podwyższone pH warstwy rogowej oraz obniżona ilość wolnych kwasów tłuszczowych i ceramidów w powierzchniowych warstwach naskórka.

W zależności od rozległości zmian skórnych i ogólnego stanu chorego zaleca się intensywne natłuszczanie emolientami, antybiotykoterapię miejscową lub ogólną, 3-procentowy roztwór fioletu gencjany i fototerapię. Faktem jest, że około 2-4 tygodnie po zakończeniu leczenia u wszystkich chorych na AZS dochodzi do ponownego skolonizowania skóry *S. aureus*, dlatego leczenie nosicielstwa tej bakterii u pacjentów z AZS wydaje się bezcelowe.

Przywrócenie prawidłowej funkcji ochronnej bariery naskórkowej poprzez intensywne nawilżanie i natłuszczanie odpowiednimi preparatami wydaje się najlepszym sposobem na ograniczenie kolonizacji skóry mikroorganizmami, w tym *S. aureus*. Podobny efekty uzyskuje się po opanowaniu miejscowego stanu zapalnego. Aby pacjent chętniej stosował się do zaleceń lekarskich, warto sięgać po preparaty łączone, np. kwas fusydowy i hydrokortyzon.

W przypadku zmian zlokalizowanych (liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych), którym nie towarzyszą objawy uogólnionego stanu zapalnego, skuteczna jest terapia miejscowa (mupirocyna, klindamycyna, bacytracyna, neomycyna, retapamulina). Wskazaniem do doustnej antybiotykoterapii jest rozsiany i rozległy charakter zmian skórnych o podłożu bakteryjnym oraz powiększenie węzłów chłonnych.

Rozwijające się często w skórze chorych na AZS powierzchowne grzybice są wywoływane przede wszystkim przez dermatofity (*Trichophyton rubrum*) i grzyby drożdżopodobne (*Malassezia* spp., *Candida* spp.). Grzyby *Malassezia* kolonizują warstwę rogową naskórka w różnych lokalizacjach, ze szczególną predylekcją do okolic łojotokowych. Leczenie infekcji grzybiczej wymaga niekiedy zastosowania terapii skojarzonej, to jest leku ogólnego (ittrakonazolu lub flukonazolu) łącznie z preparatem miejscowym (np. cyklopiroksolaminą).

W przypadkach zakażeń mieszanych najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się, stosując trzyskładnikowe (mGKS, lek przeciwgrzybiczy, antybiotyk) maści lub kremy, np. łączące hydrokortyzon, natamycynę i neomycynę bądź zawierające bardzo silny mGKS – betametazon – a poza tym klotrimazol i gantamycynę. Preparaty łączone ze słabym sterydem przeznaczone są głównie do leczenia nadkażeń w przebiegu AZS lokalizujących się w fałdach skóry, takich jak doły pachowe i pachwinowe, okolica podsutkowa czy okolice anogenitalne, w szczególności u dzieci.

W leczeniu wyprysku opryszczkowego (eczema herpeticum) należy zastosować doustny acyklowir w dawce 200 mg pięć razy dziennie, natomiast jeśli infekcji towarzyszą objawy ogólne pod postacią wysokiej gorączki i złego samopoczucia, lek należy podawać dożylnie.

Piśmiennictwo

1. Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of mois turizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 660-5.
2. Kao JS i wsp. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities, *J Invest Dermatol* 2003, 120, 456-64.
3. Proksch E i wsp. Bathing in magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin, *Int J Dermatol* 2005, 44, 151-7.
4. Huang JT i wsp. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity, *Pediatrics* 2009, 123, 808-14.
5. Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence, *Am J Clin Dermatol* 2011, 12, 15-24.
6. Luger T 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, 758-66.
7. Buchau AS i wsp. Pimecrolimus enhances TLR 2/6-induced expression of antimicrobial peptides

in keratinocytes, *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2646-54.

8. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies, *Clin Dermatol* 2010, 28, 52-6.

9. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept, *Allergy* 2009, 64, 276-8.

10. Patrizi A *i wsp.* The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis, *G Ital Dermatol Venereol* 2009, 144, 463-6.

11. Dotterud LK *i wsp.* The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls, *Int J Circumpolar Health* 2008, 67, 254-60.

12. Pugashetti R, Lim HW, Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fad limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat* 2010, 21, 326-30.

13. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema, *Health Technol Assess* 2000, 4, 1-191.

14. Harper JI *i wsp.* Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy, *Br J Dermatol* 2000, 142, 52-8.

15. Schmitt J *i wsp.* Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial, *Br J Dermatol* 2010, 162, 661-8.

16. Berth-Jones J *i wsp.* Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebocontrolled, crossover trial, *Br J Dermatol* 2002, 147, 324-30.

17. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 2006, 367, 839-46.

18. Schram ME *i wsp.* A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema, *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 353-9.

19. Grahovac M *i wsp.* Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin, *Br J Dermatol* 2010, 162, 217-8.

20. Heil PM *i wsp.* Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double-blind study, *J Dtsch Dermatol Ges* 2010, 8, 990-8.

21. Darso U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema, *Curr Allergy Asthma Rep* 2011, 11, 277-83.