



lek. Jagoda Stroynowska-Kosik

Oddział Dermatologii Dorosłych Międzyleskiego Szpitala
Specjalistycznego w Warszawie
Kierownik Oddziału: lek. Ewelina Biało-Wójcicka

Najnowsze wytyczne w zakresie postępowania terapeutycznego w AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest dermatozą zapalną, charakteryzującą się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, występowaniem nasilonego świądu, nadmierną suchością skóry, a także typową dla wieku pacjenta lokalizacją i morfologią zmian skórnych. Często współistnieje z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi, np: astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa lub alergią pokarmową^[1,2].

Uporczywe objawy i przewlekły charakter atopowego zapalenia skóry w istotny sposób obniżają jakość życia zarówno pacjentów, jak i ich rodzin. Niepokojący jest wzrost częstości występowania AZS, obserwowany w ciągu ostatnich trzech dekad, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. Szacuje się, że obecnie na AZS choruje do 20% dzieci i 2-8% osób dorosłych na całym świecie^[2]. W większości przypadków pierwsze objawy chorobowe pojawiają się we wczesnym dzieciństwie – w 60% w pierwszym roku życia, a w 90% do ukończenia 5. r.ż.^[4]. Ostatnie doniesienia zwracają jednak uwagę na coraz częstsze występowanie tzw. atopowego zapalenia skóry o późnym początku (ang. *adult-onset atopic dermatitis*) – w populacji europejskiej średnio u 25% dorosłych pacjentów choroba rozpoczęła się po 16. r.ż.^[5].

Patogeneza

Znajomość patogenezy AZS ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego i skutecznego leczenia oraz profilaktyki zarówno samego AZS, jak i prawdopodobnie innych chorób atopowych. Patogeneza atopowego zapalenia skóry jest złożona i wieloczynnikowa. Biorą w niej udział wzajemnie na siebie wpływające czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne^[1].

Przez wiele lat dominował pogląd, że zmiany skórne w AZS zależą od zaburzeń układu immunologicznego (tzw. teoria wewnętrzz pochodna – *inside*), polegających na nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na alergenów środowiskowe (powietrzno-pochodne i pokarmowe) i autoalergenów, przewadze odpowiedzi typu Th2 i rozwojem IgE-zależnej nadwrażliwości.

Wiele badań z ostatnich lat wskazywało na kluczową rolę w patogenezie AZS dysfunkcji bariery naskórkowej umożliwiającej penetrację alergenów i czynników drażniących z otoczenia (tzw. teoria zewnątrzpochodna – *outside*). Dowiedziono, że zaburzenia w funkcjonowaniu bariery naskórkowej związane są z nieprawidłową syntezą białek strukturalnych (głównie filagryny, której funkcją jest spajanie włókien keratynowych w warstwie rogowej naskórka), aktywacją proteaz degradujących połączenia między korneocytami i niską aktywnością ich inhibitorów, wzrostem pH naskórka, zaburzeniami metabolizmu lipidów w naskórku (obniżona zawartość cholesterolu, ceramidów, sfingolipidów i wolnych kwasów tłuszczowych) oraz niedoborem naturalnego czynnika nawilżającego (ang. *natural moisturizing factor*, NMF) prowadzącym do wzrostu przeznaskórkowej utraty wody (ang. *transepidermal water loss*, TEWL), a tym samym do tworzenia się szczelin pomiędzy korneocytami w wyniku ich odwodnienia i zmniejszenia objętości. Obecnie obie powyższe teorie łączy się, przyjmując że AZS jest samonapędzającym się procesem (tzw. zjawisko błędnego koła): uszkodzona bariera naskórkowa – przenikanie alergenów i czynników drażniących – reakcje immunologiczne – dalsze uszkodzenie bariery naskórkowej - ... (tzw. teoria *outside – inside – outside...*)^[6,7].

Terapia podstawowa

Podstawą postępowania terapeutycznego w atopowym zapaleniu skóry jest dążenie do przywrócenia prawidłowych funkcji bariery naskórkowej poprzez prawidłową pielęgnację naskórka i codzienną terapię emolientową, wspartą miejscowym leczeniem przeciwzapalnym^[1-3]. Równie ważna w procesie terapeutycznym jest identyfikacja i unikanie kontaktu z indywidualnymi dla danego pacjenta alergenami i czynnikami drażniącymi,

które prowokują nasilenie zmian skórnych w przebiegu AZS^[3].

Do najczęstszych czynników zaostrzających przebieg AZS zaliczamy: mechaniczne (szorstkie materiały, wełna), chemiczne (kwasy, wybielacze, rozpuszczalniki), biologiczne (alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, mikroorganizmy), psychiczne (stres), zanieczyszczenia powietrza oraz dym papierosowy^[2]. Szacunkowo u ok. 20-40% niemowląt i małych dzieci z AZS stwierdza się alergię pokarmową, głównie na: mleko krowie, jajka, orzeszki ziemne, soję. Zwykle ustępuje ona w miarę dojrzewania układu pokarmowego dziecka. U dzieci starszych, młodzieży i dorosłych rzadziej obserwuje się zaostrzenie zmian skórnych po spożyciu pokarmu. W tej grupie wiekowej może dochodzić do „alergicznego reakcji krzyżowej”, która wynika z jednoczesnego uczulenia na alergeny pyłków roślinnych i alergeny pokarmowe. U dzieci starszych i dorosłych AZS związane jest głównie z uczuleniem na alergeny zwierzęce i powietrzno-pochodne (sierść zwierząt, pleśń, pyłki roślin)^[1].

Terapia podstawowa AZS, jak wcześniej wspomniano, opiera się głównie na przywracaniu i naprawie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą całkowitej terapii emolientowej i właściwej pielęgnacji naskórka. Emolienty to preparaty do stosowania zewnętrznego, które dają efekt zmiękczenia, wygładzenia i nawilżenia skóry. Dzięki temu zmniejszają suchość naskórka, redukują świąd i stan zapalny oraz uzupełniają niedobory składników substancji międzykomórkowej naskórka, ograniczając tym samym przeznaskórkowe przenikanie alergenów i substancji drażniących^[8,9]. Emolienty rekomendowane są na każdym etapie leczenia AZS^[1-3,8]. Stosowane są w monoterapii AZS o niewielkim nasileniu, w leczeniu uzupełniającym umiarkowanych i ciężkich postaci AZS, a także w terapii podtrzymującej (terapia proaktywna). Ich regularne stosowanie zmniejsza zapotrze-

bowanie na miejscowe leki przeciwzapalne zarówno w leczeniu krótko- jak i długoterminowym, redukując tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tych leków^[2]. Wydłużają czas trwania remisji choroby i zapobiegają jej nawrotom^[8,9].

O właściwościach emolientów decyduje ich skład. Ze względu na różnice w składzie emolienty dzieli się na 3 generacje. Pierwszą generację emolientów stanowią substancje o właściwościach okluzyjnych, m.in.: wazelina, parafina, oleje mineralne. Substancje te nie wchłaniają się w skórę, tworząc cienką warstwę na powierzchni naskórka, która chroni go przed nadmierną utratą wody poprzez parowanie z jego głębszych warstw. Dzięki temu substancje okluzyjne znacząco zmniejszają przeznaskórkową utratę wody. Druga generacja emolientów dodatkowo zawiera humektanty, czyli substancje o właściwościach silnie higroskopijnych, dzięki którym wiążą wodę i zatrzymują ją w warstwie rogowej naskórka. Do humektantów należą np.: mocznik, glicerol, kwas hialuronowy i hydroksykwas. Emolienty trzeciej generacji zawierają substancje aktywne, takie jak: ceramidy, cholesterol oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6, które w sposób aktywny uczestniczą w naprawie bariery naskórkowej. Ich działanie polega na aktywacji swoistych receptorów jądrowych (PPAR) i w konsekwencji pobudzaniu syntezy endogennych lipidów naskórka oraz na aktywnym transporcie do cytoplazmy komórek warstw żywych naskórka, gdzie poddane są przemianom metabolicznym, a następnie wraz z endogennymi lipidami wbudowywane są w płaszcz lipidowy bariery naskórkowej^[1].

Coraz lepsze rozumienie patogenetycznej AZS oraz rozwój nowych technologii stosowanych w produkcji dermokosmetyków pozwalają na stałe udoskonalanie preparatów emolientowych. W ostatnich latach pozwoliło to na wyodrębnienie nowej grupy emolientów – tzw. emolientów plus^[2]. Ich skład

został wzbogacony o substancje naturalne, które poprawiają skuteczność terapeutyczną preparatów emolientowych.

Dodatek saponin, flawonoidów i ryboflawin pozyskiwanych z wyciągu z młodych pędów owsa *Rhealba* pomaga w istotny sposób zredukować świąd – główny objaw AZS. Substancje te korzystnie wpływają na przywracanie prawidłowych funkcji bariery naskórkowej. Wykazano, że zwiększają ekspresję filagryny, a także aktywują syntezę lipidów naskórka (ceramidy, cholesterol i kwasy tłuszczowe)^[10]. Wyciąg z młodych pędów owsa pobudza także naskórkowanie – stymuluje podziały komórkowe, aktywuje retrakcję fibroblastów na poziomie skóry i przyspiesza reorganizację macierzy^[11].

Działanie immunomodulujące wykazują także dodawane do emolientów lizaty niepatogenicznej Gram-ujemnej bakterii *Vitreoscilla filiformis*. Wykazano, że pobudzają one mitochondrialne przeciwutleniacze, głównie dysmutazę nadrodkową, w keratynocytach oraz zwiększają produkcję endogennych peptydów przeciwdrobnoustrojowych, takich jak np. β -defensyny^[12,13].

Z kolei i-modulia[®], będąca ekstraktem z lizatu bakterii *Aquaphilus dolomiae*, działa przeciwzapalnie poprzez nasilenie syntezy immunosupresyjnej IL-10 i przywracanie funkcji limfocytom T-regulacyjnym. Zaobserwowano również hamowanie ekspresji mediatorów stanu zapalnego, interleukiny (IL): IL-18, IL-4R, IL-8, białka chemoatrakcyjnego monocytów-3, białka zapalnego makrofagów-3a oraz chemokiny pochodzącej z makrofagów. I-modulia[®] ma także działanie przeciwświądowe, które zawdzięcza zdolności do hamowania receptorów PAR-2 w ludzkich keratynocytach HaCaT przez enzym trypsynowy warstwy rogowej oraz produkcję cytokin pomocniczych T helper (Th): Th1, Th2 i Th17 w limfocytach CD4+ stymulowanych gronkowcową enterotoksyną B. Ponadto, znacząco aktywuje również odporność wrodzoną za pośrednic-

twem aktywacji receptora *toll-like* TLR2, TLR4 i TLR5 (w rekombinowanych ludzkich komórkach zarodkowych nerki 293) oraz za pośrednictwem indukcji peptydów przeciwbakteryjnych (psoriazyny, ludzkiej β -defensyny-2 i katelicyny), głównie poprzez aktywację TLR5 (w prawidłowych keratynocytach ludzkich)^[15]. Dodatkowo wykazano, że i-modulia® hamuje reakcję zapalną na 2 poziomach: hamuje aktywację komórek Langerhansa chroniąc przed aktywacją fazy uczuleniowej i jej dalszym postępem oraz hamuje naskórkową migrację zapalnych komórek dendrytycznych chroniąc przed reakcją zapalną w przebiegu AZS^[16].

Poza tym wzbogacenie preparatu emolientowego w lizaty bakteryjne z *A. dolomiae* w korzystny sposób wpływa na zaburzony w przebiegu AZS mikrobiom skóry.

Udowodniono, że lizaty bakteryjne indukują produkcję peptydów przeciwbakteryjnych (np.: psoriazyny, ludzkiej β -defensyny-2 i katelicyny), głównie poprzez aktywację TLR5^[16]. Dzięki temu ograniczają kolonizację skóry chorych na AZS przez gronkowce *S. aureus*, które są ważnym źródłem superantygenów, mogących powodować zaostrzenia stanu zapalnego skóry, jak też warunkować przewlekłość procesu chorobowego^[17,18].

Dobór emolientów powinien opierać się na indywidualnych potrzebach danego pacjenta, zależnie od suchości naskórka, wieku pacjenta, czynników klimatycznych, dziennej aktywności chorego, obecności alergii kontaktowej oraz akceptowanych przez pacjenta właściwości kosmetycznych^[1]. Na rynku dostępnych jest wiele różnych preparatów emolientowych m.in.: w postaci emulsji, kremu, maści, olejku, pianki, płynu do kąpieli i żelu do mycia. Ponieważ działanie emolientów utrzymuje się do 6 godzin, powinny być one stosowane co najmniej 3 razy dziennie i po każdej kąpieli. Przyjmuje się, że dorośli powinni aplikować emolienty w ilości min. 250-500 g/tydzień, zaś dzieci ok. 150-200 g/tydzień^[2]. Terapia

emolientowa jest zazwyczaj dobrze tolerowana, co ma istotne znaczenie w przypadku leczenia niemowląt i małych dzieci. Ewentualne działania niepożądane wynikają raczej z obecności konserwantów, barwników, detergentów oraz kompozycji zapachowych^[1]. Aplikacja emolientów na aktywne zmiany jest niewskazana, ze względu na złą tolerancję. Dlatego też w sytuacji zaostrzenia AZS terapię powinno się zacząć od zastosowania miejscowych leków przeciwzapalnych, a następnie dołączyć emolienty^[2]. Nie zaleca się także stosowania u dzieci poniżej 2. r.ż. preparatów zawierających białkowe alergeny i hapteny, a także glikol propylenowy i mocznik, ponieważ w tej grupie wiekowej wykazują one działanie toksyczne i drażniące^[1,2].

Nieodpowiednia pielęgnacja skóry atopowej podczas mycia i kąpieli może nasilać jej suchość i powodować dodatkowe podrażnienia. Wskazane są krótkie kąpiele, trwające nie dłużej niż 5 minut, w wodzie o temperaturze 27-30° C. Skórę należy dokładnie i delikatnie oczyścić z alergenów, bakterii i innych czynników drażniących, a także z nadmiaru łuski i strupków, co poprawia skuteczność działania stosowanych później preparatów miejscowych. Nie należy stosować gąbek i ostrych myjek, ponieważ mogą być one siedliskiem bakterii. W celu usunięcia uwarstwionej łuski, zwłaszcza w przypadku nasilonej impetiginizacji, do kąpieli można dodać soli kąpielowych^[1,2]. Do mycia ciała zamiast mydeł, których zasadowe pH ma działanie drażniące na skórę, zaleca się stosowanie preparatów emolientowych lub syndentów, czyli łagodnych dla skóry, nieperfumowanych detergentów syntetycznych, które zapewniają fizjologiczne pH skóry^[19]. Kąpiele z użyciem emolientów mają korzystny wpływ na skórę pacjentów z AZS – nawilżają, natłuszczają, zmiękczają, a jednocześnie redukują stan zapalny i świąd skóry. Aby zwiększyć działanie przeciwswiądowe, można dodać do kąpieli pół szklanki

podchlorynu sodu. Wykazuje on również działanie antyseptyczne, dzięki czemu pozwala na redukcję miejscowego stosowania kortykosteroidów i antybiotyków. W trakcie ostatnich 2 minut kąpieli zalecane jest używanie olejków, które mają na celu uniknięcie odwodnienia naskórka. Po kąpieli skóra powinna zostać delikatnie osuszona, unikając silnego pocierania ręcznikiem. Następnie w ciągu 3-4 minut należy natłuścić skórę przy użyciu preparatu emolientowej, co zapobiega parowaniu i wysychaniu naskórka^[1-3].

Miejscowe leczenie przeciwzapalne

Wybór miejscowego leku przeciwzapalnego w atopowym zapaleniu skóry powinien być uzależniony od aktywności procesu chorobowego (okres zaostrzenia lub remisji) oraz lokalizacji zmian skórnych^[3].

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią terapię pierwszego rzutu w atopowym zapaleniu skóry^[2]. Wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne, a także zmniejszają kolonizację skóry przez *Staphylococcus aureus*.

Istotny jest dobór właściwego preparatu glikokortykosteroidowego do indywidualnych potrzeb pacjenta w zależności od lokalizacji i nasilenia zmian zapalnych. Wpływ na skuteczność leczenia ma siła działania danego glikokortykosteroidu, podłoże leku, sposób aplikacji, powierzchnia ciała, na którą jest aplikowany lek oraz wiek pacjenta i jego indywidualna wrażliwość na zastosowane leczenie.

W okresie zaostrzeń AZS zalecane są mGKS o średniej sile działania. W przypadku pacjentów pediatrycznych należy stosować preparaty o najsłabszej sile działania, co związane jest ze zwiększonym wchłanianiem leków przez dziecięcą skórę, wynikającą z odmienności w budowie skóry u dzieci, ich małą masą ciała i stosunkowo dużą powierzchnią ciała^[2]. Większość mGKS przeznaczona jest do leczenia chorych po 12. r.ż.

Wyjątek stanowią maślan i octan hydrokortyzonu dopuszczone do stosowania u niemowląt oraz furoinian mometazonu i propionian flutikazonu zarejestrowane dla dzieci od 2. r.ż.^[1]. Z kolei w terapii zmian suchych, hiperkeratotycznych z tendencją do lichenizacji, zalecane są mGKS w postaci maści. Podłoża maściowe zwiększają uwodnienie warstwy rogowej naskórka i penetrację mGKS w głąb skóry. W przypadku aktywnych zmian zapalnych z tendencją do wysięku preferowane są hydrofilne, słabiej penetrujące skórę kremy. Natomiast preparaty w postaci lotionów i roztworów działają powierzchniowo i wykorzystywane są głównie w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie owłosionej skóry głowy^[1-3]. Kolejną ważną kwestią w terapii atopowego zapalenia skóry mGKS jest ich prawidłowa aplikacja na skórę. Skóra na ok. 15-30 minut przed nałożeniem glikokortykosteroidu powinna zostać nawilżona przy użyciu preparatu emolientowego. Istotna jest również aplikacja właściwych ilości leku. Pomocna jest tutaj znajomość pojęcia jednostki opuszki palca (ang. *fingertip unit*, FTU) definiowanej jako ilość maści/kremu mieszczącej się w obrębie opuszki palca wskazującego (przestrzeń między stawem międzypaliczkowym dalszym a końcem palca), co odpowiada w przybliżeniu 0,5 g preparatu. Jedna jednostka FTU przeznaczona jest do pokrycia lekiem powierzchni ciała odpowiadającej dwóm dłońmi osoby dorosłej^[20].

Leczenie AZS miejscowymi glikokortykosteroidami można prowadzić w formie klasycznej terapii ciągłej, stosując lek codziennie – początkowo silny steroid, który w miarę poprawy powinien być zastępowany słabszym preparatem. Obecnie wiele mGKS ze względu na przedłużony czas działania można stosować tylko raz na dobę. Jednak z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, nie zaleca się częstszego stosowania preparatów o średniej i dużej sile działa-

nia^[2]. Do najczęstszych działań niepożądanych stosowania miejscowych glikokortykosteroidów należą: atrofia skóry, teleangiektazje, rozstępy, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okołoustne i trądzik posterydowy^[20]. W trakcie kuracji mGKS należy zatem uważnie monitorować wystąpienie ewentualnych skutków ubocznych^[2]. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia powyższych powikłań zalecana jest tzw. terapia przerywana. Polega ona na stosowaniu mGKS tylko 2-3 dni w tygodniu, na przemian z emolientami. Skuteczność takiego postępowania wynika z faktu, że tylko część nałożonego na skórę mGKS łączy się z odpowiednimi receptorami, reszta zaś pozostaje w przestrzeniach międzykomórkowych. Zaaplikowany później emolient wiąże zmagazynowany w ten sposób steroid i przenosi go do komórek. Dzięki terapii przerywanej możliwa jest zatem redukcja całkowitej dawki mGKS^[20]. Podczas terapii mGKS należy pamiętać także o tzw. efekcie odstawienia, polegającym na zaostrzeniu się zmian skórnych w wyniku nagłego przerwania terapii. Aby uniknąć szybkiego nawrotu choroby zaleca się stosować terapię przerywaną lub stopniowo zmniejszać moc preparatu i częstość jego aplikacji. Częstym problemem długotrwałej terapii mGKS jest także zjawisko tachyfilaksji, polegające na odwracalnym spadku wrażliwości na lek w wyniku czasowego wysycenia się receptorów glikokortykosteroidowych^[20]. Równie ważny problem stanowi coraz częstsze wśród pacjentów z AZS (i innymi zapalnymi dermatozami) zjawisko sterydofobii. Obawy i lęk w trakcie terapii mGKS dotyczą możliwości wystąpienia działań niepożądanych i stanowią częstą przyczynę nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich^[1-3].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk) są kolejną ważną grupą miejscowych leków przeciwzapalnych w terapii atopowego zapalenia skóry. Zaliczamy do nich takrolimus i pimekrolimus. Działają immunomodulująco, hamują aktywację limfocytów T i uwal-

nianie cytokin prozapalnych. Poza tym, długotrwałe stosowanie mlk zapobiega zaostrzeniom AZS, zmniejsza nasilenie choroby oraz regeneruje uszkodzoną barierę naskórkową^[1-3]. Stanowią alternatywę dla mGKS z uwagi na niższe ryzyko działań niepożądanych. W odróżnieniu od mGKS nie hamują syntezy kolagenu, nie powodują ścienienia naskórka i rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z dużą masą cząsteczkową, lipofilnością i rozległym powinowactwem do skóry mlk w minimalnym stopniu przenikają do krążenia ogólnego i nie mają ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego. Preparaty te mogą być więc być aplikowane w obrębie wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, dekolt, pachy, pachwiny, fałdy skórne i okolice intymne)^[21].

Pimekrolimus w postaci 1% kremu jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu w łagodnych postaciach AZS lub po wstępnym leczeniu mGKS w umiarkowanie silnych zaostrzeniach u dorosłych i dzieci powyżej 2. r.ż. Jest też preferowany w leczeniu zmian w obrębie twarzy, okolic wyprzeniowych i anogenitalnych, zwłaszcza u dzieci. Z kolei takrolimus zalecany jest w terapii zmian o średnim i ciężkim nasileniu. Występuje w postaci maści w dwóch stężeniach: 0,03% do leczenia dzieci od 2. r.ż i 0,1% dla osób dorosłych i młodzieży po 16. r.ż. Jego działanie w stosunku do pimekrolimusa jest szybsze i silniejsze, o mocy zbliżonej do mGKS o średniej sile działania. Poprawa kliniczna po jego zastosowaniu jest widoczna już w pierwszym tygodniu terapii^[1-3]. Warto wspomnieć, że mlk poprzez stymulację ekspresji peptydów przeciwdrobnoustrojowych (katelicyny i β -defensyn) poprawiają właściwości bakterioobójcze skóry atopowej, a tym samym zmniejszają kolonizację *S.aureus* i ograniczają rozwój powierzchniowych infekcji^[3].

W okresie zaostrzenia atopowego zapalenia skóry mlk stosuje się 2 razy dziennie, a potem, w celu utrzymania remisji, 2 razy

w tygodniu (terapia proaktywna). Preparaty emolientowe można stosować bezpośrednio po nałożeniu na skórę pimekrolimus, zaś podczas stosowania takrolimus powinno się zachować co najmniej 2 godziny odstępu^[3]. Miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie zaleca się aplikować na skórę objętą infekcją grzybiczą lub bakteryjną. Nie powinny być także stosowane u osób leczonych fototerapią, a w czasie leczenia mIK wskazane jest stosowanie fotoprotekcji^[2]. Podczas pierwszych aplikacji mIK mogą powodować przejściowe pieczenie skóry, świąd i/lub zaczerwienienie skóry. Dolegliwości te wynikają z wydzielaniem się substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z aferentnych włókien nerwowych oraz związanej z tym degranulacją komórek tucznych. Pojawiają się ok. 5 minut po aplikacji leku i trwają zwykle do godziny. Powyższe objawy rzadziej obserwuje się po zastosowaniu preparatów pimekrolimus^[2,3].

Korzystne działanie w miejscowej terapii przeciwzapalnej mają także mokre opatrunki (ang. *wet-wrap therapy*, WWT). Są one skuteczną, krótkoterminową i bezpieczną opcją terapeutyczną w przypadku ciężkiego AZS (SCORAD index > 50), gdy terapia miejscowa jest niewystarczająca, przed włączeniem leczenia ogólnego. Szczególnie polecane są pacjentom w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ostrymi, sączącymi się zmianami skórnymi. Metoda WWT polega na nałożeniu na skórę dwóch warstw opatrunków – bezpośrednio na skórę wilgotnych, nasączonych emolientem lub miejscowym glikokortykosteroidem (w odpowiednim rozcieńczeniu), na powierzchnię zaś suchych. Terapia trwa zwykle 3-14 dni i wymaga wsparcia ze strony personelu pielęgniarskiego oraz ścisłej kontroli lekarskiej. W przypadku zastosowania mGKS z uwagi na ryzyko supresji nadnerczy, wskazane jest poranne monitorowanie poziomu kortyzolu. Podkreśla się jednak spektakularnie dobry efekt działania mokrych opatrunków,

widoczny już po kilku dniach terapii^[1]. Mokre opatrunki ograniczają przeznaskórkową utratę wody (TEWL), nawilżają i zmiękczają skórę atopową, przywracając funkcje uszkodzonej bariery naskórkowej. Jednocześnie dzięki zastosowaniu okluzji zwiększają absorpcję leku, co pozwala na zmniejszenie zużycia mGKS. Poza tym, mokre opatrunki, oprócz tworzenia bariery mechanicznej, chroniącej zarówno przed czynnikami środowiska zewnętrznego, jak i przed drapaniem, wykazują działanie przeciwświądowe, co jest szczególnie przydatne w redukcji świądu w porze nocnej. W przypadku nadkażeń bakteryjnych nie należy stosować metody WWT ze względu na sprzyjający rozwój bakterii wpływ wilgotnego środowiska. Pomocna może się wówczas okazać specjalistyczna odzież pokryta srebrem, które wykazuje działanie bakteriobójcze^[3,22].

Terapia proaktywna

Obecnie złotym standardem postępowania leczniczego w AZS jest połączenie terapii reaktywnej, polegającej na leczeniu zaostrzeń choroby, z terapią proaktywną, której celem jest zapobieganie nawrotom i jak najdłuższe utrzymanie remisji choroby. Terapia proaktywna to długoterminowa, niskodawkowa, przerywana terapia miejscowymi lekami przeciwzapalnymi, stosowana po uzyskaniu remisji AZS^[2,23]. Zalecaną formą terapii proaktywnej jest aplikowanie takrolimus 2 razy w tygodniu przez okres do 12. miesięcy na skórę wcześniej objętą procesem chorobowym z jednoczesną codzienną terapią emolientową. W przypadkach nawracającego AZS można stosować pimekrolimus raz dziennie przez 7 dni w tygodniu lub rzadziej przez okres 3 miesięcy. Prowadzone w ten sposób leczenie znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, zwiększa przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, poprawia ich jakość życia, a także obniża koszty

związane z leczeniem. Terapia proaktywna z zastosowaniem mGKS, pomimo udowodnionej skuteczności, z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych, nie jest zalecana w leczeniu długoterminowym^[2].

Fototerapia

Fototerapia w AZS zaliczana jest do drugiej linii terapeutycznej, gdy standardowa terapia miejscowa nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Zalecana jest u pacjentów dorosłych z przewlekłym i uciążliwym świądem oraz nasiloną lichenizacją skóry. W leczeniu AZS skuteczne wydają się być wszystkie metody fototerapii. Promieniowanie UV ma działanie immunosupresyjne, immunomodulacyjne, przeciwzapalne, przeciwświądowe, antybakteryjne oraz przywracające prawidłowe funkcje bariery naskórkowej. Naświetlania wykonuje się 3-5 razy w tygodniu przez okres 6.-12. tygodni. Aktualnie rekomendowanymi metodami fototerapii w leczeniu AZS jest wąskopasmowa fototerapia UVB (NB-UVB, 311 nm) oraz średniodawkowa fototerapia UVA1 (340-400 nm). Skuteczność obu metod jest porównywalna. Z kolei nie preferuje się leczenia UVA z zastosowaniem doustnych lub miejscowych psolarenów (PUVA) ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry. PUVA-terapia stosowana może być jedynie w wybranych przypadkach, u pacjentów z nasilonym, uogólnionym, opornym na leczenie AZS^[2,3].

Leczenie ogólne

W ciężkich, niepoddających się leczeniu miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi przypadkach AZS wskazane jest wdrożenie leczenia ogólnego. Lekiem pierwszego rzutu w ciężkim AZS u dorosłych jest cyklosporyna A (CsA) – lek immunosupresyjny, należący do ogólnych inhibitorów kalcyneuryny^[1,24]. U dzieci i młodzieży jej zastosowanie (*off-label*) zale-

ca się tylko w wybranych, szczególnie ciężkich przypadkach. Działanie cyklosporyny A polega na redukcji stanu zapalnego i świądu. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii od dawki 2,5-3,5 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna: 5 mg/kg m.c./dobę) w dwóch dawkach podzielonych. Zwykle korzystny efekt działania cyklosporyny A obserwuje się po ok. 2.-6. tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po uzyskaniu poprawy wskazana jest redukcja dawki o 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę co 2 tygodnie^[1,3]. Nagłe odstawienie leku związane jest z ryzykiem szybkiego nawrotu zmian skórnych (tzw. zespół z odstawienia). CsA można stosować w terapii długoterminowej, jednak preferowana jest terapia przerywana w formie 3-miesięcznych cykli. Stosunkowo krótki czas leczenia wynika z obaw przed wystąpieniem niebezpiecznych działań niepożądanych leku, do których należy m.in.: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, objawy neurologiczne, infekcje, przerost dziąseł, hipertrychoza oraz nowotwory skóry. W razie konieczności terapia CsA może być kontynuowana u pacjentów z dobrą tolerancją leczenia do 2 lat. Należy jednak pamiętać o regularnym monitorowaniu pacjentów leczonych cyklosporyną pod kątem rozwoju ewentualnych działań niepożądanych. W sytuacji, gdy terapia cyklosporyną A okaże się nieskuteczna lub istnieją przeciwwskazania do jej włączenia, można zastosować *off-label* inne leki immunosupresyjne: metotreksat (w dawce 5-25 mg/tydz.), azatioprynę (w dawce 1-3 mg/kg m.c./dobę) lub mykofenolan mofetilu (w dawce 1-3 g/dobę). Korzystny efekt terapeutyczny mają też systemowe glikokortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon w dawce 0,2-0,5 mg/kg m.c./dobę). Ich zastosowanie powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, głównie w nagłym, niekontrolowanym zaostrzeniu, prowadzącym do erytrodermii. Czas ogólnej terapii GKS powinien być możliwie jak najkrótszy i nie powinien przekraczać 7 dni^[24].

Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność alitretinoiny w leczeniu nasilonych zmian wypryskowych na dłoniach. Alitretinoina należy do retinoidów i wykazuje działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne. Ze względu na właściwości teratogenne nie powinna być stosowana u pacjentów w wieku rozrodczym. Kolejnym nowym lekiem przeznaczonym dla pacjentów z ciężkim AZS, niereagującym na dotychczasowe metody leczenia, jest apremilast – inhibitor fosfodiesterazy 4^[24].

Obiecującą opcją terapeutyczną w ciężkich przypadkach AZS stanowią leki biologiczne. Większość z nich to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko określonym cytokinom specyficznym dla dominującej w AZS odpowiedzi Th2-zależnej^[3]. Dotychczas jedynym lekiem dopuszczonym do leczenia AZS jest dupilumab. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko podjednostce α wspólnej dla receptora IL-4 i IL-13. Dupilumab został zarejestrowany jako lek modyfikujący przebieg choroby w umiarkowanym i ciężkim AZS, gdy terapia miejscowa jest niewystarczająca, a pozostałe możliwości terapeutyczne nieskuteczne lub przeciwwskazane. W badaniach rejestracyjnych wykazano, że podawany podskórnym raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie w dawce 300 mg przez 16 tygodni powodował istotną redukcję zmian skórnych i towarzyszącego im świądu^[3,24]. Duże nadzieje związane są z mepolizumabem, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-5. Lek ten od kilku lat z powodzeniem wykorzystywany jest w terapii astmy oskrzelowej. Badania nad jego zastosowaniem u pacjentów z AZS wciąż jeszcze trwają^[24].

Podsumowanie

Leczenie atopowego zapalenia skóry opiera się na przywróceniu i naprawie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą całko-

witej terapii emolientowej i prawidłowej pielęgnacji skóry oraz zapobieganiu nawrotom choroby – zarówno przez unikanie czynników zaostrzających jej przebieg jak i przez stosowanie terapii proaktywnej. W przypadku zaostrzeń zaś należy skupić się na natychmiastowym leczeniu zmian zapalnych. Pierwszym wyborem są miejscowe preparaty przeciwzapalne. Dopiero w przypadku ich nieskuteczności wskazane jest zastosowanie leków systemowych. Pomocną opcję terapeutyczną w redukcji uciążliwego, przewlekłego świądu w przebiegu AZS stanowi fototerapia. Należy zaznaczyć, że na każdym etapie choroby zalecane jest codzienne stosowanie emolientów.

Piśmiennictwo:

1. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A., et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postępy Dermatol Alergol.* 2015; 32(4): 239-49.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
3. Nowicki R. Atopowe zapalenie skóry. *Poradni lekarza praktyka.* Warszawa: Medical Education, 2017.
4. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:99-106.
5. Silverberg J.I. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:28-33.
6. Cork M.J., Danby S.G., et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908.
7. Samochocki Z. Komentarz do artykułu: Elias M., Schmutz M. Nieprawidłowa bariera skórna w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Dermatologia po Dyplomie* 2010;1(3):20-30.

8. Welz-Kubiak K., Reich A. Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. *Forum Derm.* 2016;2;1:20-23.
9. Szepietowski J., Kaszuba A., Adamski Z. et al. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów. *Dermatol Klin.* 2011;13:209-214.
10. Wollenberg A. et al. Effects of protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 32(1);2018:1-15.
11. Czarnicka-Operacz M., Silny W. Efficacy and tolerability of Avoine Rhealba containing cream in treatment of children with atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology.* 20(1);2003: 22-29.
12. Gueniche A., Knaudt B. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J of Dermatol.* 159;2008:1357-1363.
13. Mahe YF, Perez MJ. et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191-196.
14. Narbutt J., Lesiak A. I-modulia® w badaniach klinicznych - zastosowanie emolientów u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Forum Derm* 2016;2;4: 139-143.
15. Przeciwzapalne i immunomodulujące działanie wyciągu z *Aquaphilus dolomiae* w modelach in vitro. Aries MF., Hernandez-Pigeon H., Vaissiere C., Delga H., Caruana A., Léveque M., Bourrain M., Ravard Helffer K., Chol B., Nguyen T., Bessou-Touya S., Castex-Rizzi N. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology.* 10 listopada 2016 r.; 9:421-434. eCollection 2016.
16. Wizualizacja odpowiedzi komórek dendrytycznych w atopowym zapaleniu skóry: profilaktyczne działanie emolientu. Mias C., Le Digabel J., Filiol J., Gontier E., Gravier E., Villaret A., Nocera T., Questel E., Rossi AB., Redoules D., Josse G. *Experimental Dermatology.*; kwiecień 2018 r.; 27(4):374-377. doi: 10.1111/exd.13470. Publikacja elektroniczna: 18 grudnia 2017 r.
17. Czarnicka-Operacz M, Silny W: Atopowe zapalenie skóry - aktualny stan wiedzy. *Postępy Dermatol i Alergol*, 2002, 3: 152-60.
18. Kotzin BL, Leung DYM, Kappler J, et al.: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol*, 1993, 54: 99-106.
19. Correa MCM., Nebus J. Management of Patients with Atopic Dermatitis: The Role of Emollient Therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;836931.
20. Kaszuba A., Pastuszka M. Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases - the recommended standards. *Forum Med Rodzin* 2009;3(5): 347-358.
21. Danhard-Pfeiffer S., Danhard D, Buchner M. et al. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone fuorate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5): 437-443.
22. Noreen HN., Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1): 123-139.
23. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept. *Allergy* 2009;64: 276-278.
24. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32: 850-878.