

Atopowe zapalenie skóry - pierwsza manifestacja kliniczna choroby alergicznej

*Lek. med. Małgorzata Wanat-Krzak, prof. dr hab. med. Ryszard Kurzawa
Klinika Alergologii i Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział w Rabce-Zdroju
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ryszard Kurzawa*

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jedną z najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego. U 45% dzieci chorych na AZS pierwsze objawy pojawiają się przed 6 miesiącem życia, u 60% przed ukończeniem 1 roku życia, a u 90% przed ukończeniem 5 roku życia. Obecnie częstość występowania AZS w populacji dziecięcej w Stanach Zjednoczonych ocenia się na 17,2%, w Europie na 15,6% i około 24% w Japonii, podczas gdy badania wykonywane przed 1960 rokiem wykazywały 3% częstość występowania tego schorzenia. Atopowe zapalenie skóry częściej występuje u dzieci ze środowiska miejskiego, pochodzących z rodzin małodietnych i dobrze sytuowanych materialnie, co sugeruje, że narażenie na zanieczyszczenia środowiska, brak ekspozycji na infekcje i kontaktu z alergenami w okresie wczesnego dzieciństwa może odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu alergicznego stanu zapalnego.

Atopowe zapalenie skóry jest najczęściej pierwszą manifestacją kliniczną choroby alergicznej. Historia naturalna chorób alergicznych przebiega bardzo często w postaci marszu alergicznego, który charakteryzuje się następowaniem po sobie i progresją objawów choroby alergicznej. Niektóre z tych objawów są bardziej nasilone, inne przebiegają łagodnie.

Zwykle objawy atopowego zapalenia skóry wyprzedzają pojawienie się objawów astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, co sugeruje, że AZS jest początkiem rozwijającej się choroby alergicznej (3,42). Wiele długoletnich badań wskazuje na przebieg choroby alergicznej w postaci marszu alergicznego, który rozpoczyna się od AZS, a następnie przechodzi w astmę oskrzelową i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. W badaniu Rodes i wsp. (34,35), w którym 22-letniej obserwacji poddano 100 dzieci z AZS stwierdzono pod koniec badania występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u 15% z badanych dzieci i astmy oskrzelowej u 40% (odpowiednio 3% i 5% na początku badania). Częstość występowania AZS zmniejszyła się z 20% na początku do 5% pod koniec badania. Gustaffson i wsp. (15) poddał 8-letniej obserwacji 94 dzieci z AZS. Po tym okresie u 45% z nich stwierdzono występowanie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a u 43% - astmy oskrzelowej. Do rozwoju tych chorób nie doszło tylko u dzieci z najłagodniejszymi postaciami AZS, dlatego wysunięto wniosek, że stopień nasilenia AZS stanowi ryzyko następnego rozwoju astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. U 70% chorych z ciężką postacią AZS doszło do rozwoju astmy oskrzelowej w porównaniu z 30% chorych z łagodną postacią AZS i 8% populacji ogólnej. W innym badaniu Burrows i wsp. (4) stwierdzili, że ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej u dzieci z AZS koreluje z wysokim poziomem całkowitego IgE.

Podstawową komórką w rozwoju stanu zapalnego w drogach oddechowych są limfocyty T. Jeżeli niezmienniona skóra ekspozowana jest na alergeny roztoczy kurzu domowego, to indukowana jest zarówno odpowiedź limfocytów Th1 produkujących IL-2 i IFN γ , jak i

limfocytów Th2 produkujących IL-4. Jeżeli na alergeny roztocza kurzu domowego ekspozycja jest skóra ze zniszczoną barierą naskórkową, to odpowiedź limfocytów Th1 i wydzielanych przez nie IL-2 oraz IFN γ jest zmniejszona, natomiast zwiększa się odpowiedź limfocytów Th2 i produkowanej przez nie IL-4, a także wzrasta stężenie IgE i IgG1. Nacieki eozynofilowe w skórze jest w tych przypadkach również bardziej nasilony. Obserwacje te sugerują, że wnikanie alergenów powietrzno pochodnych przez uszkodzoną barierę naskórkową silnie indukuje immunologiczną odpowiedź limfocytów Th2. Choć proces zapalny w AZS ograniczony jest do skóry, to produkowane w jego przebiegu limfocyty Th2, IgE i granulocyty kwasochłonne wędrują po całym organizmie i mogą wpływać na reaktywność dróg oddechowych (26). Wydaje się zatem, że pierwszym krokiem w przebiegu marszu alergicznego jest przezskórna alergizacja, która indukuje powstawanie limfocytów Th2 w skórze. Prezentacja alergenów wziewnych limfocytom T przez komórki dendrytyczne, w środowisku bogatym w cytokiny produkowane przez Th2, prowadzi do rozwoju reakcji alergicznej w drogach oddechowych (26).

Powoduje to aktywację eozynofili, wzmożenie produkcji IgE, proliferację komórek tucznych, aktywację komórek nabłonka, wzmożone wydzielanie wydzieliny i przerostu mięśniówki gładkiej - zjawiska obserwowanych w astmie oskrzelowej (18).

Określenie przebiegu AZS u indywidualnego chorego nie jest możliwe. Prowadzone badania wykazały, że u około 40-60% dzieci w okresie dojrzewania dochodzi do całkowitego ustąpienia zmian skórnych. U chorych, u których choroba nie ustąpiła, z wiekiem obserwowano znaczne złagodzenie choroby. Badania dotyczące roli alergenów roztoczy kurzu domowego jako czynnika rokowniczego w AZS (31) wykazały, że u chorych z cięższym przebiegiem AZS, u których współistnieje uczulenie na alergeny roztoczy kurzu domowego stwierdzone w punktowych (SPT) i płatkowych (APT) testach skórnych oraz u pacjentów silnie narażonych na te alergeny w środowisku domowym, ryzyko dłuższego utrzymywania się zmian skórnych jest większe, a także istnieje zwiększone ryzyko rozwoju alergicznych chorób układu oddechowego.

Podział i fazy AZS

Atopowe zapalenie skóry charakteryzują się dużą różnorodnością obrazów klinicznych, dlatego istniało wiele różnych nazw tej choroby. Dopiero w latach 80. zostały podjęte próby opracowania kryteriów rozpoznawczych, które po wprowadzeniu stosowane są do dnia obecnego. Znane są one, od nazwisk głównych autorów, jako **kryteria Hanifina i Rajki** (17). Jednocześnie wprowadzono nowy termin atopowe zapalenie skóry (**AZS**), który obejmował wszystkie wcześniej wyróżniane jednostki chorobowe spełniające te kryteria rozpoznawcze. W późniejszym okresie pojawiły się prace krytykujące lub uzupełniające te kryteria rozpoznawcze. Opracowane zostały między innymi **kryteria Zjednoczonego Królestwa**, w których dodatkowo do objawów głównych zalicza się suchość skóry i wczesny początek powstawania zmian skórnych. Jednakże nadal podstawą do rozpoznania AZS są kryteria Hanifina i Rajki. Wiadomo jednakże, że u niektórych zmiany skórne odpowiadają kryteriom Hanifina i Rajki, jednak mechanizm ich powstawania jest odmienny niż w AZS.

Dlatego, zgodnie z najnowszą wiedzą o mechanizmach inicjujących i pośredniczących w powstawaniu reakcji alergicznych, w 2001 roku Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej zaproponowała stosowanie nowego nazewnictwa dla chorób alergicznych, a wśród nich także dla AZS. Zaproponowano, aby atopowe zapalenie skóry określić jako **zespół atopowego zapalenia skóry - ZAZS**.

ZAZS obejmowałyby 3 odmiany AZS:

- **ZAZS alergiczny**, przypadki związane z IgE
- **ZAZS alergiczny** przypadki niezwiązane z IgE (związane z limfocytami T)
- **ZAZS niealergiczny** określany do tej pory jako wewnątrzpochodne atopowe zapalenie skóry (23,37)

Podział AZS zaproponowany przez EAACI obrazuje tabela 1.

Tabela 1. Podział AZS zaproponowany przez EAACI		
Zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry (ZAZS)		
Alergiczny ZAZS		Niealergiczny ZAZS
Niezwiązany z IgE	Związany z IgE	

Atopowe zapalenie skóry rozpoznawane jest na podstawie występowania objawów klinicznych. Aby **postawić rozpoznanie** należy u chorego **stwierdzić** występowanie **przynajmniej 3 z 4 głównych objawów wg Hanifina i Rajki**, do których należą:

- charakterystyczna morfologia i lokalizacja zmian
- świąd
- przewlekły i nawrotowy przebieg
- osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy

Ważne jest również stwierdzenie występowania co najmniej 3 z licznych objawów mniejszych (tabela 2).

Tabela 2. Kryteria większe i mniejsze atopowego zapalenia skóry wg Hanifina i Rajki		
Główne objawy atopowego zapalenia skóry	Objawy mniejsze atopowego zapalenia skóry	
<ul style="list-style-type: none"> • świąd • przewlekły i nawrotowy przebieg • charakterystyczna morfologia zmian i ich lokalizacja • osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy 	<ul style="list-style-type: none"> • suchość skóry • rybia łuska • natychmiastowe reakcje skórne • podwyższony poziom IgE • wczesny wiek wystąpienia zmian • skłonność do nawrotowych zakażeń skóry • nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp • wyprysk sutków • zapalenie czerwieni warg 	<ul style="list-style-type: none"> • stożek rogówki • zaćma • zacienienie wokół oczu • łupież biały • fałd szyjny • świąd po spoceniu • nietolerancja pokarmów • nietolerancja wełny • zaostrzenie po zdenerwowaniu • biały dermatografizm

- nawrotowe zapalenia spojówek
- fałd Dennie-Morgana

- rumień twarzy
- akcentacja mieszków włosowych

Objawy mniejsze AZS, oprócz znaczenia wspomagającego w postawieniu rozpoznania, mają także znaczenie prognostyczne w odniesieniu do przebiegu i ciężkości choroby.

W badaniach laboratoryjnych u wielu chorych można stwierdzić podwyższoną liczbę eozynofili we krwi obwodowej, której wielkość koreluje z nasileniem stanu zapalnego. Podwyższone jest również stężenie całkowite IgE w surowicy krwi - chociaż u około 20% chorych poziomy IgE całkowitego mogą być prawidłowe. Dodatkowo testy punktowe lub obecność swoistych IgE nie zawsze świadczy o rzeczywistym wpływie tych alergenów na stan skóry. W przypadku alergii pokarmowej ważny jest wywiad i test obciążenia doustnego. W przypadkach wątpliwych można pobrać wycinek ze zmian skórnych i wykonać badanie histopatologiczne.

Zmiany skórne mają charakter wypryskowy ze znaczną tendencją do lichenizacji. W różnych okresach wiekowych u tego samego pacjenta zmiany skórne mają odmienną lokalizację, a nawet inny obraz kliniczny (13,22,24,44). W związku z tym **w przebiegu atopowego zapalenia skóry można wyróżnić trzy fazy:**

- **I faza** - Wyprysk atopowy okresu niemowlęcego - do 2 roku życia
- **II faza** - Wyprysk atopowy późnego dzieciństwa - do około 12 roku życia
- **III faza** - Wyprysk atopowy okresu młodzieńczego i osób dorosłych

Nie każdy pacjent przechodzi przez wszystkie fazy rozwoju choroby. Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, ale pierwsze objawy choroby mogą pojawić się w każdym wieku. Również w każdym wieku mogą wystąpić, utrzymujące się niejednokrotnie przez całe życie, okresy remisji. Objawem, który występuje we wszystkich postaciach atopowego zapalenia skóry, jest bardzo silny świąd.

Wyprysk atopowy wczesnego dzieciństwa częściej dotyczy chłopców. Rozpoczyna się zwykle w 2-3 miesiącu życia. Cechuje go występowanie ostrego stanu zapalnego i obecność zmian grudkowo-wysiękowych zlokalizowanych na podłożu rumieniowym. Zmiany są obficie śączące, łatwo ulegają wtórnemu zakażeniu, przekształcają się w nadżerki, a następnie strupy. Pierwsze zmiany pojawiają się na twarzy, skóra jest wtedy zaczerwieniona, napięta, łuszcząca, policzki dziecka wyglądają jakby polakierowane. Środkowa część twarzy, nos, usta i broda zazwyczaj nie są zmienione. Zmiany występują także na owłosionej skórze głowy i niejednokrotnie niesłusznie interpretowane są jako łojotokowe zapalenie skóry. AZS może również współistnieć z łojotokowym zapaleniem skóry. Wtedy zwykle w miarę ustępowania zmian łojotokowych obraz jest coraz bardziej charakterystyczny dla AZS. W przypadku atopowego zapalenia skóry brak jest występowania charakterystycznych dla łojotokowego zapalenia skóry tłustych strupów, zmiany są suche i złuszcza się, włosy są cienkie, matowe, łamliwe i przerzedzone. Często zmiany lokalizują się u nasady płatków usznych, uszy wyglądają wtedy jakby były naderwane. W postaciach ciężkich zmiany występują również w innych okolicach ciała; rozlane ogniska pojawiają się na tułowiu oraz na kończynach głównie po stronie wyprostnej. U dzieci około 1 r.ż. mogą dodatkowo na tułowiu występować zmiany dobrze odgraniczone od otoczenia o charakterze "pieniążkowym". Są one zwykle bardziej

oporne na leczenie. W okresie tym przeważnie nie stwierdza się zmian skórnych w okolicy pieluszkowej, co prawdopodobnie związane jest ze zwiększoną wilgotnością tej okolicy, ochroną przed czynnikami zewnętrznymi przez pieluszkę, a także brakiem możliwości drapania się w tej okolicy. Często również w okresie ząbkowania, czy wprowadzania pokarmów stałych można obserwować występowanie zaostrzeń zmian skórnych zlokalizowanych na twarzy, co związane jest z kontaktem z czynnikami drażniącymi, takimi jak ślina i pokarmy. Zmiany skórne u około 50% dzieci mają tendencję do ustępowania w drugim roku życia. W tym samym okresie mogą pojawiać się objawy ze strony układu oddechowego (zespół astma-prurigo). Zmianom skórным często towarzyszą nadpobudliwość, agresja, czasem nadmierna senność, szkodliwie wpływające na kształtowanie się zachowań dziecka i jego osobowości.

Wyprysk atopowy późnego dzieciństwa stanowi zwykle kontynuację zmian wczesnodziecięcych, ale mogą to być również zmiany pojawiające się po raz pierwszy. Zmiany pojawiające się po raz pierwszy zwykle występują koło 4. roku życia. Mają one głównie charakter rumieniowo-grudkowy z wybitną suchością skóry. Na skórze widoczne są pokryte strupami linijnie ułożone przeczosy i występuje znaczna lichenizacja. Zmiany lokalizują się głównie na powierzchniach zgięciowych dużych stawów (kolanowych, łokciowych, nadgarstków), na skórze karku, grzbietach dłoni i stóp, ale mogą również obejmować całą powierzchnię skóry. U niektórych pacjentów może występować "odwrócona postać AZS", w której zmiany skórne lokalizują się głównie po stronie wyprostnej. Jeżeli występują zmiany na twarzy, to lokalizują się one głównie w okolicach wokół oczu i wokół ust. Zmianom skórным towarzyszy niekiedy bardzo nasilony świąd skóry, prowadzący do zaburzeń snu. Zaostrzeniom może towarzyszyć znaczne powiększenie węzłów chłonnych. Zmiany te mogą ustępować około 10-12 roku życia lub przechodzić w następną fazę, którą jest wyprysk atopowy okresu młodzieńczego i osób dorosłych.

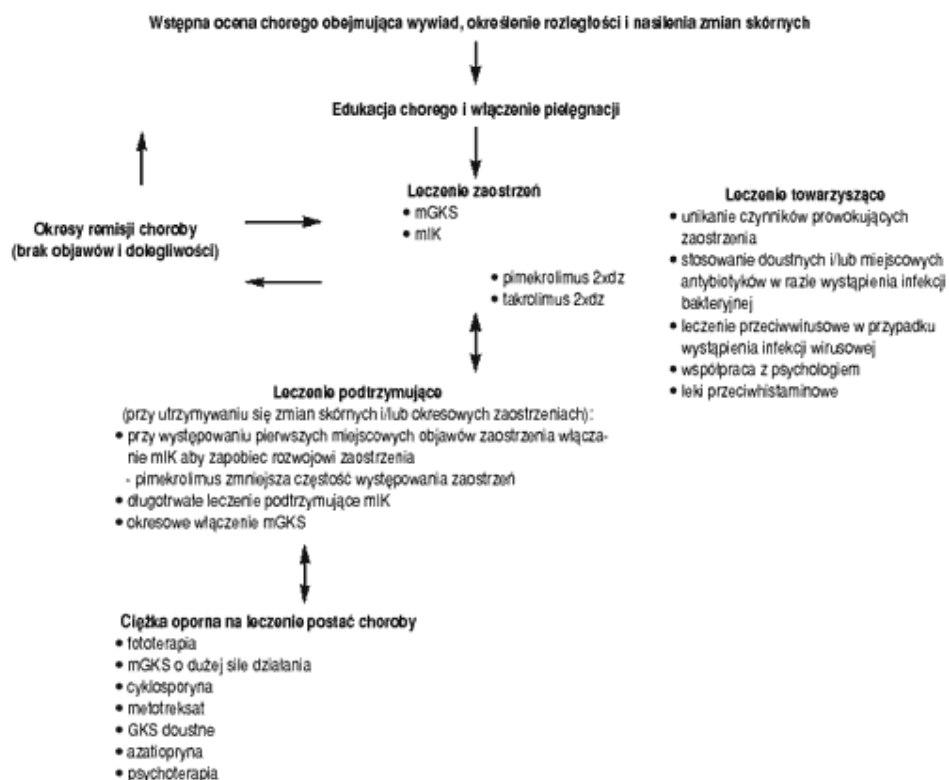
Wyprysk atopowy okresu młodzieńczego i osób dorosłych pojawia się zwykle w okresie dojrzewania i rzadko zmiany utrzymują się do wieku dorosłego. W okresie tym zmiany umiejscowione są symetrycznie. W typowym obrazie zajęta jest twarz (czoło, okolica oczodołów i ust) i górna część ciała, obręcz kończyny dolnej oraz grzbiet dłoni. Zmiany te mają charakter nacieków zapalnych ze znaczną lichenizacją. Głównym objawem tego okresu jest uporczywy świąd w związku z czym na zmienionej chorobowo skórze występują liczne przeczosy i nadżerki pokryte nieraz krwistymi strupami. Świąd ma charakter stały lub napadowy, jego nasilenie w nocy często powoduje bezsenność, wyczerpanie i rozdrażnienie.

U chorych na atopowe zapalenie skóry na skutek częstego drapania się płytki paznokciowe są błyszczące, sprawiają wrażenie polakierowanych. W przypadku rozległych zmian i nasilonego świądu może wystąpić odczynowe powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Węzły chłonne są wówczas twarde i niebolesne. W najcięższych przypadkach może dojść do zajęcia skóry całego ciała o charakterze erytrodermii.

Niezależnie od fazy AZS możemy obserwować występowanie przebarwień lub odbarwień pozapalnych, zwłaszcza u dzieci z ciemniejszą karnacją. Zmiany te są przejściowe i jeżeli stan zapalny skóry jest kontrolowany, zwykle repigmentacja występuje po około 6 miesiącach. Ekspozycja na światło słoneczne nasila różnicę pomiędzy zdrową skórą a miejscami odbarwionymi.

Leczenie atopowego zapalenia skóry

W roku 2003 opublikowane zostały zalecenia dotyczące postępowania z chorymi na AZS opracowane w oparciu o wytyczne pochodzące z *International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II)* (21). W zaleceniach tych oprócz dotychczasowych metod leczenia AZS uwzględniono również stosowanie miejscowego leczenia immunomodulacyjnego (rycina 1).



Rycina 1. Schemat postępowania w atopowym zapaleniu skóry

Zalecenia opracowano w formie algorytmu postępowania. Pozwala on na ujednoczenie działań lekarzy różnych specjalności, z którymi ma kontakt chory na atopowe zapalenie skóry. Umożliwia on również wyjaśnienie pacjentowi zasad i możliwości leczenia jego choroby. Ponieważ atopowe zapalenie skóry może być początkiem rozwoju innych chorób alergicznych, lekarze leczący chorych na AZS powinni pamiętać o zwracaniu baczej uwagi na występowanie u chorego objawów astmy, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i alergii pokarmowej. Etiologia i patomechanizm atopowego zapalenia skóry nie jest w pełni poznany, dlatego leczenie tej choroby jest nadal przede wszystkim objawowe.

Leczenie atopowego zapalenia skóry obejmuje profilaktykę, leczenie miejscowe i leczenie ogólne.

Profilaktyka

Przebieg "marszu alergicznego" można modyfikować, stosując na różnych jego etapach działania profilaktyczne. Pierwsze kontrolowane badania nad stosowaniem działań profilaktycznych przeprowadzone zostały już w latach trzydziestych ubiegłego wieku przez

Grulee i Stanforda, którzy wykazali siedmiokrotnie rzadsze występowanie atopowego zapalenia skóry w grupie dzieci karmionych naturalnie w porównaniu z grupą karmioną sztucznie. Do chwili obecnej przeprowadzonych zostało wiele badań nad zastosowaniem i skutecznością profilaktyki na poszczególnych etapach "marszu alergicznego". Na ich podstawie opracowano zalecenia postępowania z dziećmi zagrożonymi wystąpieniem choroby atopowej, sięgające nawet ich prenatalnego okresu życia, czyli III trymestru ciąży.

Na początku lat 90. zakończono pierwsze badanie nad próbą farmakologicznej interwencji w przebiegu marszu alergicznego prowadzone przez Iikura i wsp. (20). Badanie prowadzono u 121 dzieci z AZS, które otrzymywały ketotifen lub placebo. Po pierwszym roku obserwacji, w grupie z wysokim poziomem całkowitego IgE otrzymującej ketotifen, stwierdzono, że u znamiennej mniejszej liczby dzieci doszło do rozwoju astmy oskrzelowej niż w grupie otrzymującej placebo. W grupie dzieci z niskim poziomem całkowitego IgE wyniki były porównywalne. Podobne badanie przeprowadzone zostało przez Bustos i wsp. (5) u 100 dzieci z AZS i wysokim poziomem całkowitego IgE. Stwierdzono, że 25% mniej chorych otrzymujących ketotifen rozwinęło astmę oskrzelową w porównaniu z grupą kontrolną. Jedno z ostatnich badań to rozpoczęte, w 1994 roku pod przewodnictwem prof. Warnera, wielośrodkowe badanie pod nazwą ETAC (*Early Treatment of Atopic Children, Wczesne Leczenie Dzieci z Atopią*) (9). Do badania zostały włączone dzieci z AZS w wieku 1-2 lata, z obciążonym wywiadem rodzinnym (minimum 1 rodzic lub rodzeństwo z chorobą atopową), bez objawów astmy. Przez 18 miesięcy dzieci te otrzymywały preparaty cyteryzyny. Badanie to miało na celu zatrzymanie progresji AZS do astmy u małych dzieci lub wykazanie zmniejszenia nasilenia objawów, gdy astma się rozwinie. Jednym z celów była również ocena skuteczności leczenia AZS. Badanie trwało do 1998 roku. U 40% z badanych dzieci doszło w tym czasie do rozwoju astmy oskrzelowej. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości rozwoju astmy oskrzelowej pomiędzy grupą otrzymującą lek a grupą kontrolną. Jednakże w grupie dzieci już uczulonych na alergeny powietrzno pochodne, leczenie to zmniejszyło o połowę liczbę dzieci u których rozwinęła się astma oskrzelowa. W ciągu 18-miesięcznej obserwacji po zakończonym badaniu w grupie dzieci uczulonych na alergeny pyłkowe różnica w stosunku do grupy otrzymującej placebo utrzymywała się nadal, natomiast w grupie dzieci uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego różnica ta zmniejszyła się.

Działania profilaktyczne możemy podzielić na:

Profilaktyka I-rzędowa - zapobieganie alergizacji

- eliminacja dymu tytoniowego ze środowiska, zwłaszcza w okresie ciąży (także w miejscu pracy) i wczesnego dzieciństwa
- unikanie nadmiernej wilgotności w pomieszczeniach oraz zmniejszenie narażenia na alergeny powietrzno pochodne
- przedłużone karmienie naturalne co najmniej do 6 miesięcy
- eliminacja z diety silnych alergenów pokarmowych, a zwłaszcza mleka krowiego i białka jaj kurzych (dotyczy to nie tylko dzieci, ale także karmiących matek)
- eliminacja alergenów i czynników drażniących z miejsca pracy

Profilaktyka II-rzędowa - zapobieganie wystąpieniu schorzenia pomimo alergizacji

- leczenie miejscowe i ogólne atopowego zapalenia skóry, aby zapobiec rozwojowi chorób alergicznych układu oddechowego

- leczenie chorób alergicznych górnych dróg oddechowych (np. alergicznego nieżytu nosa), w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej
- eliminacja ze środowiska dziecka alergenów, na które dziecko jest uczulone

Profilaktyka III-rzędowa - zapobieganie objawom pomimo występowania schorzenia

- eliminacja białek mleka krowiego z diety dzieci uczulonych na te białka; jeżeli konieczna jest suplementacja należy stosować preparaty hipoalergiczne
- chorzy z astmą oskrzelową, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, alergicznym zapaleniem spojówek lub atopowym zapaleniem skóry, którzy są uczuleni na alergeny roztoczy kurzu domowego i naskórki zwierząt powinni wyeliminować lub znacznie zmniejszyć możliwość kontaktu z tymi alergenami, w celu poprawy kontroli stanu zapalnego i zapobieganiu zaostrzeniom
- leczenie farmakologiczne powinno być skierowane na ustąpienie, leżącego u podłoża zaostrzenia, stanu zapalnego
- u chorych, u których rozpoznano nietolerancję NLPZ, należy bezwzględnie przestrzegać zakazu podawania kwasu acetylosalicylowego i innych NLPZ (33)

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że największe znaczenie dla rozwoju chorób alergicznych ma okres wczesnego dzieciństwa, pierwszy i drugi rok życia dziecka. Warunki w jakich przebywa dziecko w tym okresie, narażenie na alergeny i czynniki drażniące, a zwłaszcza dym tytoniowy, przekładają się później nie tylko na stopień ciężkości choroby alergicznej, ale także mogą przyspieszać lub opóźniać jej wystąpienie (47).

Leczenie miejscowe

Postępowanie terapeutyczne w atopowym zapaleniu skóry uzależnione jest od stanu chorego. Powinno ono obejmować ocenę nasilenia zmian skórnych, opracowanie indywidualnego schematu leczenia adekwatnego do stopnia nasilenia zmian, opracowanie schematu postępowania "stopień w górę" i "stopień w dół" w przypadku zaostrzeń i remisji. **Główne cele w postępowaniu terapeutycznym** u chorych na AZS obejmują:

- uzyskanie remisji ostrego stanu zapalnego skóry
- uzyskanie stabilizacji przebiegu choroby z wykorzystaniem leków przeciwzapalnych stosowanych w bezpiecznych dawkach - leczenie podtrzymujące
- wczesne włączenie leczenia przeciwzapalnego w chwili pojawienia się zaostrzenia lub nawrotu - leczenie doraźne

Stosując leczenie zewnętrzne i środki do pielęgnacji skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, należy pamiętać o tym, że pacjent może się uczulić na stosowane preparaty. Prawidłowe leczenie zmian skórnych poprzez zmniejszenie stanu zapalnego skóry zmniejsza możliwości alergizacji pacjenta (18,27,28).

Pielęgnacja

Jednym z najczęściej występujących objawów mniejszych atopowego zapalenia skóry jest suchość skóry. Występuje ona u około 98% chorych, a jej nasilenie wzrasta wraz ze wzrostem ciężkości choroby. Suchość skóry jest spowodowana przede wszystkim nieprawidłowym metabolizmem lipidów naskórkowych. U chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdza się podwyższony poziom kwasu linolenowego oraz obniżony poziom kwasu g-linolenowego i

kwasu arachidonowego w surowicy krwi. Wysoka aktywność deacylazy sfingomieliny prowadzi do nadmiernego gromadzenia się w warstwie rogowej sfingofosforylocholino. Za suchość skóry w mniejszym stopniu odpowiada także upośledzenie czynności gruczołów łojowych oraz zmniejszenie ilości naturalnych czynników nawilżających (NMF) w naskórku. W efekcie dochodzi do utraty naturalnej bariery ochronnej i wzrostu przeznaskórkowej utraty wody (TEWL). Skóra ulega odwodnieniu, staje się bardziej podatna na niekorzystne oddziaływanie czynników środowiskowych, co sprzyja łatwemu powstawaniu podrażnień skóry. Występowaniu suchości skóry bardzo często towarzyszy nasilony świąd, który prowokuje chorego do drapania się, co z kolei nasila stan zapalny w skórze i wzrost wrażliwości na czynniki drażniące. W efekcie wytwarza się swoiste błędne koło, nasilające objawy choroby.

Dlatego też zwalczanie suchości skóry u dzieci z alergicznymi chorobami skóry powinno być jednym z najważniejszych elementów postępowania leczniczego. Służą do tego preparaty natłuszczające, które stosowane zewnętrznie wspomagają tworzenie okluzyjnego filmu lipidowego i wzmacniają barierę lipidową cementu naskórkowego, zabezpieczając skórę przed utratą wody, zwiększają jej elastyczność i zmniejszają uczucie świądu. Emolienty mogą być stosowane w różnej formie. W sprzedaży są olejki, emulsje i płyny do kąpieli leczniczej, żele i mydła do mycia nie zawierające detergentów, a także balsamy i kremy do ciała. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry szczególnie wskazane są kąpiele ze względu na ich silne działanie nawilżające, a także usuwanie z powierzchni skóry alergenów i substancji nieswoiście drażniących. Jednak kąpiele nie powinny odbywać się w gorącej wodzie, ponieważ niszczy ona naturalny płaszcz lipidowy skóry. Temperatura wody powinna być zbliżona do temperatury ciała. Kąpiele nie mogą trwać dłużej niż 10-15 min. Nie należy stosować mydeł i żeli zawierających detergenty, ale olejki lub balsamy natłuszczające. Zaraz po kąpieli, przez 5 minut po wyjściu z wody skóra zawiera najwięcej wilgoci, należy nasmarować ją emolientami. Eksponowane części ciała (ręce, twarz) powinno się smarować kilka razy w ciągu dnia. Badania wykazały, że maksymalny efekt działania emolientów występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po posmarowaniu i utrzymuje się do około 4 godzin. Tak więc zabiegi pielęgnacyjne u osób z suchą skórą należy wykonywać często. Obliczono nawet, że małe dziecko wymaga w ciągu tygodnia co najmniej 250g, a dorośli 500g środków natłuszczających do pielęgnacji całej powierzchni ciała. Preparaty do codziennej pielęgnacji powinny być dobierane indywidualnie. Badania wykazały, że stopień nawilżenia i elastyczność naskórka różnią się nie tylko w poszczególnych okolicach ciała, ale także zależą od warunków otoczenia, temperatury, wilgotności, aktywności i diety chorego. W okresach zimowych skóra jest bardziej sucha i łatwiej ulega podrażnieniom. Dlatego w różnych okresach roku może ona wymagać stosowania innych emolientów. W niektórych przypadkach pielęgnacja skóry może być wystarczającą formą leczenia. Stosowanie preparatów natłuszczających, łącznie z miejscowymi preparatami sterydowymi, skraca czas trwania leczenia. Jest to wykorzystywane w tzw. terapii naprzemiennej, polegającej na stosowaniu czynnego leku co 2-3 dzień. W pozostałe dni aplikuje się w miejscu zmian zapalnych podłoże lekowe. Podłoże lekowe uwalnia lek zgromadzony wcześniej w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka.

Za zdolność skóry do wiązania wody w naskórku odpowiada głównie naturalny czynnik nawilżający (NMF). Stanowi on 15-20% całkowitej wagi warstwy rogowej naskórka, a w jego skład wchodzi aminokwasy, kwas piroglutaminowy, mleczany, mocznik oraz inne substancje. Substancje te dodane do emolientów działają jako tzw. humektanty - po wnikięciu w strukturę biochemiczną płaszcza lipidowego przyciągają wodę do warstwy rogowej.

Poza właściwościami nawilżającymi emolienty mają też pewne działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe. Mechanizm działania przeciwzapalnego nie jest jeszcze do końca poznany, zaobserwowano jednak, że większość preparatów nawilżająco-natłuszczających powoduje zahamowanie powstawania prostanoidów prozapalnych. Działanie przeciwświądowe można wytłumaczyć dwoma mechanizmami. Pierwszy wynika z działania przeciwzapalnego, a drugi z działania ochładzającego, spowodowanego parowaniem wody z powierzchni skóry po zastosowaniu emulsji wody w oleju (6,25,29,30,32,36).

W postępowaniu z pacjentem z atopowym zapaleniem skóry oprócz stosowania pielęgnacji bardzo ważna jest również identyfikacja i eliminacja z życia codziennego czynników zaostrzających przebieg choroby. U każdego chorego udział poszczególnych czynników wyzwalających chorobę jest różny, dlatego też pacjenci wymagają indywidualnego traktowania. Sytuacje wywołujące nadmierne pocenie się, takie jak nadmierny wysiłek fizyczny, wysoka temperatura, a nawet spożywanie gorących posiłków mogą nasilać świąd skóry. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry nie powinni nosić wełnianej odzieży, gdyż wełna drażni skórę mechanicznie, a ponadto u części chorych występuje nadwrażliwość na wełnę. Należy więc zalecać noszenie przewiewnych odzieży z materiałów naturalnych. Do prania odzieży powinno się używać płatków mydlanych lub proszków hipoalergicznym. Wyprane rzeczy należy dokładnie płukać, gdyż resztki środków piorących i zmiękczających mogą działać drażniaco.

W pomieszczeniach, w których przebywa pacjent należy zapewnić optymalne warunki. Temperatura w pomieszczeniu powinna wynosić 18-20°C, a wilgotność 70-80%. Ważne jest, aby pomieszczenia były czyste, wolne od kurzu domowego i dymu tytoniowego, gdyż przez zmienioną chorobowo skórę łatwo wnikają alergeny z otoczenia. Pacjenci powinni unikać nadmiernego wysiłku fizycznego, a także uprawiania sportów, w czasie których dochodzi do wzmożonego pocenia się. Zaleca się pływanie w czystych i naturalnych zbiornikach, ale nie w basenach z silnie chlorowaną wodą.

Dużym problemem w leczeniu atopowego zapalenia skóry jest również stres, który zaostrza świąd i powoduje pogorszenie stanu skóry. Rodzice powinni uprawiać z dziećmi ćwiczenia relaksacyjne, uczyć je odreagowywania stresu i lęków. U niektórych dzieci wskazana jest psychoterapia. Ważne jest prowadzenie regularnego trybu życia. Dzieciom należy zapewnić zarówno dostateczną ilość snu, jak i czasu na odpoczynek.

Leki stosowane w AZS

- Glikokortykosterydy

Leki przeciwzapalne stosowane dotychczas w leczeniu atopowego zapalenia skóry to preparaty glikokortykosterydów (GKS). Po raz pierwszy w miejscowym leczeniu dermatologicznym zostały one zastosowane w 1952 roku przez Sulzbergera i Wittena i od tego czasu znalazły zastosowanie w miejscowym leczeniu wielu chorób skóry. Leki te działają poprzez wiązanie się z cytoplazmatycznym receptorem dla kortykosterydów, który znajduje się praktycznie we wszystkich komórkach organizmu. Po połączeniu się z receptorem oddysocjowane zostają białka szoku termicznego Hsp 70 i Hsp 90, a aktywny kompleks GKS-receptor wędruje do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencją GRE. Działanie przeciwzapalne GKS polega zarówno na syntezie białek przeciwzapalnych, takich

jak lipokortyna-1 czy wazokortyna, jak i na hamowaniu syntezy receptorów dla cytokin oraz hamowaniu syntezy samych cytokin. Wazokortyna bierze udział w mechanizmie zwężenia naczyń. Przy współudziale katecholamin pod wpływem jej działania dochodzi do obrzęku włókien kolagenowych i wzrostu uwodnienia substancji międzykomórkowej. Lipokortyna pełni rolę inhibitora fosfolipazy A, produkcji prostaglandyn i innych mediatorów reakcji zapalnej, a poprzez to hamuje proliferację limfocytów oraz migrację monocytów do miejsca zapalenia. GKS powodują także spadek poziomu składowych dopełniacza. Oprócz działania przeciwzapalnego, antyproliferacyjnego i immunosupresyjnego posiadają one także pewne działanie przeciwświądowe, które może być związane z działaniem antagonistycznym w stosunku do histaminy. GKS mają wiele zalet, ale stosowane niewłaściwie mogą przynieść dużo szkody, dlatego przepisując preparat sterydowy należy dokładnie poinformować pacjenta lub rodziców zarówno o zaletach, jak i działaniach niepożądanych leku z tej grupy. Zasadą jest, aby używany był najłagodniejszy preparat, pozwalający na kontrolę aktualnego stanu skóry. Jeżeli stan skóry jest zadowolający, należy lek odstawić. Zlecając miejscowe GKS, należy brać po uwagę wiek pacjenta, lokalizację i nasilenie zmian, siłę działania leku (siła działania kortykosteroidów w podziale na grupy wg Stoughtona - tabela 3) oraz sposób jego podawania.

Tabela 3. Siła działania kortykosterydów w podziale na grupy wg Stoughtona
(wybrane leki dostępne w Polsce, bez preparatów złożonych)

Grupa	Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa
I	Dermovate - maść, krem 1%	Propionian clobetazolu
	Diprolene - maść 0,05%	Dwupropionian betametazonu
II	Diprosone - maść 0,05%	Dwupropionian betametazonu
	Elocom - maść 0,1%	Pirośluzan metazonu
III	Cutivate - maść 0,005%	Propionian fluticazonu
	Kuterid	Walerianian betametazonu
	Advantan - krem 0,1%	Aceponat matylprednizolonu
IV	Polcortolon - maść 0,1%	Acetonid triamcynolonu
	Elocom - krem, lotio 0,1%	Pirośluzan metazonu
	Flucinar - maść 0,025%	Acetonid fluocinolonu
V	Cutivate - krem 0,05%	Propionian fluticazonu
	Laticort - maść, krem 0,1%	Maślan hydrocortyzonu
	Lociod	Maślan hydrocortyzonu
	Flucinar - krem 0,025%	Acetonid fluocinolonu
	Lorinden - maść 0,02%	Pivalat flumetazonu
VI	Polcortolon - krem 0,1%	Acetonid triamcynolonu

	Laticort - lotio 0,1%	Maślan hydrocortyzonu
	Lorinden - krem 0,02%	Pivalat flumetazonu
VII	Dexapolcort - aerozol 0,01%	Dexametazon
	Mecortolon - krem 0,5%	Prednizolon
	Hydrocortyzon - krem 1%	Hydrocortyzon

Glikokortykosterydy dobrze penetrują do skóry, zwłaszcza w miejscach, w których skóra właściwa i naskórek są cienkie. Do takich miejsc należą okolice twarzy (szczególnie powieki) i narządów płciowych. Zwiększone przenikanie występuje również w fałdach skórnych, gdzie przyleganie skóry tworzy naturalny opatrunek okluzyjny, a także u niemowląt i małych dzieci, u których komórki naskórka ułożone są luźniej, a warstwa rogowa naskórka jest słabiej wykształcona. Zalecane jest stosowanie maści sterydowych, a nie kremów ze względu na lepszą ich penetrację i mniejsze działanie drażniące. Stosowanie wilgotnych opatrunków zwiększa skuteczność GKS, nie zaleca się jednak stosowania opatrunków okluzyjnych.

Stosując preparaty sterydowe należy pamiętać o zjawisku tachyfilaksji. Polega ono na braku reakcji skóry na stosowany lek po dłuższym okresie jego aplikacji (wysycenie receptorów). Po odstawieniu leku na kilka dni skóra ponownie reaguje na stosowany preparat.

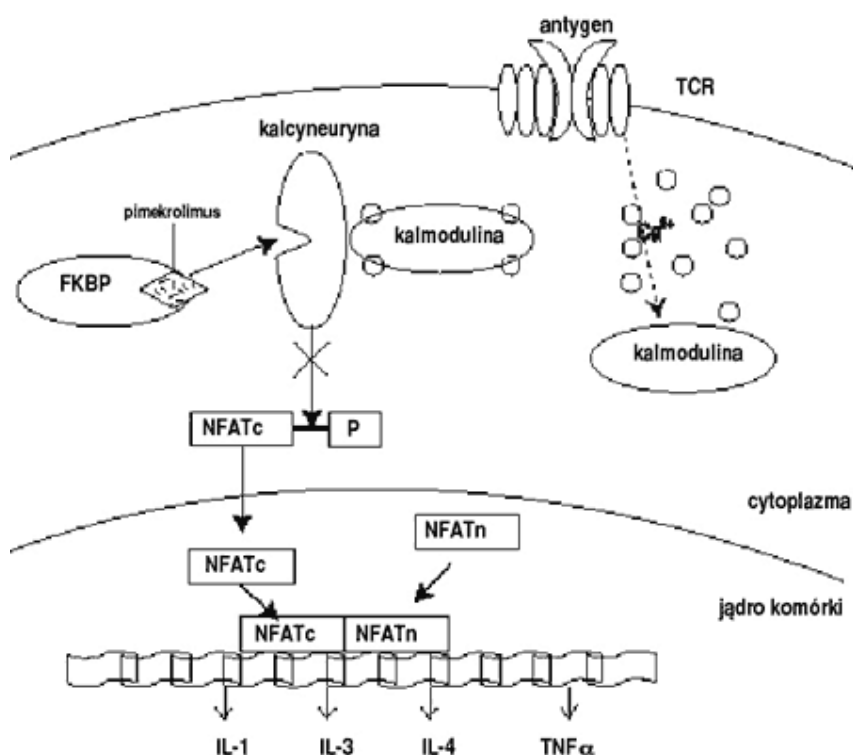
Ogólnoustrojowe objawy uboczne przy miejscowym stosowaniu preparatów sterydowych występują rzadko. Dużym problemem są natomiast miejscowe działania uboczne, związane z hamowaniem syntezy kolagenu i aktywności fibroblastów spowodowanym antymitotycznym działaniem GKS. Ryzyko ich wystąpienia zależy od siły stosowanego preparatu, grubości skóry i czasu stosowania leku. Do najczęściej obserwowanych miejscowych objawów ubocznych korytkoterapii należą zaniki naskórka i skóry właściwej, odbarwienia i przebarwienia skóry, poszerzenie naczyń krwionośnych, krwawienia z naczyń skórnych, powstawanie rozstępów skóry, zapalenie mieszków włosowych, występowanie nadmiernego owłosienia oraz trądzik posterydowy. Z przewlekłym stosowaniem GKSm związane jest ryzyko dołączenia się infekcji bakteryjnej, wirusowej, czy grzybiczej oraz coraz częściej opisywane występowanie alergii kontaktowej na GKS (16,38,43,46).

- Inhibitory kalcyneuryny

Nowa grupa leków stosowanych w miejscowym leczeniu AZS, inhibitory kalcyneuryny (IK), pozbawiona jest ubocznego działania, którego obawiamy się przy stosowaniu miejscowych GKS. W początkach lat osiemdziesiątych do leczenia immunosupresyjnego wprowadzono pierwszy inhibitor kalcyneuryny - cyklosporynę (CsA). Stosowana była ona wcześniej u chorych po przeszczepach narządów. W roku 1986 wykazano również jej skuteczność w leczeniu łuszczycy, a później okazało się także, że doustne leczenie CsA jest również skuteczne w innych przewlekłych zapaleniach skóry. Jednakże dawki CsA stosowane doustnie u chorych po przeszczepach są za małe do skutecznego działania w przypadku chorób skóry. Natomiast stosowanie dawek wyższych związane jest z pojawianiem się poważnych działań ubocznych, takich jak nadciśnienie, uszkodzenie nerek, zaburzenia psychiczne, hiperlipidemia, oraz związane z immunosupresją, wzrost ryzyka rozwoju chłoniaków i zakażeń. Z uwagi na słabą penetrację CsA do skóry przy stosowaniu miejscowym (wielkość graniczna cząstek penetrujących skórę określana jest na około 500 D

podczas gdy masa cząsteczkowa CsA wynosi 1202 D), działania uboczne i wysokie koszty, leczenie CsA nie zyskało szerszej akceptacji. Dopiero wprowadzenie takrolimusu i pimekrolimusu różniących się budową, ale o podobnym do CsA mechanizmie działania, przyniosło szansę na skuteczne i pozbawione poważnych powikłań, miejscowe leczenie przeciwzapalne przewlekłych chorób skóry. Na podstawie wyników wielu przeprowadzonych badań, dotyczących zarówno bezpieczeństwa stosowania IK, jak i ich działania długo- i krótkofalowego, leki te zostały ocenione jako skuteczne i bezpieczne w leczeniu AZS u dorosłych i u dzieci. Zmniejszają one częstość występowania zaostrzeń w przebiegu AZS, a w efekcie redukują lub nawet eliminują konieczność stosowania miejscowych GKS. W miarę stosowania IK dochodzi do poprawy klinicznego przebiegu choroby i zmniejszenia konieczności stosowania leku.

Działanie IK (rycina 2) polega na łączeniu się z białkami cytozolowymi (cyklofilina w przypadku CsA oraz makrofilina-12 w przypadku takrolimusu i pimekrolimusu). Komplex taki blokuje kalcyneurynę (fosfatazę serynowo-treoninową). Podczas reakcji antygen-przeciwciała dochodzi do wzrostu stężenia wolnego wapnia w komórce, który po związaniu z kalmoduliną aktywuje kalcyneurynę. Prowadzi to do defosforylacji cytoplazmatycznej podjednostki białka regulatorowego NFATc i jego przemieszczenia do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do połączenia z jednostką jądrową NFATn. Tak powstały kompleks prowadzi do ekspresji genów dla cytokin prozapalnych; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α , GM-CSF. Komplex lek-immunofilina blokuje kalcyneurynę i zapobiega defosforylacji NFATc, co uniemożliwia jego przeniknięcie do jądra komórkowego. W związku z tym nie dochodzi do transkrypcji mRNA dla wymienionych wyżej cytokin prozapalnych zarówno w zakresie Th1, jak i Th2. Inhibitory kalcyneuryny powodują również blokadę degranulacji mastocytów oraz ograniczają ekspresję genów zaangażowanych w produkcję leukotrienów (1,8,39).



Rycina 2. Mechanizm działania inhibitorów kalcyneuryny

TCR - receptor limfocyty T, **FKBP** - immunofilina wiążąca pimekrolimus, **NFATc** - składowa cytoplazmatyczna czynnika transkrypcyjnego, **NFATn** - składowa jądrowa czynnika transkrypcyjnego, **IL-1, IL-3, IL-4** - interleukiny, **TNF α** - czynnik martwicy nowotworów

Jako pierwszy do leczenia został wprowadzony takrolimus. Jest to makrolid produkowany przez grzyb *Streptomyces tsucabaenis*. Badania kliniczne nad jego zastosowaniem trwały od 1994 roku i wykazały, że długotrwałe stosowanie tego leku zarówno u dorosłych, jak i u dzieci jest skuteczne i bezpieczne. Jego masa cząsteczkowa wynosi 822 D i jest on wchłaniany w większym stopniu przez skórę niż CsA. Jego wchłanianie wzrasta, gdy skóra znajduje się w stanie zapalnym lub jest uszkodzona. Dlatego w przypadkach stosowania tego leku w dużym stężeniu i na dużej powierzchni uszkodzonej skóry można uzyskać poziomy leku w surowicy krwi zbliżone do osiągniętych przy doustnym podawaniu leku. Po uzyskaniu poprawy wchłanianie leku z powierzchni skóry zmniejsza się. Oprócz hamowania aktywności limfocytów i uwalniania przez nie cytokin prozapalnych takrolimus działa również hamująco na czynność innych komórek. Hamuje on uwalnianie mediatorów z komórek tucznych i bazofilów oraz upośledza funkcje komórek Langerhansa, prowadząc do zmniejszenia ich liczby, a przez to do redukcji liczby receptorów o wysokim powinowactwie do IgE. Wskazaniami do leczenia takrolimusem jest AZS o średnim i ciężkim nasileniu zmian skórnych. Lek dostępny jest w dwóch stężeniach: 0,1% - zalecany do stosowania u osób dorosłych i 0,03% - zalecany do stosowania u dzieci (1,8,39).

Jako drugi do leczenia wprowadzony został **pimekrolimus**. Jest to macrolactam ascomycyny, powstający w wyniku fermentacji produktów *Streptomyces hygroscopicus*, posiadający właściwości immunosupresyjne. Został on wyodrębniony po raz pierwszy prawie 40 lat temu i początkowo badany był pod kątem działania przeciwgrzybiczego. Jego właściwości immunomodulujące poznano dopiero 16 lat po wyizolowaniu. Budowa jego cząsteczki różni się od budowy cząsteczki takrolimusu dwoma podstawnikami: metylowym (w miejscu podstawnika etylowego) i chlorowym (w miejscu podstawnika hydroksylowego). Lek ten penetruje dobrze do skóry, jednakże charakteryzuje się większą lipofilnością od takrolimusu i dlatego pozostaje w skórze, praktycznie nie wchłaniając się do krwioobiegu. Z tego powodu lek ten nie wywiera działania systemowego niezależnie od czasu trwania kuracji i wieku leczonego chorego. Jego poziomy w surowicy krwi u chorych stosujących lek są przeważnie poniżej poziomu wykrywalności. Pimekrolimus nie wpływa na uwalnianie cytokin prozapalnych z monocytów, fibroblastów i keratynocytów. Działając wybiórczo na limfocyty i komórki tuczne, nie powoduje powstawania zaników skórnych i poszerzenia naczyń krwionośnych skóry. Stosowany miejscowo w postaci 0,1% kremu posiada aktywność przeciwzapalną porównywalną z 0,05% propionianem klobetazolu i propionianem flutikazonu.

Pimekrolimus dostępny jest w postaci 1% kremu. Zalecany jest do stosowania w przypadku AZS o łagodnym i średnim stopniu nasilenia zmian oraz do włączania w przypadku pojawiania się pierwszych objawów zaostrzenia. W prowadzonych badaniach wykazano, że włączenie pimekrolimusu w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaostrzenia powoduje zahamowanie postępu objawów (1,8,14,18,45).

- Inne leki stosowane miejscowo

Bardzo ważnym elementem w leczeniu atopowego zapalenia skóry jest wczesne rozpoznawanie i leczenie wtórnych infekcji bakteryjnych. Do najczęstszych patogenów należą *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus b-haemoliticus*, których toksyny stanowią supraantygeny, pobudzające limfocyty T z pominięciem komórek prezentujących antygen. Supraantygeny mogą również indukować niewrażliwość na preparaty sterydowe, co klinicznie obserwowane jest jako bardzo szybkie ustępowanie objawów po włączeniu do leczenia antybiotyku. Jednakże przy miejscowym stosowaniu antybiotyków należy pamiętać o możliwości wytworzenia lekooporności lub alergii kontaktowej. Dlatego preferowane jest włączanie antybiotykoterapii ogólnej w chwili wystąpienia pierwszych objawów infekcji skórnej.

Leczenie ogólne

- Leki przeciwhistaminowe

Jednym z podstawowych objawów atopowego zapalenia skóry jest przewlekły i uporczywy świąd skóry. Za jego powstawanie mogą odpowiadać mediatory, takie jak: histamina, tryptaza, chymaza, neuropeptydy, peptydy opiatowe, serotonina, PAF, prostaglandyny i inne. Tak samo jak patomechanizm atopowego zapalenia skóry, patomechanizm powstawania świądu w przebiegu tej choroby pozostaje nadal niejasny. Histamina jest tutaj jednym z wielu mediatorów i leki przeciwhistaminowe nie są podstawowym wskazaniem. Jednakże wielu autorów uważa, że ich stosowanie, zwłaszcza leków przeciwhistaminowych I generacji przynosi znaczne korzyści. Stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji, dzięki ich postulowanemu działaniu przeciwezpalnemu, również znajduje uzasadnienie, zwłaszcza w profilaktyce rozwoju chorób alergicznych dróg oddechowych (18,41). Stosowanie leków przeciwhistaminowych wskazane jest zwłaszcza u chorych z zaburzeniami snu spowodowanymi nasilonym świądem oraz chorych, u których współistnieje dermatografizm, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywka. Leki przeciwhistaminowe podawane miejscowo nie znalazły zastosowania w atopowym zapaleniu skóry, gdyż powodowały one podrażnienie skóry.

- Leczenie immunosupresyjne

U pacjentów z nasilonymi, ciężkimi do opanowania zmianami dobre efekty przynosi stosowanie ogólnego leczenia immunosupresyjnego. Stosowanymi najczęściej lekami są GKS doustne. Inne możliwości leczenia ogólnego obejmują stosowanie cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu. Prowadzone są obecnie również badania nad doustnym stosowaniem pimekrolimusu. Wstępne wyniki wykazują, że lek ten posiada szerszy margines bezpieczeństwa niż stosowane doustnie cyklosporyna i takrolimus (18,38,43).

Inne metody leczenia

- Fototerapia i fotochemioterapia

U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się zmniejszenie nasilenia zmian skórnych w okresie letnim. U podłoża tego zjawiska leży immunosupresyjne działanie promieniowania słonecznego na układ immunologiczny skóry. Obserwację tę wykorzystano w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry. Obecne możliwości stosowania światłolecznictwa obejmują PUVA-terapię, PUVA-bath, PUVA-topical, UVA-1, UVB-broad,

SUP, UVB-narrow band. Terapia z UVB, która wydaje się być porównywalnie skuteczna jak UVA, jest bezpieczniejsza i ma dodatkową zaletę w postaci zmniejszenia ilości *Staphylococcus aureus* bytującego na skórze (2,43).

- Immunoterapia

W piśmiennictwie nie ma wyników kontrolowanych badań dotyczących stosowania immunoterapii u chorych na AZS, prowadzonych na większych grupach pacjentów, a jedynie opisane zostały pojedyncze przypadki i doświadczenia własne z kilku ośrodków badawczych. Wydaje się, że metoda ta jest skuteczna w dokładnie wybranej grupie pacjentów z udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrznopochodną (38,43).

Pomimo wielu prowadzonych badań nad patogenezą i patomechanizmami, zachodzącymi w przebiegu atopowego zapalenia skóry, pozostaje jeszcze wiele pytań bez odpowiedzi. Nie znane są czynniki wpływające na charakter zmian w przebiegu choroby, niedokładnie określona jest również naturalna historia jej przebiegu. Konieczne są również badania nad zastosowaniem nowych metod leczenia hamujących postępowanie "marszu alergicznego" i rozwoju astmy oskrzelowej u chorych z atopowym zapaleniem skóry.