

Atopická dermatitida, II. část – průběh onemocnění, léčba

doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

Atopická dermatitida s bronchiálním astmatem a alergickou rýmou patří do tzv. atopických onemocnění. Atopická dermatitida je chronické silně svědivé zánětlivé onemocnění kůže. V etiopatogeneze tohoto onemocnění se uplatňuje genetická predispozice, abnormální imunitní reakce a defekt kožní bariéry. Na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (alergeny potravinové a inhalační, infekční agens, mechanické a chemické podněty), vnitřní vlivy (hormonální vlivy, stres). Zájem o toto onemocnění neustále vzrůstá, a to pro jeho stoupající prevalenci a pro nepříznivé ovlivnění kvality života.

Článek shrnuje současné poznatky o atopické dermatitidě, zabývá se klinickými projevy atopické dermatitidy, závažností onemocnění a léčbou jak lokální, tak systémovou.

Klíčová slova: atopická dermatitida, závažnost onemocnění, léčba lokální a systémová.

Atopic dermatitis, part II – course of disease, therapy

Atopic dermatitis together with bronchial asthma and allergic rhinitis belong to the so-called atopic diseases. Atopic dermatitis is a chronic, itchy, inflammatory skin disease. Genetic predisposition, abnormal immune response and skin barrier defect are implicated in the etiopathogenesis of this disease. The course of the disease is influenced by environmental factors (food and inhalation allergens, infectious agents, mechanical and chemical stimuli), internal influences (hormonal influences, stress). Interest in this disease is steadily increasing, due to its increasing prevalence and adversely affecting the quality of life. The article summarizes current knowledge about atopic dermatitis. It gives an overview of the clinical manifestations of atopic dermatitis, the severity of the disease, and treatment with both local and systemic medication.

Key words: atopic dermatitis, severity of atopic dermatitis, local and systemic therapy.

Úvod

Alergická onemocnění představují vážný zdravotní, sociální, ale i ekonomický problém. Zvláště v zemích s vysokým životním standardem je pozorován nárůst alergií na genetickém podkladě, tzv. atopických onemocnění.

Atopie je vrozená tendence k nadměrné produkci protilátek třídy IgE, které vznikají jako odpověď na nízké dávky alergenů, obvykle proteinů. Výsledkem je alergický zánět s rozvojem typických onemocnění, mezi která patří zvláště asthma bronchiale, alergická rhinokonjunktivitida a také atopická dermatitida. Atopická dermatitida (AD) je silně svědivé

chronické zánětlivé onemocnění kůže, které se většinou projevuje již v raném dětství, může přetrvávat až do dospělosti, nebo v dospělosti teprve začíná. Všeobecně se však akceptuje epidemiologický poznatek, že dvě třetiny pacientů se klinicky projeví do druhého roku života. Zájem o toto onemocnění neustále vzrůstá, a to pro jeho stoupající prevalenci a nepříznivé ovlivnění kvality života. Byly identifikovány dva typy tohoto onemocnění: extrinsitní typ spojený s časnou reakcí zprostředkovanou IgE protilátkami a intrinsitní typ bez účasti IgE protilátek, který se vyskytuje u 20–30 % pacientů s AD (1, 2).

Klinické projevy AD

AD se projevuje širokým spektrem klinických příznaků. Může jít o mírné formy jako je pityriasis alba (suché, hypopigmentované skvrny), o typické ekzémové projevy v predilekční lokalizaci (obličej, loketní a podkolenní jamky), až po rozsáhlé formy charakteru erythrodermie.

Kůže ekzémových ložisek je pro chronicitu tužší, lichenifikovaná. U nemocných nalézáme často bílý dermatografismus. Objevuje se retence potu, kůže je nápadně suchá, kožní maz je vylučován méně. Onemocnění provází intenzivní svědění, po rozškrábání bývají lineární exkoriace, které se mohou sekundárně infikovat a dojde

k akutní exacerbaci. Na zhoršování projevů má vliv psychika (stresové situace), zevní prostředí (teplo, vlhko, chlad). Stres je dle zkušeností považován za další spouštěč vedoucí ke zhoršení kožního nálezu, ačkoliv mechanismy tohoto jevu nejsou uspokojivě vysvětleny. Je nicméně dáváno do souvislosti s neurogením zánětem. Byly prokázány zvýšené hladiny neuropeptidů jako substance P, neurotrofiny (proteiny, které regulují přežití, proliferaci a diferenciaci neuronů, růst axonů, neurotransmisi a synaptické děje) v séru pacientů s pozitivní korelací s klinickými projevy AD. Jsou známy sezónní výskyty v průběhu AD (3, 4, 5).

Průběh AD

Rozlišujeme většinou tyto fáze: fáze kojenec-ká, fáze dětí předškolního a školního věku a fáze dospělých. Fáze kojenec-ká se objevuje kolem třetího měsíce po narození, kdy je kojenec často předčasně převáděn na umělou výživu. Začíná zarudnutím a svěděním tváříček, vynechává seboroičkou predilekci obličeje nebo se na ni objeví později. Další výsev se ukazuje na spán-cích, ve kšticích, na hrudníku a na hýždích. Objevují se erytémotvorné plochy, drobné puchýřky, mokvání a krusty. Ložiska svědí, dítě bývá neklidné, v noci se budí. Postižené děti zdravotně neprospívají, jsou náchylné k různým infekcím. Tato fáze většinou mizí do druhého roku života, ale může přejít ve fázi druhou – eczema flexu-rarum, kdy se ložiska se přemísťují do predilekční lokalizace: do jamek loketních, podkolenních a na obličeji. Má formu pruriginózní – na exten-zorových plochách končetin se objevují prosáklé, tuhé, polokulovité papuly, světle červené barvy. Jsou často exkoriovány. Při formě lichenoidní se na flexorových plochách, v podkoleních a loket-ních jamkách, na zápěstí, na hřbetech rukou a na krku vytvářejí hnědočervené, zhrubělé, neostře ohraničené plochy. Při formě ekzematoidní, která je nejčastěji na rukou, v obličeji, na krku a má projev ohraničených erytematózních ploch, je lichenifikace projevů nejvýraznější. Fáze dospě-lých má mnoho synonym, např. neurodermitis disseminata, dermatitis atopica, prurigo Besnier. Buď je pokračováním prvních dvou fází nebo se objeví kolem puberty (pozdní atopie). Postiženy bývají loketní a podkolenní jamky, zápěstí, hřbety rukou a prstů, krk, v obličeji hlavně víčka a okolí úst. V těchto místech se objevují liche-nifikované plochy, jen vzácně papulky. Projevy silně svědí. Může se rozšířit na celé tělo a přejít

v erythrodermii. Subjektivně si pacient stěžuje na nepříjemné pocity kožního onemocnění, výraz-né svědění, časté kožní infekce, nespavost kvůli svědění a nepříjemný kosmetický dojem (5).

Pro hodnocení závažnosti AD existují různé skórovací systémy – jedním z nejvíce užívaných je SCORAD (Scoring of atopic dermatitis) (6), který hodnotí rozsah postižení, intenzitu ložisek a subjektivní příznaky, jako je svědění a nespavost. Dalšími skórovacími systémy jsou IGA, EASI (Eczema Area and Severity Index). Dle závažnosti se AD dělí na tři skupiny – mírnou, středně těž-kou a těžkou AD (6). U mírné formy až středně těžké formy AD se uplatňuje lokální terapie, u některých forem středně těžkých a u těžkých forem AD je nutno přistoupit k celkové terapii.

Léčba AD

Prostředky komplexní léčby atopické der-matitidy jsou ukázány v **Tabulce 1**, je zde za-hrnutá léčba základní, léčba přídatná a léčba podpůrná. Základní léčba AD má tři základní pilíře; první pilíř se týká srozumitelného vysvě-tlení podstaty onemocnění, návodu a účinné pomoci při eliminaci provokačních faktorů. Druhý pilíř spočívá v účinné lokální protizá-nětlivé léčbě. Dlouhodobá aplikace léčiv, které kompenzují bariérovou nedostatečnost epider-mis a podporují její regeneraci, tvoří třetí pilíř. Kromě základních a nevyhnutelných léčebno - preventivních opatření je třeba počítat s tím, že AD se často asociuje s infekcemi a alergiemi I. a IV. typu. Proto je nutno do komplexního zvládnutí onemocnění někdy potřeba zařadit i léky s antiinfekčním a antialergickým účinkem. Při těžkém průběhu je třeba do léčby přidat sys-témově působící léky. Léčbu je možno podpo-řit psychoterapií a systematickým edukačním programem dle reálných možností a okolností (4, 5, 10). Systémově podávané léky používané v terapii AD rozdělujeme na léky úlevové a léky s protizánětlivým účinkem. Úlevu v podobě snížení svědivosti a silného zarudnutí mohou přinést antihistaminika; uplatňují se antihista-minika I. generace s protisvědivým a současně tlumivým účinkem (podání spíše na noc), a antihistaminika II. generace, která mají celkový protizánětlivý efekt. Další skupiny léků s pro-tizánětlivým účinkem se podávají u těžkých forem AD – zkouší se podávání cyklosporinu A, methotrexátu, azathioprinu, v poslední době je možnost u těžkých forem nasadit biologic-

Tab. 1. Prostředky komplexní léčby atopické der-matitidy

Základní léčba	
eliminace prov. faktorů	
protizánětlivě působící externa	
	kortikoidy
	kalcineurinové inhibitory
emolienca	
Přídatná léčba	
vysoká aktivita onemocnění	
	kortikoidy
	cyklosporin A
infekce	<i>S. aureus</i>
	Malassezie
	herpetické a jiné virové infekce
alergie	ketotifen
	antihistaminika
	kromoglykát
Podpůrná léčba	
klimatická léčba, fototerapie	
škola ekzému	
	psychoterapie

kou léčbu (7, 8, 9, 10). Fototerapie není vhodná u akutní AD, je doporučena u chronických fo-rem AD s lichenifikací.

Volba léčby dle závažnosti a průběhu – tzv. stupňovitá:

- základem je léčba bazální – udržovací lokální péče o bariéru + prevence
- léčba reaktivní – aktivní, včasná lokální léčba vzniklých exacerbací
- proaktivní léčba – u recidivující AD – dlouho-dobá udržovací lokální léčba s cílem potlačení choroby
- celková léčba – pro přetrvávající, perzistentní AD

Lokální léčba

Emolienca

Na léčbu a sekundární prevenci AD se využí-vají hygroskopické látky, které jsou buď přiroze-nými součástmi NMF (přirozené zvlhčující faktor kůže) nebo se odvozují od jiných fyziologicky účinných humektancií, nebo mají fyziologic-ky účinný analog. Do NMF patří urea, kyselina pidolová, laktát, anorganické kationty, glycerin a propylenglykol (4, 5, 10).

Emolienca jsou v lokální terapii tedy zásadní – snižují transepidermální ztrátu vody působením jako okluzivní vrstva na kůži, jsou schopny vázat nebo přitahovat vodu ve stratum corneum, aktiv-ně hydratovat epidermální bariéru, mohou snížit závažnost onemocnění a prodloužit interval mezi

exacerbací (10). Možnou cestou, jak zmírnit tíži AD, je rovněž využití emoliencií s obsahem vitamínu D a/nebo jeho derivátů. Vitamin D je důležitý v pochodech obnovujících kožní bariéru a v imunitních reakcích. Kalcitriol normalizuje keratinocytární diferenciaci a zlepšuje porušenou kožní bariéru atopické kůže zejména zvýšením koncentrace filaggrinu (5).

Výběr promašťovací terapie může být pro pacienta s AD obtížný, protože snášenlivost jednotlivých přípravků je individuální. Výběr vhodného prostředku k ošetření kůže těla, rukou a zvláště obličeje je proto u všech pacientů vysoce individuální; nový výrobek je nejprve nutno několik dnů vyzkoušet na malém okrsku kůže, teprve při jeho snášenlivosti je dobré rozšířit ošetřování na větší plochy (4, 5).

Kortikoidní externa

Zavedení lokálně aplikovaných kortikosteroidů do klinické dermatologické praxe znamenalo zásadní průlom v terapii atopické dermatitidy. I přes výskyt některých nežádoucích účinků, především při nekvalifikovaném a nekontrolovaném vedení léčby, nadále zůstávají základním pilířem protizánětlivé léčby, lékem první volby a první pomocí při akutní exacerbaci onemocnění. Atopická dermatitida je nejvýznamnější indikací lokální kortikoidní terapie (4, 5, 10). Kortikoidní externa se používají v akutní fázi onemocnění (5).

Faktory ovlivňující účinnost lokálních kortikoidů: správná diagnóza, vyloučení provokačních faktorů, emolencia, lokalizace, závažnost onemocnění, rozsah projevů, stav kožní bariéry, věk pacienta, trvání léčby, strategie léčby, lékové interakce, množství – spotřeba kortikoidních extern (4, 5, 10).

Stupeň citlivosti kůže podle anatomické oblasti:

- vysoká citlivost – tvář, hlavně periorbitální oblast, genitál, krk, intertriginózní oblast.
- malá citlivost – kapilícium, dlaně, plosky
- průměrná citlivost – ostatní oblasti (4, 5, 10).

Kortikoidní externa se podle svého typu a třídy vyznačují silným protizánětlivým účinkem, kterým je možno rychle dosáhnout remise příznaků při akutní exacerbaci, a dále dlouhodobou kontrolu atopické dermatitidy. **Tabulka 2** podává přehled účinnosti některých kortikoidních extern. Léčebný úspěch je od začátku podmíněn správnou diagnózou, vyloučením kontaktní alergické

reakce, mykotické infekce, eliminací spouštěcích faktorů atopické exacerbace a minimalizací kumulativní toxicity postihující rovnováhu kožních obranných mechanismů. Při výběru vhodného přípravku, galenického základu a taktiky léčby je třeba zohlednit lokalizaci projevů, jejich charakter a závažnost, věk pacienta a jeho celkový zdravotní stav. Pro úspěšnou léčbu pacienta s AD je nevyhnutelné, aby se nezanedbalo komplexní zvládnutí choroby.

Aplikací kortikoidních extern je možno dosáhnout účinné suprese akutních projevů onemocnění, ale není možno dosáhnout vyléčení. Pacienty a rodiče je třeba už na začátku léčby informovat o celkové taktice léčby, o přechodu na udržovací léčbu. Důležité je poučení a kontrola dodržování všeobecných zásad komplexní léčby AD – vyhýbání se provokujícím faktorům, soustavné používání emoliencií a případně užívání dalších léků (4, 5, 10).

Délku trvání léčby vzplanutí atopické dermatitidy lokálními kortikoidy určuje klinický stav. Příliš dlouhá aplikace kortikoidních extern přináší riziko nežádoucích účinků, příliš krátká aplikace zkracuje trvání remise a zvyšuje riziko recidivy. Pro dosažení klinické remise je třeba lék podávat dostatečně dlouho, aby se účinně utlumil reziduální subklinický zánětlivý proces, který je však možno prokázat jen dermatohistopatologicky. V důsledku těchto faktorů se v praxi častěji vyskytuje případ, že léčba trvá kratší dobu, než je optimální. Jaká je optimální délka léčby? Odborná literatura na to odpovídá nepřímě: na dosažení klinické remise se aplikuje lokální kortikoid vyšší třídy účinnosti, který se potom vymění za nižší třídu, kterým se pokračuje v léčbě při postupném zmenšování dávky a prodlužování intervalu mezi jednotlivými aplikacemi. Celkové trvání léčby se tak nedefinuje explicitně, rozhoduje pozvolné snižování dávky i po dosažení klinické remise (4, 5, 10).

Protože se při aplikaci kortikoidních extern zpočátku dosahuje úspěch v tlumení atopických projevů, riziko specifických a nežádoucích účinků vzniká hlavně při jejich nekritickém používání v rukách laiků a málo zkušených lékařů. Rizikem je také použití kortikoidních extern v oblasti kůže kolem očí pro riziko glaukomu. Kojenci a děti mají vyšší stupeň systémové absorpce v důsledku méně zralé kožní bariéry, v ojedinělých případech by mohlo dojít až ke vzniku Cushingoidního syndromu (4, 5, 10).

Tab. 2. Účinnost některých lokálních kortikoidů

slabé	hydrokortizon 1%
	alklometazon dipropionát 0,05%
středně silné	metylprednizolon aceponát 0,1 %
	prednikarbát 0,25 %
	hydrokortizon butyrát 0,1 %
	triamcinolon acetonid 0,1 %
	flumetazon pivalát 0,02%
	mometazon furoát 0,1 %
silné	betametazon dipropionát 0,05 %
	betametazon valerát 0,1 %
	mometazon furoát 0,1 %
	flucinonid 0,05%
velmi silné	klobetazol propionát 0,05%

Lokální imunomodulátory

Bezpečnou alternativou léčby AD jsou lokální imunomodulátory působící inhibicí kalineurinu, které jsou velmi účinné, bezpečné, nevykazují nežádoucí účinky lokálních kortikosteroidů. Tyto moderní léky mají rychlý nástup účinku, dobře a rychle odstraňují svědění a tlumí zánětlivou reakci v kůži a využívají se především k dlouhodobé kontrole AD, v léčbě jejich akutních i chronických projevů, a to zejména v proaktivním režimu léčby (takrolimus mast 2x týdně dlouhodobě v kombinaci s emoliencií (5).

Takrolimus

Takrolimus prokazuje v monoterapii středně těžké a těžké AD rychlý nástup a dlouhodobý účinek u dětí a dospělých. Účinek 0,1% takrolimu je možno přirovnat ke kortikoidům vyšší třídy účinnosti a je prokazatelně účinnější než slabě působící kortikoid. Na rozdíl od kortikoidních extern není dlouhodobá aplikace spojena s rizikem atrofie, což platí zvláště o místech s jemnou kůží na tvářích, krku a flexurách; takrolimus také zvyšuje syntézu kolagenu v kůži. I když se nezjistil významný rozdíl v účinnosti takrolimu v 0,03% masti aplikovaného 1–2x denně na středně těžký ekzém, u dětí s těžkou formou ekzému došlo k významnému zlepšení po aplikaci dvakrát denně. Proto se doporučuje po zmírnění kožních projevů přejít z aplikace dvakrát denně na aplikaci jedenkrát denně. Aplikaci takrolimu může provázet pálení, erytém, svědění, které bývá mírné až středně silné a odezní zpravidla během třiceti minut. Nevyžaduje se přerušování léčby. U pacientů léčených takrolimem se pozoroval zvýšený výskyt folikulitidy. K probíhající léčbě takrolimem je možno přidat systémovou nebo lokální protinfekční léčbu (11–17). Klinické zkušenosti poskytly vysoce významné důkazy

o účinnosti a bezpečnosti krátkodobé i dlouhodobé léčby. Takrolimus se hodí na krátkodobou symptomatickou a dlouhodobou intermitentní léčbu k prevenci akutních exacerbací (10–17).

Pimekrolimus

Klinické zkušenosti poskytly konzistentní a významné důkazy o účinnosti a bezpečnosti krátkodobé a dlouhodobé léčby. Pimekrolimus se hodí na včasnou léčebnou intervenci s cílem předejít akutním exacerbacím AD a snížit všeobecnou závislost na kortikoidních externech. Použití kortikoidních extern je tak možno eliminovat více jak u poloviny pacientů a čas do akutní exacerbace onemocnění se může prodloužit aspoň pětinasobně. Tím se vytváří podmínky pro časově omezené použití lokálních kortikoidů v případě akutních exacerbací. Tato strategie může zásadním způsobem přispět k minimalizaci rizika nežádoucích steroid-dependentních účinků. Pimekrolimus si zachovává účinnost ve všech věkových skupinách při všech stupních závažnosti onemocnění. Lék se velmi dobře toleruje a jeho aplikaci neprovází vyšší výskyt infekcí ani změny v imunoreaktivitě. Výskyt erytému a iritace je významně nižší ve srovnání s takrolimem. Pimekrolimem je možné dosáhnout účinnou dlouhodobou kontrolu AD. Na rozdíl od kortikoidních extern zde nebývá po aplikaci pozorována atrofie kůže (10–17).

Fototerapie

Fototerapie se často v kožním lékařství využívá. Nejčastěji se využívá ultrafialového záření pásma UVA o vlnové délce 320–400 nm; toto záření proniká až na rozhraní kůže a podkoží a vyvolává časnou pigmentaci. Někdy se rozděluje na UVA 2 (320–340 nm) a UVA 1 (340–400 nm), které lze aplikovat k terapii akutní formy AD. UVB záření (280–320 nm) proniká do oblasti dermoepidermálního spojení; jeho vlastností je především tvorba erytému, po kterém po 2–3 dnech nastupuje pozdní pigmentace. Mechanismus léčebného působení ultrafialového záření je antiproliferativní, cytotoxický, imunomodulační (imunosuprese), protisvědčivý a psychoterapeutický. V posledních letech jsou zdůrazňovány dlouhodobé vedlejší účinky fototerapie (kancerogenita, stárnutí kůže), a proto jsou zaváděny nové zářiče, bezpečnější dávkovací schémata. Kontraindikací fototerapie je akutní exacerbace dermatózy, akutní infekce, přecitlivělost na

UV záření, dermatózy zhoršující se slunečním zářením, kožní prekancerózy, nádory, syndrom dysplastických névů, předchozí aktinoterapie (4, 5, 10, 22).

Širokospektré UVB v pásmu 280–320 nm je nejrozšířenější, technicky nejjednodušší a nejlevnější možnost fototerapie s příznivým účinkem na chronickou mírnou a středně těžkou formu atopické dermatitidy. Klinické studie podávají důkazy, že UVB je významně účinnější jako viditelné světlo. Díky těmto studiím je možné fototerapii UVB považovat za standardní symptomatickou a udržovací léčbu v kombinaci s jinými léčebnými postupy. Léčebný efekt se promítá i do snížení spotřeby kortikoidních extern. Doporučuje se aplikace 3–5x týdně; dávku je možno postupně zvyšovat podle kožní reaktivity až do dosáhnutí klinické odpovědi. Po dosáhnutí remise je možné postupně snižovat frekvenci aplikace až na 1x týdně po dobu jednoho měsíce. Použití UVB 311 výrazně snižuje erytém a mutagenní zátěž; díky těmto přednostem se fototerapie UVB 311 stala metodou první volby. UVB 311 je doporučeno na symptomatickou léčbu středně těžké chronické AD v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčebnými postupy. UVA terapie proniká hlouběji do kůže a dráždí fibroblasty ke zvýšené produkci kolagenázy. Nejvýznamnější indikací k nasazení UVA je akutní těžké vzplanutí AD. Při mírnějších formách AD se upřednostňuje nasazení UVB 311, po kterém je také pozorována delší remise (4, 5, 10, 22).

V léčbě AD se velmi příznivě uplatňuje lázeňská a přímořská terapie (talassoterapie). Přímořský pobyt dětí, které dobře snášejí slunce, vede většinou k výraznému zlepšení, někdy k úplnému vyhojení AD. Je nutno však zachovávat zásady bezpečného slunění; u ekzematiků preferujeme šetrný a opatrný přístup (4, 5, 10, 22).

Celková léčba

K systémové terapii se přistupuje v případech těžkých, akutně exacerbujících stavů, kde lokální léčba ani v kombinaci s fototerapií není účinná. Zásadními léky jsou zde imunosupresiva. Systémové kortikosteroidy obecně nejsou doporučovány pro dlouhodobou léčbu, své místo mají při akutní exacerbaci v krátkodobém podávání. Pacienti se závažným onemocněním odolným vůči konvenční terapii mohou být léčeni systémovými protizánětlivě působícími léky, včetně cyklosporinu A, methotrexá-

tu, azathioprinu. Všechny tyto možnosti mají prokázaný účinek v léčbě zánětlivých kožních poruch, včetně AD. Jde o nespecifická imunosupresiva s řadou nežádoucích účinků. Jediným registrovaným imunosupresivem k léčbě AD je cyklosporin A, ostatní výše uvedené léky jsou v „off label“ použití (8, 9, 10).

Při těžkých bakteriálních sekundárních infekcích se podle výsledku kultivace a citlivosti podávají celková antibiotika, při akutních virových sekundárních infekcích gamaglobuliny a virostatika (např. acyklovir). Při podezření na exacerbaci způsobenou *Pityrosporum ovale* může být krátkodobě indikovány itrakonazol. Trvalé místo v terapii nepříjemného svědění mají antihistaminika (blokátory H1), přičemž během dne by se neměly používat sedativně působící antihistaminika. Kojencům a malým dětem je doporučeno večer aplikovat sirup s antihistaminikem. Do úvahy přichází i parasympatolytické působící léky jako je např. hydroxyzin (8, 9, 10).

Antihistaminika, použití v klinické praxi

Antihistaminika I. generace – vývojově starší antihistaminika, dnes označovaná jako léky I. generace, mají kromě svého účinku antihistaminového i účinek sedativní (souvisí to se snadným průnikem hematoencefalickou bariérou), antiemetický a anticholinergní, některá i antiserotoninový a antibradykinový. Bisuleptin (Dithiaden) existuje ve formě tablet a injekcí. Dimetinden (Fenistil) ve formě kapek je typickým antihistaminikem se sedativními účinky. Toho se např. využívá při terapii různých svědivých dermatóz. Po perorálním podání nastupuje rychle jeho účinnost, lék je dobře tolerován. Další indikací léčby je alergická rýma. Prometazin (Prothazin) je lék s výrazným sedativním a antiemetickým působením, nástup jeho účinku po podání je relativně rychlý a poměrně dlouhý. Je distribuován ve formě injekcí, tablet a sirupu. Indikace je obdobná jako u ostatních antihistaminik I. generace (18, 19).

Antihistaminika II. a III. generace – tato antihistaminika se od léků I. generace odlišují, a to především mechanismem svého působení a farmakologickými vlastnostmi. Jedná se o selektivní H1-antagonisty s prodlouženou dobou působení. Mají poměrně rychle nastupující a déle trvající účinek terapeutický a minimum účinků nežádoucích.

Špatně pronikají hematoencefalickou bariérou, nezpůsobují sedaci, jejich antialergické působení je komplexnější. Inhibují syntézu a uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů. Tlumí produkci prostaglandinů a leukotrienů, omezují migraci eozinofilů i jejich chemotaxi. Potlačují expresi adhezivních molekul na povrchu buněk. Tímto komplexním působením vedou k útlumu alergického zánětu a někdy i k prevenci vzniku některých respiračních bakteriálních a virových infekcí. U dětí s alergickou genetickou predispozicí snižují riziko vzniku alergického onemocnění. Z této skupiny léků bývá předepisován cetirizin (Zyrtec, Analergin, Zodac, Letizen) a levocetirizin (Xyzal, Cezera, Volnostin, Zenaro), loratadin (Claritin, Flonidan) a desloratadin (Aerius, Dasselta), bilastin (Xados) (18, 19).

Systémové kortikosteroidy

Systémové podávání kortikoidů je rychle účinné, ale je zde nevýhodný poměr rizika a úspěchu léčby. Tato terapie by se měla podávat jen při akutních exacerbacích AD a krátkodobě, vzhledem k tomu, že mají mnoho dlouhodobých nežádoucích účinků. V doporučeném režimu se užívá metylprednisolon v dávce 0,5 mg/kg/den maximálně dva týdny a při postupném snižování dávky se vysadí (8, 9, 10).

Cyklosporin

Cyklosporin A se považuje obvykle za 1. linii pro dětské i dospělé pacienty, kteří potřebují imunosupresivní léčbu. Podává se v dávce 3–5 mg/kg/den; lepší efekt a tolerance je u dětí než u dospělých, 55% zlepšení je pozorováno po 6–8 týdnech. Po 6 týdnech je často možné dávku postupně snížit na 2,5–3 mg/kg/den. Cyklosporin A je jediné imunosupresivum, kromě systémových kortikoidů, schválené pro léčbu AD. Cyklosporin A má však řadu nežádoucích účinků (nefrotoxicita, hypertenze) a z těchto důvodů nemůže být podáván dlouhodobě. Pro dosažení uspokojivého terapeutického účinku stačí někdy léčba po dobu 8 týdnů, ale pro dosažení léčebného výsledku byla dobře tolerována i léčba trvající jeden rok (za předpokladu dodržení doporučení pro monitorování hladin cyklosporinu v průběhu podávání) (4, 8, 9, 10). U dětí se doporučuje individualizovaný dávkovací režim. Cyklosporin A má relapsy po ukončení léčby v 50–90 % (10). V praxi se cyklosporin úspěšně

používá u dospělých pacientů v dávce 3 mg na kg na den, nežádoucí účinky jsou dobře monitorovatelné laboratorními kontrolami a nejsou příliš časté, pokud je efekt léčby dobrý, pak délka podávání je individuální a trvá většinou měsíce až 2 roky. Vzhledem k tomu, že léčba udržuje onemocnění pod kontrolou, je logické, že po vysazení bývají relapsy.

Jiné systémové léky

Azathioprin

Azathioprin lze použít off-label u dospělých s AD, kde není cyklosporin A účinný nebo je kontraindikován. Azathioprin se zkoušel i u dětí s AD. Retrospektivní analýza 91 pacientů dětských pacientů s AD ve věku 6–16 let léčených azathioprinem prokázala účinnost a přijatelný bezpečnostní profil. Pacienti však musí být předem vyšetřeni na přítomnost polymorfismů thipurin methyltransferázy kvůli riziku závažné kostní toxicity, u dospělých je dávka 50–100 mg na den (10, 20).

Methotrexát

Methotrexát blokuje enzym dihydrofolát-reduktázu potřebnou na syntézu nukleotidů a repikaci DNA. Lymfocyty jsou velmi citlivé na antiproliferační účinky methotrexátu. K imunosupresivnímu efektu přispívá i akumulace adezozinu a inhibice TNF-alfa. Kazuistické zprávy ukazují, že methotrexátem je možné zmírnit projevy těžkého a refrakterního ekzému u starších dospělých pacientů (8, 9, 10). U dospělých dávkujeme 7,5–15 mg 1x za týden, rozděleně ve dvou denních dávkách, den po terapii methotrexátem pacient užívá Acidum Folicum 2x 1 tbl.

Nové možnosti v systémové léčbě AD

Nedávno byla vyvinuta a schválena biologická léčiva pro AD, jako je dupilumab a celá nová skupina léků, jako jsou malé molekuly typu inhibitorů januskinázy (JAK). Tato celková terapie dává pacientům s těžkou formou AD naději na zlepšení kožního nálezu. Současně tato léčba působí selektivněji a má i lepší bezpečnostní profil (8, 9, 10).

Dupilumab

Dupilumab je rekombinantní monoklonální protilátka, která blokuje signální dráhu interleukinu 4 a interleukinu 13, které hrají patrně klíčovou úlohu v atopickém zánětu. Je tak účinně inhibová-

na produkce prozánětlivých cytokinů IL-4 a IL-13, které jsou klíčovými Th2 cytokiny podílejícími se na vzniku AD. Nejde tedy o imunosupresivum, ale o lék modifikující chorobu (8, 9, 10). Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s atopickou dermatitidou mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. Mohou být použity také topické inhibitory kalcineurinu, které by však měly být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblast a oblast genitálií (8, 9, 10).

Celková terapie s cílením na Janusovu kinázu (JAK)

Čtyři typy JAK a sedm transkripčních faktorů STAT (signal transducer and activator of transcription protein) tvoří síť pro transdukcii signálu, která je využívána při signalizaci interleukiny 2, 6, 9, 10 a 31. Mutace v signální dráze JAK jsou spojeny s různými onemocněními – revmatoidní artritidou, atopií, systémovým lupus erythematos, Crohnovou či Behçetovou nemocí. Je-li signalizace JAK patologicky zvýšená, může být žádoucí ji potlačit pomocí inhibitorů JAK. V současnosti probíhají studie se zaměřením na účinnost na TYK2, JAK1, JAK2 a JAK3 pro léčbu středně těžké až těžké AD (5, 8, 9, 10).

Jak je možno předcházet AD

Mnoho studií se zabývá primární prevencí atopické dermatitidy; zajímavým zjištěním bylo, že nebyl prokázán ochranný význam u faktorů, u kterých se předpokládal preventivní účinek na vznik atopické dermatitidy. Jedná se o dlouhodobé kojení, používání hydrolizovaných bílkovin, sojových přípravků, vyhýbání se alergenům v dietě u matky během gravidity a kojení, požívání omega 3 nebo 6 mastných kyselin a požívání probiotik (21).

Závěr

Léčba AD je pro pacienta a pro lékaře náročná, léčebné možnosti jsou omezené, protože je zde řada vyvolávajících faktorů, které se podílejí na zhoršení kožního nálezu. Důležité je v lokální terapii řešit požadavky na účinnost s aspekty bezpečnosti, opakovaně pátrat a s pacientem probírat možnosti vyvolávající příčiny. Je nutné s pacientem pečlivě probrat anamnézu a poskytnout mu dostatek

informací o podstatě onemocnění. Je nutno zdůraznit prevenci a zmínit časté vyvolávající faktory, nastavit režimová opatření s úpravou životosprávy, jídelníčku, domácího prostředí, pracovního zařazení. Mezi nejdůležitější zásady v terapii AD patří péče o porušenou epidermální bariéru, tedy pravidelná promazávací terapie emolienci. Pod dohledem

kožního lékaře je pak nastavena optimální terapie při akutním vzplanutí choroby; při chronickém průběhu je tato terapie modifikována s cílem vyhnout se výskytu možných nežádoucích účinků při terapii léčivými prostředky. Pro děti a dospívající s AD je nutný správný výběr budoucího povolání – člověk s ekzémovými projevy by měl pracovat

v suchém a čistém prostředí bez chemických dráždiv. Nemá vykonávat práci v prašném, horkém a vlhkém prostředí. Nesmí přijít do kontaktu s chemikáliemi, barvami, laky, ředidly; není vhodné povolání, kde je nutné časté mytí rukou. Závěrem lze shrnout, že existují univerzální pravidla, která by měl každý pacient s AD znát a dodržovat.

LITERATURA

1. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 40: 969–975.
2. Bieber T, Leung D. In: *Atopic dermatitis*. Marcel Dekker, New York, 2002, 365.
3. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated („extrinsic“) and the nonallergic („intrinsic“) AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003; 3: 1–5.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045–1060.
5. Litvik R. Nové možnosti léčby atopické dermatitidy. *Remedia* 2018; 6(28): 596–598.
6. Gelmetti C, Colonna C. The value of scorad and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy* 2004; 59 (Suppl. 78): 61–65.
7. Steven R. Feldman MD, et al. The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2019 Apr; 12(2): 83–93.
8. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Baker C, Foley P, Gebauer K, Gupta M, Rubel D, Somerville C, Sullivan J, Wong L. Managing atopic dermatitis with systemic therapies in adults and adolescents: An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. 2019 Sep 16. doi: 10.1111/ajd.13141.
9. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(5): 1021–1033.
10. Chromej, I. Bratislava: Dali Banská Bystrica, 2007: 240 s.
11. Hong C, Gooderman M, Bissonnette R. Evidence Review of Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Adult Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019; 55–105. doi: 10.1177/1203475419857669
12. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P. Systemic Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2019; 67(2): 69–78.
13. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, et al. Effects of 1-year intermittent treatments with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1174–1181.
14. Mccollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 425–436.
15. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, ET AL. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 602–609.
16. Bieber T, Cork M, Ellis C, Girolomoni G, Groves R, Langley R, Luger T, Meuer M, Murrell D, Orlov S, Paller A, De Prost, Puig L, Ring J, Saurat JH, Schwartz T, Shear N, Stingl G, Taieb A, Thestrup-Pedersen K. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005; 211: 77–78.
17. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011; 165: 465–473.
18. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med* 2014; 15: 5.
19. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139–1150.
20. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with partial thiopurine methyltransferase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 531–534.
21. Klemens CM, Bermand DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG* 2011; 118: 916–925.