

Praktický přístup k léčbě atopické dermatitidy

MUDr. Anna Jiráková, MUDr. Jana Bernardová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Atopická dermatitida je multifaktoriálním neinfekčním zánětlivým onemocněním kůže chronicky recidivujícího charakteru. Je to velmi časté onemocnění, jehož výskyt stále stoupá. Jedná se o onemocnění převážně kojeneckého a dětského věku. Prevalence atopické dermatitidy v dětské populaci se udává 15–30 %, v dospělé populaci 2–10 %. Závažnost onemocnění je dána nejen rozsahem projevů, frekvencí exacerbací, komplikacemi, ale hlavně značným vlivem na kvalitu života. Důležitý je fakt, že ovlivněná je nejen kvalita života samotného pacienta, ale i jeho rodiny. Hlavními cíli v terapii atopické dermatitidy jsou: omezení závažných příznaků onemocnění, předcházení dalším vzplanutím onemocnění či omezení jejich počtu a zabezpečení dlouhodobé péče o kůži. Zásadním předpokladem úspěšnosti terapie je podrobná edukace pacienta, respektive jeho rodiny, před zahájením terapie. Základní a nepostradatelnou léčbou jsou emolienca, v akutních stádiích lokálně aplikované kortikosteroidy a topické imunomodulátory. Ty se doporučují i dlouhodobě v tzv. „proaktivním“ léčebném režimu.

Klíčová slova: atopická dermatitida, pruritus, kortikosteroidy, topické imunomodulátory.

Practical management of atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a multifactorial non-infectious inflammatory skin disease of the chronic and relapsing character. It is very common disease, its incidence is still growing. Most commonly it affects young children. Prevalence of atopic dermatitis in adults is 2–10 % and in children 15–30 %. Relevance of this disease depends on the extent of its symptoms, frequency of the exacerbations, complications but mostly on the significant impact on the quality of life. It is of a great importance that atopic dermatitis influences quality of life not only of the patient himself but also his family. The aims of the therapy of atopic dermatitis are: reduction of the major symptoms of the disease, prevention against exacerbations of the disease and long-term protection and care of the skin. The detailed education of the patient and his family is necessary. The most significant topical modalities used in the treatment of atopic dermatitis are emollients, in acute exacerbations topical corticosteroids and topical immunomodulators. Those are recommended for long-term therapy in so-called “proactive” regime.

Key words: atopic dermatitis, pruritus, corticosteroids, topical immunomodulators.

Dermatol. praxi 2011; 5(2): 69–72

Atopická dermatitida (AD) je multifaktoriálním neinfekčním zánětlivým onemocněním kůže chronicky recidivujícího charakteru (1, 2, 3). Je to velmi časté onemocnění, jehož výskyt stále stoupá. Jedná se o nejčastější zánětlivé onemocnění u dětí, objevující se obvykle před druhým rokem života. Prevalence AD v dětské populaci se udává 15–30 %, v dospělé populaci 2–10 % (4, 5). Závažnost onemocnění je dána nejen rozsahem projevů, frekvencí exacerbací, komplikacemi, ale hlavně značným vlivem na kvalitu života jak samotného pacienta, tak i jeho rodiny (6). Velmi časté exacerbace či kontinuální průběh bez remisí, postižení partií omezujících práceschopnost a soběstačnost (ruce) či psychosociálně hendikepujících (obličej), časté kožní infekce s případnou diseminací a příslušnými riziky, pruritus vedoucí k výrazným poruchám spánku s následnou sníženou výkonností a dalšími sociálními a psychosomatickými důsledky, a také často nedostatečná odpověď na léčbu – všechny tyto skutečnosti ústí ve značné snížení kvality života postiženého jedince (7). Situace se stává ještě více složitou při postižení dítěte. Nemocné dítě v rodině znamená v podstatě nemocnou rodinu. Studie

provedená ve Fakultní nemocnici Na Bulovce v letech 2008 a 2009 na 100 rodičích dětí s AD dokázala, že kvalita života ostatních členů rodiny dítěte trpícího AD je výrazně snížena (DFI skóre 8,66, SD = 6,47, n = 99) (6).

Volba léčby AD se řídí především závažností stavu. Ta je dána rozsahem a intenzitou, průběhem, reakcí na léčbu, tolerancí léčby, komplikacemi, intenzitou exacerbací, ale opět i vlivem na **kvalitu života**. Sledování kvality života se může stát rozhodujícím v úspěšnosti terapie. Může nám pomoci v každodenní komunikaci s pacientem, ukáže, které sféry jeho života jsou nejvíce ovlivněny tímto onemocněním a na které z nich bychom se měli zaměřit, abychom dosáhli úspěšných výsledků v komplexní terapii (8). V mnoha případech může takový postup vyžadovat i konzultaci s psychologem. Bylo prokázáno, že psychologický dyskomfort pacienta trpícího AD, stejně jako psychická tenze jeho rodičů, může jako samostatný faktor zhoršovat průběh onemocnění (9).

Hlavními elementy léčby AD jsou: krátkodobá terapie akutních vzplanutí onemocnění a dlouhodobá strategie ke kontrole symptomů nemoci mezi obdobími zhoršení. Naším cílem je prodloužit

čas mezi exacerbacemi, či celkově omezit jejich počet. Tento složitý plán se může podařit pouze při dobré spolupráci dermatologa a specialistů z jiných oborů (alergologa, imunologa, psychologa, psychiatra) s pacientem a jeho rodinou. Pacient musí své nemoci porozumět a „znát ji“ stejně dobře a/nebo i lépe než jeho ošetřující lékař. Proto se trendem posledních let stává tzv. „**self management**“, což znamená zvládání choroby a jejího průběhu samotným pacientem (10).

Včasná a dostatečně účinná terapie může zabránit a/nebo alespoň zmírnit rozvoj atopického pochodu a omezit vznik dalších závažných projevů, jako je např. astma (1).

Základním předpokladem úspěšnosti terapie je dobrá **compliance**, tzn. spolupráce mezi pacientem (jeho rodinou) a lékařem. Důvěra rodičů k lékaři a ochota ke spolupráci je nezbytná. Lékař by měl poskytnout informace o podstatě onemocnění, jeho prevenci a možnostech léčby. Lékař by též měl s pacientem prodiskutovat, do jaké míry je pacient schopen a ochoten investovat svoji energii a čas do léčby tohoto onemocnění. Lékař by též měl uvést limity léčby – pro reálnou představu pacienta, co může po léčbě očekávat. Součástí je i podrobná edu-

Obrázek 1. Asteatotická kůže očních víček u dětské formy atopické dermatitidy



Obrázek 2. Cheilitida u pacientky s atopickou dermatitidou



Obrázek 3. Eczema impetiginisatum



Obrázek 4. Eczema impetiginisatum u kojence



kace o způsobu aplikace léků, jejich nežádoucích účincích a eventuálních interakcích. Bylo prokázáno, že průměrný rodič si zapamatuje pouze 5–10% všech sdělených informací lékařem. Proto se dobrými pomocníky mohou stát připravené informační letáčky, brožury, jasně vysvětlující základní pojmy i nejčastější otázky pacientů.

Základem terapie pacienta s AD je lokální léčba. Důležitá je volba správného prostředku, jeho galenická forma a dávka dle věku pacienta a lokalizace projevů.

V etiopatogenezi AD se uplatňuje výrazně porušená kožní bariéra. Z tohoto důvodu jsou

nepostradatelnou léčbou prvního kroku **emoliencia**. Tyto prostředky zlepšují a obnovují kožní bariéru, hydratují, upravují patologické pH, zvláčňují a promašťují (11). Existují různé typy emoliencií. Volba základu topického přípravku (typu o/v anebo v/o) se odvíjí od současného stavu kůže pacienta. Přípravky v podobě krému a/nebo emulze s nízkým podílem olejové fáze jsou indikovány pro často mokvající akutně zánettivé stavy AD, zatímco ložiska chronického charakteru (suchá s výraznou lichenifikací) jsou indikována k terapii přípravkem ve formě masti. Pro pacienty s výraznou xerózou je mastový základ zcela jistě účinnější, ale s aplikací krémů dosahujeme lepší compliance. Emoliencia by se měla správně aplikovat minimálně 2x denně, vždy hned po koupeli. Na základě studií Grimalta z roku 2006, snižuje pravidelná aplikace emoliencií spotřebu lokálních kortikoidů (12). Další studie ukazují, že preventivní terapie emoliencii u novorozenců, kde alespoň 1 blízký příbuzný trpí AD, významně snižuje výskyt AD (13). Novinkou mezi emoliencii jsou preparáty obsahující cholesterol, volné mastné kyseliny a ceramidy. Tyto preparáty mají účinnost srovnatelnou s účinností středně silných lokálních kortikosteroidů (14). Další novinkou posledních let jsou tzv. „bariérové krémy“. Tyto preparáty obsahují protizánětlivé složky, kyselinu hyaluronovou, telmestein, inhibitory metaloproteináz (MMP2). Významně potlačují svědění, pálení a bolest, zvyšují vlhkost stratum corneum, a tím zlepšují funkci epidermální bariéry (15). V současné době probíhají výzkumy různých druhů emoliencií snižujících pH epidermis, což by mohlo mít protektivní efekt na integritu stratum corneum a aktivaci epidermálních enzymů (16).

Mezi emoliencia se řadí i **koupelové oleje**, které mají velký význam pro udržování správné hygieny atopické pokožky. Tvoří okluzivní film na celém těle pacienta, který chrání před transepidermální ztrátou vody, mají hydratační a promašťující efekt. Koupel by měla být krátká, podle posledních doporučení maximálně do 5 minut. Olej by se měl přidávat v posledních 2 minutách. Významné je „pravidlo 3 minut“: kůži je nutno ošetřit do tří minut po koupeli, dokud je ještě vlhká, jinak si nezachová hydrataci, voda se odpaří a dojde ke kontrakci rohové vrstvy, popraskání a dalšímu přesušení atopické kůže (11). Nejčastěji využíváme oleje obsahující parafinum liquidum, arachidis oleum, oleum amygdalae. Podle doporučení prof. Oranje jsou v akutním stadiu ekzému velmi účinné koupele s chloridem sodným při naředění 9g NaCl v 1 litru vody, a/nebo s hypermanganem při naředění 1:10000. V chronickém stadiu AD se doporučuje postupné zvyšování koncen-

trace, až do koncentrace soli v mořské vodě: 30–36 g NaCl v 1 litru vody (prof. Oranje, 19. kongres Evropské Akademie Dermatovenerologie, Göteborg 2010 – přednáška).

Obklady se používají v akutní, mokvající fázi. Pro impetiginizovaná ložiska lze použít slabý roztok hypermanganu. V akutní fázi s intenzivním pruritem se zdá být velmi účinná terapie „vlhkých obkladů“ („wet-wrap therapy“). Na postižená ložiska na těle aplikujeme kombinaci lokálního kortikosteroidu a emoliencia, na která přiložíme vlhký obklad a na povrch přidáme suchý obklad. Tato terapie přináší velmi rychlou úlevu, ale měla by být použita jen krátkodobě, při akutní exacerbaci AD (Wynnys L, American Academy of Dermatology, New Orleans 2011 – přednáška).

V akutní fázi se k intervenční terapii používají **lokální kortikosteroidy**. Využívá se jejich silný protizánětlivý, vazokonstrikční, antiproliferační, imunosupresivní a antipruriginózní účinek (17). Tyto léky jsou doposud nepostradatelné, mají velmi dobrou snášenlivost, příznivou cenu, širokou paletu galenických forem pro různé fáze a lokalizace ekzému. Při aplikaci lokálních kortikosteroidů bereme v úvahu věk pacienta, závažnost AD, lokalizaci projevů a rozsah postižených ploch. Při lokální aplikaci kortikosteroidů používáme obvykle intervalové schéma: lokální kortikosteroidy aplikujeme maximálně 2 týdny a poté následuje stejně nebo dvojnásobně dlouhá pauza. Aplikujeme pouze jedenkrát denně, výjimečně v urgentních případech lze použít dvakrát denně krátkodobě. Preferujeme ústupový charakter léčby, po nástupu efektu ustupujeme s aplikací ob den, pak ob dva dny. Velmi důležitá je správná edukace pacienta a zábrana kortikofobie (7). Z lokálních nežádoucích vedlejších účinků jsou nejčastější: atrofie kůže, dermatitis perioralis, granuloma gluteale infantum při aplikaci na plenkovou oblast, hypopigmentace, hypertrichóza, teleangiektazie a purpura. Atrfie epidermis může vzniknout už po 7 dnech aplikace silného kortikosteroidu v okluzi a po 14 dnech aplikace středně silného kortikosteroidu, signifikantní atrofie je viditelná po týdnech, měsících aplikace. Rizikové faktory kožní atrofie jsou: mladý věk (kojenci, děti), síla kortikosteroidu, okluze, lokalizace (obličej, krk, třísla, horní, vnitřní strana stehna) (18).

Systémové nežádoucí vedlejší účinky mohou nastat po aplikaci na více než 30% povrchu těla a při velké spotřebě silných kortikosteroidů. Může dojít k supresi funkce nadledvin, neprospívání, malému vzrůstu, Cushingově syndromu, kataraktě, glaukomu, benigní cefalické hypertenzi. Při aplikaci 90 g 0,05% clobetasol propionátu

crm/ung 1x denně pouze na oblast dolních končetin zdravých jedinců nastává podle laboratorních výsledků 8. den úplná deprese hladiny kortizonu v krvi (19).

K dohojení lokálního nálezu často používáme například ichtamol a/nebo zinkovou pastu.

Jako účinná alternativa léčby lokálními kortikosteroidy se jeví **lokální imunomodulační prostředky** (topical immunomodulators, TIM, inhibitory kalcineurinu). Mechanismem účinku se tyto léky výrazně liší od lokálních kortikosteroidů. Jedná se o imunosupresiva nové generace, jejichž základním mechanismem účinku je inhibice kalcineurinu s následnou supresí transkripce genů cytokinů. Blokuji aktivaci a proliferaci T-lymfocytů, produkci cytokinů IL-2, IL-3, IL-4, TNF-alfa, faktoru stimulujícího granulocyty a makrofágy. Působí i na mastocyty, bazofily, eozinofily a Langerhansovy buňky (20). Výsledkem jsou protizánětlivé účinky srovnatelné s úrovní účinku mírných až středně silných kortikosteroidů. Topické imunomodulátory nemají rebound fenomén ani tachyfylixi a nezpůsobují atrofii kůže ani při dlouhodobém používání. Navíc, tyto preparáty příznivě modifikují dlouhodobý průběh choroby. Při jejich intervalovém používání, 2x týdně v tzv. „proaktivním“ léčebném režimu, výrazně klesá frekvence akutních exacerbací. TIMs mohou být aplikovány na celé tělo, včetně obličeje a krku. V současné době jsou na trhu dostupné tři preparáty: 1% pimekrolimus, 0,03% takrolimus a 0,1% takrolimus. 1% pimekrolimus i 0,03% takrolimus mohou být aplikovány u dětí od 2 do 18 let. 0,1% takrolimus je hrazen pro věkovou kategorii od 16 let. **Takrolimus** je makrolidový lakton izolovaný z plísňe *Streptomyces tsukubaensis*. Takrolimus je určen k léčbě středně těžké až těžké formy AD. **Pimekrolimus** je derivát ascomycinu, který byl připraven pro lokální léčbu zánětlivých kožních chorob. V dlouhodobých klinických studiích se nejlépe osvědčil v léčbě AD. Oba přípravky snižují do 3–7 dnů pruritus postižené kůže a mezi 7. a 21. dnem se snižuje intenzita příznaků AD v průměru o 70 % (21, 22). Tyto preparáty se aplikují 2x denně na postižená místa do zhojení projevů. Nedávné studie potvrzují, že kůže bez ekzémových lézí u pacientů s AD není normální a nese stejné genetické a imunologické změny jako kůže s lézemi. Proto má svůj význam „proaktivní“ léčebný režim, který je zacílen na subklinický zánět a který redukuje počet vzplanutí. V roce 2009 byly aktualizovány schválené terapeutické indikace pro takrolimus mast v rámci evropské registrace. Byly rozšířeny o léčbu dvakrát týdně k prevenci vzplanutí a prodloužení doby bez vzplanutí projevů u pacientů

se středně závažnou až těžkou AD s minimálně čtyřmi exacerbacemi onemocnění za rok, kteří reagovali na šestitýdenní počáteční léčbu takrolimem (25). Jako nejčastější nežádoucí účinky terapie TIM se vyskytují přechodné pálení kůže v prvních dnech terapie a mírný erytém v místě aplikace. Pokud jde o kožní infekce, údaje z pěti studií prokazují, že mezi takrolimem mastí a samotným vehikulem masti není žádný významný rozdíl (ani z hlediska výskytu všech infekcí, ani z hlediska infekcí virem herpes simplex). Celosvětově se v posledních letech diskutovala dlouhodobá bezpečnost aplikace topických imunomodulátorů. Objevily se obavy z toho, že dlouhodobá lokální imunosuprese v oblasti T-lymfocytů by mohla vést k následnému rozvoji kožních nádorů v místě aplikace. Toto podezření bylo vysloveno na základě mechanismu imunosupresivního účinku a experimentů na myších. Výsledky na myších však nelze aplikovat na lidský model, myši kůže je propustnější, zvířata mast olizovala, byla použita několikanásobně vyšší koncentrace léku (až 3% tacrolimus) po dobu 2 let. Studie u lidí zatím nezjistily zvýšené riziko malignit oproti obecné populaci, koncentrace v krvi při lokální aplikaci je detekovatelná jen přechodně a ve velmi nízké hodnotě (23).

Další novinkou posledních let, která může mít pozitivní vliv na terapii atopické dermatitidy, je využití prebiotik a probiotik. Probiotika jsou živé mikroorganismy, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele. Prebiotika jsou nestravitelné látky, jejichž konzumace má příznivý fyziologický účinek na hostitele selektivní stimulací růstu nebo aktivity některých kmenů střevní mikroflóry. Podle jedné z teorií může být zvyšující se výskyt AD spojený se změnou střevní mikroflóry, ke které dochází už v kojeneckém věku. Terapie pro- a prebiotiky, a díky tomu úprava střevní mikroflóry, by mohla zabránit vzniku či progresi AD. Podpora této teorie vyžaduje provedení ještě mnoha dalších klinických studií (24).

AD je velmi častým onemocněním, jehož incidence nadále stoupá. Cílem terapie AD je zlepšení kvality života jak samotného pacienta, tak i jeho rodiny. Základem úspěšné terapie je edukace pacienta a dobrá spolupráce mezi lékařem a pacientem.

Literatura

1. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, et al. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 1st ed, vol. 1. Elsevier 2003: 149–174.
2. Lam J, Friedlander SF. Atopic Dermatitis: A recent advances in the field. Paediatr Health, 2008; 2(6): 733–747.

3. Wolff K, Johnson RA. Fitzpatrick's colour atlas and synopsis of clinical dermatology. 5th Ed. McGraw-Hill 2005; 33–38.
4. Williams H, Flor C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2006; 118: 209–213.
5. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. Current Medical Research and Opinions, 2010; 26(3): 633–640.
6. Jiráková A, Slavíková Š, Vojáčková N, Göpfertová D, Hercogová J. Vliv atopického ekzému dítěte na členy jeho rodiny – česká validace dotazníku. Čes-slov Derm, 2010; 85(6): 318–324.
7. Benáková N. Atopická dermatitida v roce 2009. Čes-slov Derm, 2009; 84(2): 65–86.
8. Jiráková A, Slavíková Š, Vojáčková N, Hercogová J. Atopická dermatitida. Postgraduální medicína, 2010; 12(4): 409–418.
9. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. Int J Clin Pract, 2006; 60(8): 984–992.
10. Möhrensclager M, Darsow U, Schnopp C, et al. Atopic eczema: What is new? JEADV, 2006; 20(5): 503–511.
11. Hercogová J. Léčebné možnosti u atopické dermatitidy. Komentář. Medicína po promoci, 2007; 8(3): 44–45.
12. Grimalt R, Menegaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology, 2007; 214(1): 61–67.
13. Simpson E, et al. A pilot study of emollients therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol, 2010; 63(4): 587–593.
14. Sugarman J, Parish L. Efficacy of a lipid-based, barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. J Drugs Dermatol, 2009; 8(12): 1106–1111.
15. Patrizi A, Raone B, Neri I. MAS063DP cream. Expert Opin Pharmacother, 2009; 10(7): 1223–1230.
16. Hachem JP, Roelandt T, Schürer N, et al. Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydric acids improves processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. J Invest Dermatol, 2010; 130(2): 500–510.
17. Hercogová J. Topical anti-itch therapy. Dermatol Therapy, 2005; 18(4): 341–343.
18. Warner MR, Camisa Ch. Topical Corticosteroids. In: Wolvertson S. Comprehensive Dermatologic Drug therapy. 2nd ed. Elsevier, 2007: 700–732.
19. Carruthers JA, et al. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate. Br Med J, 1975; 4: 203–204.
20. Čapková Š. Možnosti léčby atopické dermatitidy v roce 2008. Farmakoterapie 2008; Suppl. 3: 22–31.
21. Thestrup-Pedersen K. Tacrolimus treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003; 3(5): 359–362.
22. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. JEADV, 2003; 17(5): 493–503.
23. Paller A, Brinkmann W, Rico J, et al. A prospective pediatric longitudinal evaluation to assess the long-term safety of tacrolimus ointment for the atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol, 2007; 56(Suppl 2): 2AB3.
24. Misery L. Therapeutic perspectives in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2010. [Epub ahead of print].
25. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protopic/emea-combined-h374en.pdf.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2011

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2011

MUDr. Anna Jiráková

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 181 00 Praha 8
annajirakova@seznam.cz