

Postępowanie diagnostyczno-lecnicze w pokrzywce

Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii*

Diagnostic and therapeutic guidelines in urticaria

Wiesław Gliński¹, Wojciech Silny², Magdalena Czarnecka-Operacz³, Marek Jutel⁴, Tadeusz Płusa⁵, Waldemar Placek⁶

¹Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Przewodniczący Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Kierownik Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

⁵Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie

⁶Specjalista Krajowy ds. Dermatologii i Wenerologii, Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

*Dokument zatwierdzony przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 1–10

Streszczenie

Pokrzywka to schorzenie o złożonej i niejednorodnej etiologii, łatwe do rozpoznania, stanowiące jednak trudne wyzwanie w zakresie określenia przyczyny objawów oraz leczenia. W przypadku każdego pacjenta konieczne jest przeprowadzenie pełnego panelu badań dodatkowych zarówno w zakresie podstawowym, jak i swoistych prób prowokacyjnych. Postępowanie terapeutyczne obejmuje przede wszystkim unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne oraz leczenie chorób związanych z ich występowaniem. W terapii objawowej w pierwszej kolejności stosuje się leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, charakteryzujące się dodatkowym działaniem przeciwzapalnym oraz dobrym profilem bezpieczeństwa. W ciężkich przypadkach, niepoddających się ww. leczeniu należy zwiększyć dawkę stosowanego leku przeciwhistaminowego (nawet 4-krotnie), a w razie braku efektu zastosować wybrane metody alternatywne. Trzeba jednak podkreślić, że włączanie glikokortykosteroidoterapii ogólnej oraz cyklosporyny A – ze względu na potencjalne działania niepożądane tych leków – powinno być zarezerwowane jedynie dla ciężkich przypadków klinicznych.

Słowa kluczowe: pokrzywka, diagnostyka, leczenie.

Abstract

Urticaria is characterized by a complex and diverse aetiology. It is an easy disease to diagnose but identification of eliciting factors as well as treatment present a great challenge for physicians. Each individual patient requires the whole panel of diagnostic procedures including specific provocations, selected according to the clinical characteristics of the case. The first line therapeutic approach is composed of avoidance of triggering factors and treatment of any associated diseases. Symptomatic pharmacological treatment with second generation antihistamines presenting antiinflammatory properties and low adverse effect profile is effective in most patients. In severe nonresponding cases higher doses of antihistamines (up to fourfold) should be applied before switching to selected alternative medications. It should be stressed that systemic treatment with corticosteroids or cyclosporin A because of their unfavourable adverse effect profile is reserved only for severely affected patients.

Key words: urticaria, diagnostics, therapy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Pokrzywka to niejednolita jednostka chorobowa, w której podstawowym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy, będący wynikiem obrzęku skóry. Może mieć on czerwone, różowe lub porcelanowobiałe zabarwienie. Charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem po kilku lub kilkunastu godzinach bez pozostawienia śladu. Typowe bąble pokrzywkowe są swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. W pokrzywce obrzęk dotyczy górnych warstw skóry właściwej; jeżeli proces chorobowy umiejscowiony jest w głębszych warstwach skóry właściwej oraz obejmuje tkankę podskórną, wówczas określa się go mianem obrzęku naczynioruchowego.

Epidemiologia, histologia, patomechanizm

Pokrzywka jest schorzeniem o niejednolitej etiologii, którego częstość występowania szacuje się na ok. 15–20% ogólnej populacji [1].

Histologicznie bąbel pokrzywkowy charakteryzuje obrzęk w obrębie górnych warstw skóry właściwej i poszerzenie postkapilarnych naczyń krwionośnych oraz naczyń limfatycznych tego obszaru. W obrzęku naczynioruchowym podobne zmiany dotyczą dolnych warstw skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. W obrębie skóry objętej procesem pokrzywkowym dochodzi do aktywacji cząsteczek przylegania i powstawania mieszanego nacieku okołonaczyniowego złożonego z neutrofilii i/lub eozynofili, makrofagów oraz limfocytów T-pomocniczych (Th) [2]. Charakterystyczną cechą pokrzywki opóźnionej z ucisku jest naciek dotyczący środkowych i dolnych warstw skóry właściwej [3].

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy mają podobny patomechanizm. Istotą procesu chorobowego jest wzrost przepuszczalności drobnych naczyń i przesiek osocza do przestrzeni międzykomórkowych. Do powstania reak-

cji pokrzywkowej może dochodzić w oparciu o mechanizm zarówno immunologiczny, jak i nieimmunologiczny [4–6]. Mechanizm immunologiczny to przede wszystkim reakcje alergiczne typu I (IgE-zależne), reakcje typu III oraz aktywacja komplementu na drodze klasycznej lub alternatywnej. Na mechanizm nieimmunologiczny składają się natomiast reakcje pokrzywkowe wywołane przez tzw. uwalniacze histaminy, czynniki fizykalne, neurogenne, neurohormonalne oraz endokrynologiczne (tab. 1).

Kluczowymi komórkami biorącymi udział w reakcji pokrzywkowej są komórki tuczne i granulocyty zasadochłonne, a głównym mediatorem – histamina odpowiedzialna za powstanie rumienia, bąbla pokrzywkowego oraz obrzęku [7]. Histamina, a także inne mediatory naczynioaktywne uwalniane są z wyżej wymienionych komórek w przebiegu reakcji immunologicznej lub nieimmunologicznej, mogą być również wprowadzone do skóry np. przez ukłucia owadów i roślin [4]. Działając na drobne naczynia w skórze lub tkance podskórnej, wazoaktywne mediatory powodują kurczenie się komórek śródbłonna, co prowadzi do powiększenia przestrzeni międzykomórkowych, wzrostu przepuszczalności naczyń oraz rozwoju obrzęku tkankowego. Ponadto pobudzają one zakończenia nerwowe, powodując powstanie bodźca ortodromowego, wędrującego do ośrodkowego układu nerwowego i wywołującego uczucie świądu. Bodziec odwrotny – antydromowy, wpływa na receptory nerwowe, aktywując uwalnianie substancji P, która odpowiada m.in. za odruchowe zaczerwienienie skóry [8–11] oraz uwalnianie mediatorów z komórek tucznych [4, 10].

Przykłady mediatorów i komórek mogących brać udział w reakcji pokrzywkowej przedstawiono w tab. 2.

Efekt kliniczny działania histaminy zależy od pobudzenia swoistych dla niej receptorów histaminowych (H₁, H₂,

Tab. 1. Przykłady mechanizmów nieimmunologicznych w różnych odmianach pokrzywek

Mechanizm	Odmiana	Czynnik wywołujący
bezpośrednia degranulacja komórek tucznych	polekowa (parenteralnie)	opiaty, polimyksyna, D-tubokuraryna, diagnostyczne środki kontrastowe
	kontaktowa	kwas benzoesowy, kwas cytrynowy, balsam peruwiański, pochodne kwasu nikotynowego, białka pochodzenia spożywczego
leukotrienowy	aspirynowa	kwas acetylosalicylowy, NSLP (niesteroidowe leki przeciwzapalne), barwniki azowe, benzoesany
nieokreślony (fizykalny)	wywołana z zimna, słoneczna, opóźniona z ucisku, cholinergiczna, wibracyjna, wodna, ciepła, adrenergiczna	dermografizm, ochłodzenie skóry, UVB, rzadziej UVA, ucisk głębszych tkanek, wysiłek fizyczny, pocenie, drgania (narzędzi), kontakt z wodą, ogrzanie skóry, stres

Tab. 2. Mediatorzy mogące brać udział w reakcji pokrzywkowej

komórki tłuszczowe	histamina, prostaglandyna D ₂ , leukotrieny B ₄ , C ₄ , D ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofili (ECF) i neutrofilów (NCF), tryptaza, chymaza, interferon- α (INF- α), IL-1, -4, -5, -6, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1 α , MIP-2 α), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)
komórki endotelialne	prostaglandyna I ₂
trombocyty	czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik płytkowy 4
eozynofile	<i>major basic protein</i> (MBP), eozynofilowe białko kationowe (ECP), leukotrien C ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF)
neutrofile	leukotrien B ₄ , tryptaza, chymaza
bazofile	histamina, tryptaza, chymaza, leukotrieny C ₄ , D ₄ , czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofili (ECF) i neutrofilów (NCF)
neurocyty	neuropeptydy, acetylocholina
komórki naskórka	interleukiny-1, -3, -6, -8, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α)
makrofagi	interleukiny-1, -6, -8, -10, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1 α , MIP-2 α), RANTES, interferony i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), składniki dopełniacza: C ₁ , C ₂ , C ₃ , C ₄ , C ₅ , enzymy: aktywator plazminogenu, lipazy, cytolityczne proteiny, reaktywne związki tlenowe
osocz	kininy, produkty degradacji włókniaka, czynnik osoczowy

H₃, H₄ i prawdopodobnie H₅). Uznaje się, że w procesach alergicznych dla działania histaminy istotne znaczenie mają głównie receptory H₁ i H₂, z tym, że za miejscowe działanie prozapalne odpowiada ten pierwszy, a ostateczny efekt zależy od dominacji jednego bądź drugiego receptora na powierzchni komórki. Aktywacja receptora H₂ odgrywa istotną rolę w mechanizmach tolerancji antygenów [12]. Różnice w odpowiedzi komórki na histaminę – zależne od rodzaju receptora – wynikają z różnego sposobu przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego przez receptory H₁ i H₂. Wiele komórek (monocyty, limfocyty T i B, granulocyty) ma receptory H₁, H₂, H₃, H₄, co wskazuje, że histamina – oprócz działania bezpośredniego w reakcjach zapalnych – może modulować także odpowiedź immunologiczną [13].

W pokrzywce obserwuje się zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy zachodzącymi niezależnie procesami zapalnymi. Przykładowo aminy biogenne i inne mediatorzy pokrzywkowe uwalniane przez komórki tłuszczowe aktywują dopełniacz, a produkty degradacji dopełniacza mogą powodować uwalnianie wspomnianych mediatorów z komórek tłuszczowych. Ponadto istnieją liczne inhibitory endogenne unieczynniające mediatorzy mastocytarne, a zmiany w ich zakresie mogą prowadzić do rozwoju objawów pokrzywki i/lub obrzęku naczyń ruchomych (niedobór inhibitora C_{1q}-esterazy w przypadku wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych) [14, 15].

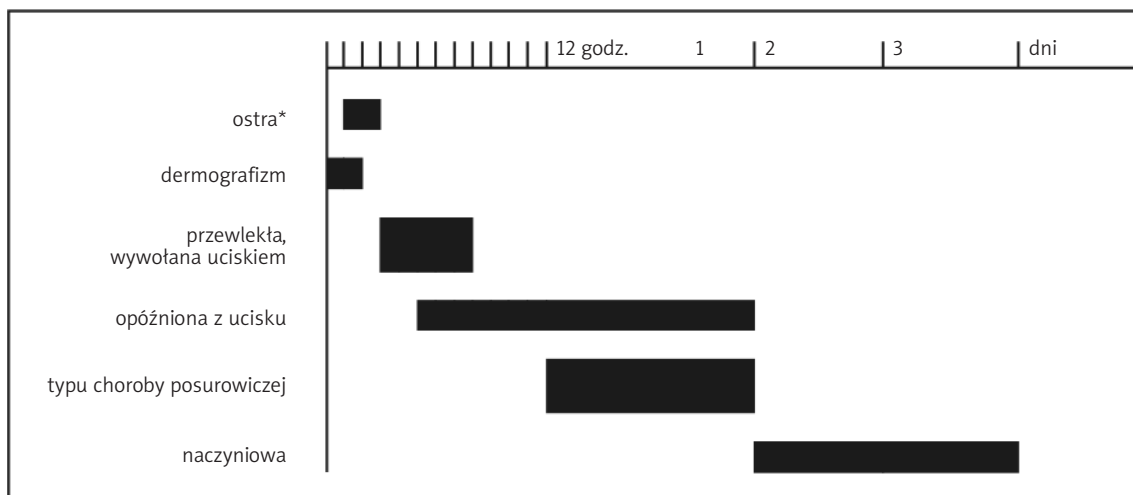
W odniesieniu do części przypadków przewlekłej pokrzywki idiopatycznej kluczowe wydaje się być podłoże autoimmunologiczne. Dyskutowany jest możliwy udział autoprzeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko fragmentowi α receptora o wysokim powinactwie dla IgE, przeciwko cząsteczce IgE, jak również autoprzeciwciał przeciwko antygenom tarczycowym (anty TPO, anty TG, anty TRACK) w patomechanizmie pokrzywki autoimmunologicznej [16–20].

Inny element etiopatogenetyczny opisywany zwłaszcza w pokrzywce przewlekłej to udział ognisk przewlekłego stanu zapalnego o charakterze infekcyjnym, np. *gastritis chronica* zależne od infekcji *Helicobacter pylori*, przewlekłe infekcje bakteryjne układu oddechowego czy infestacje pasożytnicze [21, 22]. Pokrzywka w formie objawowej może zatem pojawiać się w przebiegu zróżnicowanych procesów zapalnych, chorób mediowanych immunologicznie i autoimmunologicznie oraz towarzyszyć procesom nowotworowym.

W przebiegu reakcji pokrzywkowej kilka godzin po działaniu bodźca sprawczego dochodzi do rozwoju objawów charakterystycznych dla późnej fazy procesu chorobowego [23, 24]. Mediatorzy uwalniane z komórek tłuszczowych mają właściwości chemotaktyczne w odniesieniu do komórek prozapalnych [24], zatem po 2–8 godz. obserwuje się napływ neutrofilów, następnie eozynofili, natomiast w ciągu 24–48 godz. powstają nacieki złożone z makrofagów i limfocytów. Komórki zapalne, aktywując czynniki uwalniające histaminę, umożliwiają ponowną degradację komórek tłuszczowych [10, 25–27], są ponadto źródłem mediatorów blokujących miejscowy drenaż limfatyczny, powodujących objawy stwardnienia skóry [24], a także prowadzą do rozwoju zapalenia naczyń obserwowanego w niektórych przypadkach pokrzywki [23]. Znaczenie kliniczne późnej fazy ma istotne implikacje terapeutyczne, gdyż w leczeniu późnej fazy reakcji pokrzywkowej konieczne jest stosowanie leków przeciwzapalnych [23].

Przebieg i obraz kliniczny

W zależności od czasu trwania procesu chorobowego pokrzywkę można podzielić na ostrą i przewlekłą. Umowną granicą czasową jest 6 tyg. od pierwszego epizodu wystąpienia objawów klinicznych pokrzywki. W zakresie



* inne przewlekłe, fizykalne

Ryc. 1. Cechy różnicujące niektóre odmiany pokrzywki w zależności od czasu pojawiania się i utrzymywania bąbla pokrzywkowego

pokrzywki przewlekłej można następnie wyróżnić pokrzywkę ciągłą i nawrotową, w której zmiany nawracają okresowo, a stany bezobjawowe lub skąpoobjawowe bywają różnie długie. Około połowa przypadków pokrzywki ostrej ma tło alergiczne, a jedynie 20–25% przypadków pokrzywki o przewlekłym przebiegu wiąże się przynajmniej częściowo z ekspozycją na uczulające alergeny. Przy przewlekłym nawrotowym przebiegu częściej można podejrzewać pokrzywkę alergiczną niż w przypadku odmiany ciągłej [28].

W większości przypadków pokrzywki pojedynczy bąbel pokrzywkowy utrzymuje się w obrębie skóry przez ok. 2–3 godz., a następnie ustępuje bez pozostawienia śladu. Odstępstwem od tej reguły są pokrzywka opóźniona z ucisku (bąble utrzymują się zwykle 6–12 godz.), pokrzywki związane z kompleksami immunologicznymi (do 24 godz.) oraz pokrzywka naczyniowa, w której bąbel utrzymuje się przez 1–3 dni (ryc. 1).

Elementem różnicującym poszczególne odmiany pokrzywki może być czas pojawienia się bąbla, który upłynął od zadziałania alergenu lub bodźca. Bąble pojawiają się zwykle szybko, w ciągu pierwszej godziny, natomiast w przypadku alergenu wnikałego drogą pokarmową nieco później, dopiero gdy zostanie on wchłonięty i zaprezentowany komórkom immunokompetentnym. Ważnymi wyjątkami są też pokrzywka przewlekła wywołana uciskiem, w której bąbel pojawia się po 3 godz., a także pokrzywka opóźniona z ucisku, w przypadku której bąbel naśladuje kształt bodźca uciskowego i powstaje po 6–8 godz.

Częstość występowania i charakterystykę kliniczną niektórych typów pokrzywek przedstawiono w tab. 3. i 4. Współistnienie gorączki z wysiewem licznych, rozsianych bąbli pokrzywkowych wskazuje na tło reakcji typu choroby posurowiczej. Dodatkowo mogą występować objawy ogólnego złego samopoczucia, bóle stawowe, mięśniowe (objawy

Tab. 3. Częstość występowania różnych typów pokrzywek

Występowanie	Typ pokrzywki
bardzo często	ostra idiopatyczna, ostra związana z infekcją
często	ostra alergiczna IgE-zależna, ostra polekowa (typu choroby posurowiczej, inne), obrzęk naczynioruchowy, autoimmunologiczna, przewlekła związana z infekcjami (np. bakteryjnymi, pasożytniczymi), przewlekła pseudoalergiczna, przewlekła alergiczna IgE-zależna, aspirynowa, mechaniczna (wywołana, dermografizm)
rzadko	z zimna, opóźniona z ucisku, cholinergiczna, kontaktowa IgE-zależna/OAS
bardzo rzadko (sporadycznie)	światlna, ciepłna, wibracyjna, wodna, inne

Tab. 4. Charakterystyka kliniczna niektórych pokrzywek przewlekłych

Parametr		Pokrzywka
czas utrzymywania się bąbla	1–3 godz. 6–12 godz. do 24 godz. 1–3 dni	alergiczna i większość fizykalnych, opóźniona z ucisku, typu choroby posurowiczej, naczyńniowa
umiejscowienie	miejsce kontaktu z alergenem miejsce kontaktu z bodźcem ręce/kończyny stopy	kontaktowa (ręce), OAS (czerwień wargowa, jama ustna) z zimna*, świetlna, mechaniczna, opóźniona z ucisku wczesne zmiany typu choroby posurowiczej opóźniona z ucisku
współistnienie objawów ogólnych	gorączka ból stawowe, mięśniowe	typu choroby posurowiczej, typu choroby posurowiczej, naczyńniowa
współistnienie objawów miejscowych	bolesność	opóźniona z ucisku
czas występowania po kontakcie z alergenem/bodźcem	min/godz.** 3–8 godz.	alergiczna, fizykalna, opóźniona z ucisku

*lecz również reflektoryczna (zmiany rozsiane)

**w przypadku alergenów kontaktowych

rzekomogrypowe) oraz białkomocz. Pokrzywka typu choroby posurowiczej rozpoczyna się często od obrzęku rąk i pojawienia się bąbli w chłodniejszych okolicach ciała (odsiebne części kończyn). W przypadku występowania zlokalizowanych bąbli pokrzywkowych tylko w przypadku niektórych okolic ciała można zazwyczaj bez problemu ustalić związek z bodźcem fizykalnym (światło, niska temperatura, uraz, ucisk), możliwością przenikania alergenu przez skórę w przypadku pokrzywki kontaktowej lub przez błony śluzowe i skórę w zespole anafilaksji jamy ustnej (*Oral Allergy Syndrom – OAS*).

Badania diagnostyczne

Skuteczne leczenie chorych w pokrzywce warunkuje ustalenie czynnika sprawczego wywołującego zmiany skórne. Wymaga to od lekarza przeprowadzenia szczególnie dokładnego badania podmiotowego, przedmiotowego, wielu badań dodatkowych oraz wielu zróżnicowanych prób prowokacyjnych w celu potwierdzenia związku przyczynowego pomiędzy czynnikiem sprawczym a objawami klinicznymi pokrzywki.

W zakresie badania podmiotowego należy uwzględnić następujące elementy [29]:

- czas wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywkowego,
- częstotliwość wysiewów bąbli pokrzywkowych,
- okres utrzymywania się zmian skórnych,
- okres trwania stanów bezobjawowych,
- wielkość, kształt i lokalizację zmian skórnych,
- współistnienie objawów obrzęku naczynioruchowego,
- dodatkowe objawy podmiotowe: świąd skóry, ból,
- wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki oraz atopii,
- występowanie w przeszłości lub współistnienie chorób alergicznych, infekcyjnych, endokrynopatii bądź innych zaburzeń internistycznych,
- związek występowania objawów pokrzywki z ekspozycją na czynniki fizykalne lub wysiłek fizyczny,

- stosowane leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne, szczeniaki odpornościowe lub alergenowe, hormony, antybiotyki, leki przeczyszczające, krople do oczu, nosa, uszu itd.),
- pokarm,
- kierunek kształcenia się chorego lub rodzaj pracy zawodowej,
- hobby,
- związek wysiewów zmian skórnych z sezonem (wakacje, weekend, lato, zima),
- implanty chirurgiczne, stomatologiczne lub ortopedyczne,
- związek z cyklem miesięczkowym,
- związek ze stresem emocjonalnym,
- zastosowane leczenie i reakcja na terapię,
- zaburzenia jakości życia wynikające z objawów pokrzywki.

Pokrzywka ostra, trwająca umownie do 6 tyg., prowokowana bywa najczęściej podaniem leków lub spożyciem pokarmów. W przypadku pokrzywki ostrej relatywnie łatwo jest ustalić związek przyczynowy pomiędzy czynnikami sprawczymi a występowaniem objawów klinicznych. W zakresie diagnostyki, w zależności od charakteru podejrzanego czynnika sprawczego należy przeprowadzić testy alergologiczne i/lub próby prowokacyjne.

W pokrzywce przewlekłej, w przypadku której zmiany skórne pojawiają się po upływie 6 tyg. (przez wiele miesięcy lub lat), ustalenie związku między przyczyną a skutkiem jest trudne i wymaga szczegółowej diagnostyki. Oprócz dokładnego badania przedmiotowego i podmiotowego należy wykonać szereg badań dodatkowych, które przedstawiono w tab. 5. W tab. 6. opisano możliwości postępowania diagnostycznego w niektórych odmianach pokrzywek fizykalnych.

Leczenie pokrzywki

Postępowanie lecznicze w przypadku pokrzywki powinno obejmować 3 podstawowe działania. Pierwsze

Tab. 5. Badania dodatkowe wykonywane w diagnostyce pokrzywki przewlekłej

	Badania krwi obwodowej	Testy skórne i próby prowokacyjne	Infekcje wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze	Inne
badania podstawowe	morfologia, OB, rozmaz (eozynofilia), ASO	test prowokacyjny z aspiryną, próba penicylinowa, próba z surowicą autologiczną	badanie kału na obecność jaj pasożytów – 3 razy, badanie serologiczne na obecność pasożytów, ogniska utajonego zakażenia	analiza moczu
badania uzupełniające	clgE, aslgE, ANA, krioglobuliny, hormony tarczycy, ilościowe i czynnościowe oznaczenie składników dopełniacza, test uwalniania histaminy z granulocytów zasadochłonnych	skórne testy punktowe, testy śródskórne, naskórkowe testy płatkowe, testy prowokacyjne z pokarmem (badanie metodą podwójnie ślepej próby), diety diagnostyczne, szereg prób w celu potwierdzenia lub wykluczenia pokrzywek fizykalnych	USG jamy brzusznej, badanie w kierunku WZW	RTG klatki piersiowej, badanie histopatologiczne

z nich to unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wywołujący objawy lub usunięcie ogniska sprawczego, drugie to zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych, natomiast trzecie to supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych [30].

Unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wywołujący objawy lub usunięcie ogniska sprawczego

Ten element jest najważniejszą składową prawidłowego leczenia chorych na pokrzywkę i/lub obrzęk naczynioruchowy, gdyż praktycznie może prowadzić do wyleczenia. Ma szczególne zastosowanie w przypadku IgE-zależnej pokrzywki alergicznej (diety eliminacyjne, unikanie uczulających leków, produktów zawierających alergeny lateksowe itd.), pokrzywek fizykalnych (unikanie ekspozycji na ucisk, niską temperaturę, wibrację, UV, fotoprotekcję itd.), pokrzywek objawowych wynikających z istnienia ognisk utajonego zakażenia lub innych schorzeń układowych (*gastritis, esophagitis refluxiva* itd.) oraz niealergicznym pokrzywką polekowych (unikanie nietolerowanych leków, zastąpienie koniecznych do stosowania leków preparatami z innych grup farmaceutyków). W niektórych przypadkach powyższe postępowanie może jedynie ograniczyć nasilenie objawów klinicznych, gdyż ekspozycja na wymienione czynniki tylko uaktywnia proces pokrzywkowy o złożonym podłożu etiopatogenetycznym.

Skuteczną metodą postępowania w przypadku pokrzywki autoimmunologicznej okazało się usunięcie autoprzeciwciał przy zastosowaniu plazmaferezy, szczególnie u chorych prezentujących ciężki przebieg kliniczny [31, 32]. Inną metodą terapii w takich przypadkach jest zastosowanie cyklosporyny A, w celu zahamowania produkcji wspomnianych przeciwciał [33–35], lub wysokich dawek dożylnych immunoglobulin [36]. Takie leczenie powinno być jednak zarezerwowane dla pacjentów nie reagujących na inne metody leczenia.

Niestety, dokładne zdefiniowanie przyczyny wywołującej objawy kliniczne jest często niemożliwe (przewlekła pokrzywka idiopatyczna) i wówczas element ten praktycznie nie może być zastosowany.

Zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych

Zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych polega obecnie przede wszystkim na zastosowaniu glikokortykosteroidów. Ze względu na dokładnie poznane działania niepożądane tej grupy leków nie powinno się ich jednak stosować w terapii przewlekłej. Podstawowe wskazanie do włączenia ogólnej glikokortykosteroidoterapii stanowi zatem pokrzywka typu ostrego [37].

Inny preparat hamujący uwalnianie mediatorów pokrzywkowych to cyklosporyna A w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi (pozbawionymi działania sedatywnego). Jest to jednak postępowanie obciążone ryzykiem działań niepożądanych charakterystycznych dla cyklosporyny A i nie może być uznane za standardowe.

PUVA terapia ogranicza liczbę mastocytów w górnych warstwach skóry właściwej i okazała się skuteczna w leczeniu mastocytoz. Z kolei w przypadku pokrzywki przewlekłej można zastosować skojarzone leczenie UVA lub UVB oraz leków przeciwhistaminowych (czas leczenia 1–3 mies.), uzyskując kontrolę objawów klinicznych [38, 39].

W zakresie tego elementu terapii pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego znalazło się też wywoływanie tolerancji na czynnik sprawczy, warunkujący uwalnianie mediatorów mastocytarnych. Zastosowanie tego typu postępowania opisano m.in. w przypadku pokrzywki aspirynowej [40–42].

Supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych

Supresja objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek do-

celowych polega głównie na blokowaniu receptorów swoistych dla histaminy, jak bowiem wiadomo, prawie wszystkie objawy pokrzywki – przynajmniej pierwotnie – zależą od pobudzenia receptorów H₁ zlokalizowanych na komórkach nerwowych oraz śródbłonkowych. Leki przeciwhistaminowe, dostępne w leczeniu pokrzywki od 1950 r., stanowią skuteczną i relatywnie bezpieczną terapię pokrzywki. Wprowadzenie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, charakteryzujących się ograniczonym działaniem sedatywnym lub brakiem takiego działania niepożądanego, wyraźnie poprawiło jakość życia chorych na pokrzywkę. Dodatkowo nowoczesne leki przeciwhistaminowe działają przeciwzapalnie, hamując uwalnianie cytokin prozapalnych z bazofili oraz mastocytów [43, 44]. W niektórych przypadkach zastosowanie wyższych dawek leków przeciwhistaminowych niż zwykle zalecanych pozwala na lepsze kontrolowanie objawów klinicznych, jednak konieczne są szersze badania w ww. zakresie [45, 46]. Znacznym postępowaniem w zakresie bezpieczeństwa leczenia przeciwhistaminowego było wprowadzenie niezależnych od cytochromu P450 metabolitów wcześniej znanych leków przeciwhistaminowych. Przykładami takich preparatów są feksofenadyna, dezkarboksyloratadyna lub levocetyryzyna, będąca aktywnym enantiomerem cetyryzyny. W aspekcie bezpieczeństwa leczenia przeciwhistaminowego najważniejsze wydają się być interakcje pomiędzy lekami przeciwhistaminowymi starej generacji (o działaniu sedatywnym) a lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak leki przeciwbólowe, hipnotyczne, sedatywne i poprawiające nastrój, a także alkoholem. Działanie antycholinergiczne wspomnianej grupy leków przeciwhistaminowych mogą przedłużać inhibitory MAO. Z wyjątkiem levocetyryzyny i feksofenadyny wszystkie inne nowe leki przeciwhistaminowe są przynajmniej częściowo metabolizowane przez cytochrom P450 [47]. Wiąże się z tym możliwość wzrostu ich stężenia w osoczu w przypadku jednoczesnego leczenia innym preparatem metabolizowanym tym samym szlakiem enzymatycznym (np. erytromycyna, ketokonazol). W przypadku feksofenadyny zachodzi interakcja z systemem GP w obrębie jelit, co prowadzi do wzrostu stężenia leku w osoczu przy równoczesnym stosowaniu ketokonazolu lub erytromycyny.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że biorąc pod uwagę dobry profil bezpieczeństwa, leki przeciwhistaminowe drugiej generacji powinny być uznane za pierwszą linię terapeutyczną w przypadku chorych na pokrzywkę. W przypadku braku efektu takiego leczenia, zanim podejmiemy decyzję o wprowadzeniu alternatywnej metody, wskazane jest zwiększenie dawki leku przeciwhistaminowego (nawet 4-krotne) [30].

Inne możliwości terapeutyczne

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego chorych po zastosowaniu wyższych dawek leków przeciwhi-

Tab. 6. Diagnostyka niektórych odmian pokrzywek fizykalnych

	Pokrzywka wywołana, dermatografizm	Pokrzywka opóźniona z ucisku	Pokrzywka cholinergiczna	Pokrzywka ciepła	Pokrzywka z zimna	Pokrzywka słoneczna	Pokrzywka wodna	Pokrzywka wibracyjna
badanie podmiotowe	charakterystyczny wywiad	charakterystyczny wywiad	typowy wywiad	typowy wywiad	charakterystyczny wywiad (osobniczy i rodzinny)	typowy wywiad (sezonowość)	charakterystyczny wywiad	wywiad – niekiedy występuje rodzinnie
badanie przedmiotowe	dermatografizm: natychmiastowy (5–10 min), pośredni (30 min–2 godz.), opóźniony (4–6 godz.)	typowy obraz kliniczny	charakterystyczny obraz kliniczny (wysiew drobnych, silnie swędzących bąbli)	objawy kliniczne w miejscach eksponowanych na zimno, objawy ogólne	obszary skóry wystawione na światło słoneczne – objawy ogólne	drobne, silnie swędzące bąble, niekiedy występują wokół mieszków włosowych	nasilenie reakcji proporcjonalnie do czasu trwania i intensywności drgań	
badanie dodatkowe i próby prowokacyjne	próba dermatografometrem wg Jansa i Warina	próba uciskowa (różne modyfikacje)	test wysiłkowy, testy farmakodynamiczne, testy z przegrzaniem ciała, testy stresowe itp.	próby prowokacyjne	testy prowokacyjne: z zimną wodą, kostką lodu, oziębianie ciała, oznaczenie krioglobulin w surowicy itp.	tylko w ośrodkach specjalistycznych, próby świetlne (6 podtypów w zależności od długości fali)	test prowokacyjny (często z użyciem atropiny w celu zróznicowania z pokrzywką cholinergiczną)	test prowokacyjny

Tab. 7. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji* stosowane w leczeniu pokrzywki

Nazwa	Dawka dzienna (mg)	Krótką charakterystyka
Leki wymagające aktywacji w wątrobie		
cetyryzyna	10	największa absorpcja z przewodu pokarmowego, szybkie działanie, brak aktywnych metabolitów
loratadyna	10	długa eliminacja, metabolit = desloratadyna
terfenadyna	180	lek wycofany (działania niepożądane), metabolit = feksofenadyna, słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego
Modyfikacja preparatu źródłowego (leki w postaci czynnej)		
lewocetyryzyna	5	brak wpływu na kanały potasowe
desloratadyna	5	brak wpływu na kanały potasowe, duże powinowactwo do receptorów H ₁ , długie działanie (T od 0,5 do 24 godz.), brak aktywnych metabolitów
feksofenadyna	180	długie działanie (T od 0,5 do 18 godz.), brak aktywnych metabolitów, słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego

* – nie przechodzą przez barierę krew-mózg,
 – cechują się wysokim wiązaniem się z białkami surowicy,
 – w rekomendowanych dawkach pozbawione są działania hamującego na OUN,
 – działają przeciwwzpalnie
 – czas hamowania skórnych testów punktowych to 4–14 dni

staminowych można rozważyć włączenie alternatywnych metod terapii, którymi są:

- połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H₁ z blokerem H₂ [48–51] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),
- połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z lekiem antyleukotrienowym [52–54] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),
- monoterapia takimi lekami, jak ketotifen, montelukast, oksatamid, doksepin [55–59] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań),
- dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie [30] (dostępne tylko wyniki otwartych badań niekontrolowanych).

Niektóre alternatywne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pokrzywki, w tym:

- kwas traneksamowy i kromogliokan sodowy w pokrzywce przewlekłej [60, 61],
- nifedypina w pokrzywce typu *dermographismus* [62],
- kolchicina oraz indometacyna w opóźnionej pokrzywce z ucisku [63, 64].

Aby w pełni można było ocenić skuteczność metod alternatywnych, konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych na liczniejszych populacjach chorych.

Wnioski końcowe

Pokrzywka to schorzenie o złożonej i niejednorodnej etiologii, a zatem każdy przypadek pacjenta prezentującego objawy pokrzywki powinien być traktowany indywidualnie. Konieczna jest ścisła współpraca pomiędzy lekarzem

i pacjentem, przeprowadzenie pełnego panelu badań dodatkowych, w tym prób prowokacyjnych dobranych indywidualnie do charakterystyki klinicznej przypadku. Postępowanie terapeutyczne to przede wszystkim unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne oraz leczenie chorób związanych z ich występowaniem. W większości przypadków kontrolę stanu chorych można uzyskać dzięki zastosowaniu leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, które charakteryzują się dodatkowym działaniem przeciwwzpalnym oraz dobrym profilem bezpieczeństwa. W przypadkach niereagujących na wspomniane leczenie należy zwiększyć dawkę stosowanego leku przeciwhistaminowego (nawet 4-krotnie), a w razie braku poprawy rozważyć zastosowanie metod alternatywnych. Trzeba podkreślić, że włączanie glikokortykosteroidoterapii ogólnej oraz cyklosporyny A – ze względu na potencjalne działania niepożądane tych leków – powinno być zarezerwowane jedynie dla ciężkich przypadków klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003; 58: 1224-34.
2. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. Int Arch Allergy Immunol 1998; 115: 210-14.
3. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D, et al. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. Br J Dermatol 1994; 131: 341-7.
4. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 146-54.
5. Silny W, Piotrowski M, Czarnecka-Operacz M. Results of diagnostic tests in chronic urticaria. Post Derm 1992; 9: 231-8.
6. Piotrowski M, Silny P. Pathomechanism and classifications of urticaria. Alergia Astma Immunol 1997; 2: 136-40.
7. Sussman G. Urticaria – current concepts of pathogenesis and treatment. Med Clin N Amer 1987; 8: 1528-39.

8. Czarnetzki BM. Mechanisms and mediators in urticaria. *Semin Dermatol* 1987; 6: 272-85.
9. Czarnetzki BM. Urticaria. In: Immune mechanisms in cutaneous diseases. Norvis DA (ed.). Marcel Dekker Inc, New York 1989; 653-70.
10. Kaliner M. Asthma and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 510-20.
11. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. Dissociation of cutaneous vascular permeability and the development of cutaneous late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 669-76.
12. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 82-92.
13. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 413: 420-5.
14. Yecies LD, Kaplan AP. Urticaria. In: Clinical immunology. Parker CW (ed.). Saunders. Philadelphia 1980; 1283-315.
15. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C₁-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
16. Nürnberg W. Chronic urticaria – an autoimmune diseases? *Allergologie* 1994; 17: 21-23.
17. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
18. Szulczyńska-Gabor J, Czarnecka-Operacz M. Autoimmune chronic urticaria – diagnostic and therapeutic possibilities. *Pol Merk Lek* 2003; 79: 82-85.
19. Juhlín L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
20. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al. Anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
21. Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273-82.
22. Wedi B, Wagner S, Werfel T, et al. Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-94.
23. Lemanske RF Jr, Kaliner M. Mast cell-dependent late phase reactions. *Clin Immunol Rev* 1981-1982; 1: 547-80.
24. Keahey TM. The pathogenesis of urticaria. *Dermatol Clin* 1985; 3: 13-28.
25. Lett-Brown MA, Thueson DO, Plank DE, et al. Histamine-releasing activity. V. Characterization and purification using high-performance liquid chromatography. *Cell Immunol* 1984; 87: 445-51.
26. White MV, Kaliner MA. Neutrophils and mast cells. I. Human neutrophil-derived histamine-releasing activity. *J Immunol* 1987; 139: 1624-30.
27. Schulman ES, Liu MC, Proud D, et al. Human lung macrophages induce histamine release from basophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 230-5.
28. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 155-61.
29. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316-20.
30. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321-31.
31. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
32. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.
33. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
34. Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273-5.
35. Toubi E, Blant A, Kessel A, et al. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.
36. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
37. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295-7.
38. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 449-50.
39. Olafsson JH, Larko O, Roupe G, et al. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 228-31.
40. Piotrowski M, Silny W, Czarnecka-Operacz M. Induction of tolerance to acetylsalicylic acid as a method treatment of aspirin induced urticaria. *Przeg Derm* 1996; 83: 447-52.
41. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Diagnostics and treatment of physical urticaria. *Alergia Astma Immun* 2001; 6: 90-4.
42. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030-2.
43. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Place of antihistaminic drugs in therapy of allergic skin diseases. *Przew Lek* 2005; 5: 101-7.
44. Lippert U, Möller A, Welker P, et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000; 9: 118-24.
45. Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324-27.
46. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, et al. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3: 23-5.
47. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 116-24.
48. Bleehe SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81-8.
49. Diller G, Orfanos CE. Management of idiopathic urticaria with H1 + H2 antagonists. A crossover double blind long-term study. *Z Hautkr* 1983; 58: 785-93.
50. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 262-6.
51. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981; 117: 404-7.
52. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619-25.
53. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-7.
54. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind,

- placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484-8.
55. Kamide R, Niimura M, Ueda H, et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989; 62: 322-5.
 56. Beck HI, Cramers M, Herlin T, et al. Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. A double blind study. *Dermatologica* 1985; 171: 49-51.
 57. Peremans W, Mertens RL, Morias J, et al. Oxatomide in the treatment of chronic urticaria. A double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologica* 1981; 162: 42-50.
 58. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, et al. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001; 137: 99-100.
 59. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1607-14.
 60. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980; 35: 139-41.
 61. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 369-70.
 62. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287-91.
 63. Lawlor F, Black AK, Ward AM, et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120: 403-8.
 64. Dover JS, Black AK, Ward AM, et al. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289-98.