

Leczenie toczenia rumieniowatego układowego. Część I. Zalecenia leczenia toczenia rumieniowatego układowego

Treatment of systemic lupus erythematosus. Part I. Guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus

Joanna Kur-Zalewska, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, zalecenia, leczenie.

Key words: systemic lupus erythematosus, guidelines, treatment.

Streszczenie

W artykule przedstawiono zalecenia leczenia różnych postaci toczenia rumieniowatego układowego oparte na aktualnych rekomendacjach Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz na wynikach dostępnych badań klinicznych.

Summary

We present guidelines for the treatment of various aspects of systemic lupus erythematosus based on current European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology recommendations and results of available clinical trials.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii, charakteryzującą się obecnością autoanticypali w surowicy i zajęciem wielu narządów, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzącą do zwiększonej chorobowości i śmiertelności [1–3].

Sposób leczenia SLE zależy od aktywności i ciężkości choroby oraz zajętych narządów [1, 2]. Upraszczając, można wyróżnić dwie postaci SLE – pierwsza przebiega bez zagrożenia życia i bez zagrożenia funkcji zajętych narządów (nazywana dalej SLE bez zajęcia ważnych narządów), druga przebiega z zagrożeniem życia lub z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (nazywana dalej SLE z zajęciem ważnych narządów) [1–3]. Pierwsza postać SLE dotyczy chorych, u których występują objawy ogólne, takie jak zmęczenie, ogólne osłabienie, stany podgorączkowe

lub gorączka, brak tężnienia i zmniejszenie masy ciała, zmiany skórno-śluzówkowe i stawowo-mięśniowe oraz łagodne i umiarkowane zajęcie błon surowiczych, narządu wzroku, przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i krwiotwórczego [1, 3]. Do drugiej grupy zalicza się przede wszystkim chorych z zajęciem nerek i układu nerwowego, ale także z ciężkim zajęciem błon surowiczych, układu sercowo-naczyniowego, płuc, układu krwiotwórczego, przewodu pokarmowego i w ciężkim stanie ogólnym [1, 3].

U większości chorych z aktywnym SLE leczenie można podzielić na dwa etapy. Pierwszy to tzw. indukcja remisji, czyli intensywne leczenie, które ma jak najszybciej, zwykle w ciągu 3–6 miesięcy, doprowadzić do ustąpienia objawów. Drugi etap to tzw. leczenie podtrzymujące, mające na celu jak najdłuższe utrzymanie remisji choroby za pomocą jak najmniejszej liczby leków stosowanych w najniższych skutecznych dawkach.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Kur-Zalewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, faks +48 22 681 69 20, e-mail: jkur-zalewska@wim.mil.pl

Praca wpłynęła: 24.05.2012 r.

Leczenie aktywnego tocznia rumieniowatego układowego bez zajęcia ważnych narządów

W leczeniu SLE bez zajęcia ważnych narządów zaleca się stosowanie małych dawek doustnych glikokortykosteroidów (GKS) ($< 0,25$ mg/kg m.c./dobę w przeliczeniu na prednizon), leków antymalarycznych (z uwagi na skuteczność potwierdzoną w badaniach klinicznych i lepszy profil bezpieczeństwa preferowana jest hydroksychlorochina w dawce 2×200 mg/dobę, jeśli jest ona niedostępna, podaje się chlorochinę w dawce 250 mg/dobę przez 5–7 dni w tygodniu) oraz leków objawowych, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), miejscowych preparatów GKS i miejscowych środków fotoprotekcyjnych [1, 2, 4, 5].

W razie nieskuteczności powyższego leczenia i w ciężkich postaciach SLE bez zajęcia ważnych narządów, tj. z występowaniem wysokiej gorączki, zapalenia naczyń skórnych, rozlanych zmian skórnych z owrzodzeniami i bliznowaceniem, przewlekłego lub zniekształcającego zapalenia stawów, zapalenia mięśni, zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego i istotnego klinicznie wysięku w opłucnej lub osierdziu, zaleca się terapię indukcyjną średnimi ($\geq 0,25$ i $< 0,5$ mg/kg m.c./dobę w przeliczeniu na prednizon) lub dużymi ($\geq 0,5$ mg/kg m.c./dobę w przeliczeniu na prednizon) dawkami GKS w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, tj. azatiopryną (AZA) w dawce 1,5–2,5 mg/kg m.c./dobę, metotreksatem (MTX) w dawce 20–30 mg/tydzień lub cyklosporyną A (CsA) w dawce 3–5 mg/kg m.c./dobę [1, 2, 4, 5]. Rzadziej w tej grupie chorych stosuje się leflunomid w dawce 20 mg/dobę, mykofenolan mofetylu (MMF) w dawce 2–3 g/dobę i cyklofosfamid (CYC) w różnych schematach [1, 2, 4]. U wszystkich chorych wymagających leczenia immunosupresyjnego należy kontynuować lub rozpocząć terapię jednym z leków antymalarycznych [3, 6–10].

W przypadku nieskuteczności standardowej terapii immunosupresyjnej w aktywnym SLE, przebiegającym bez zagrożenia życia i bez zagrożenia funkcji zajętych narządów, należy rozważyć dołączenie do leczenia jednego z leków skierowanych przeciwko limfocytom B – belimumabu lub rytuksymabu [4, 11, 12].

W leczeniu podtrzymującym SLE bez zajęcia ważnych narządów zaleca się te same leki, co w terapii indukcyjnej, jednak po uzyskaniu remisji choroby należy, pod stałą kontrolą jej aktywności, stopniowo zmniejszyć liczbę i dawki stosowanych leków. Decyzję o czasie trwania i rodzaju leczenia podtrzymującego podejmuje się indywidualnie, po rozważeniu ryzyka zaostrzenia choroby i przewlekłego uszkodzenia narządów oraz możliwych powikłań stosowanych leków. W pierwszej kolejności stopniowo odstawia się GKS, z szybkością zależną od dawki początkowej i czasu ich stosowania [1, 5]. U części chorych na SLE, u których przy każdej próbie odstawienia GKS dochodzi do nawrotu choroby, dopuszcza się przewlekłe leczenie prednizonem

w dawce ≤ 10 mg/dobę. W przypadku utrzymywania się remisji SLE po zakończeniu leczenia GKS wskazane jest stopniowe odstawienie leku immunosupresyjnego i przewlekła terapia jednym z leków antymalarycznych [3, 6–10]. Wiadomo bowiem, że leki te są skuteczne w zapobieganiu występowaniu zaostrzeń choroby, powstawaniu nieodwracalnych uszkodzeń narządów i występowaniu epizodów zakrzepowych, zmniejszają śmiertelność oraz mają dobry długotrwały profil bezpieczeństwa [3, 6–10].

Leczenie aktywnego tocznia rumieniowatego układowego z zajęciem ważnych narządów

Leczenie tocznia rumieniowatego układowego z zajęciem układu nerwowego

Przed rozpoczęciem terapii SLE z zajęciem układu nerwowego (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus* – NPSLE) należy wykluczyć inne możliwe przyczyny stwierdzonych nieprawidłowości, głównie infekcje, zaburzenia metaboliczne, działania niepożądane leków i źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze [2, 4, 13, 14]. Wybór sposobu leczenia NPSLE zależy przede wszystkim od ciężkości i patomechanizmu zaburzeń neuropsychiatrycznych, dlatego bardzo ważne jest odróżnienie łagodnych i ciężkich, a także zapalnych i zakrzepowych oraz zależnych od przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) postaci choroby [2, 13, 14].

W łagodnych postaciach NPSLE, tj. z występowaniem łagodnych zaburzeń nastroju, lękowych, psychotycznych, bólów głowy czy pojedynczych napadów padaczkowych, wskazane jest leczenie objawowe w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS w małych dawkach [1, 2, 4, 13, 14]. U chorych, u których taka terapia nie była skuteczna, zaleca się leczenie skojarzone lekami objawowymi, GKS i lekami immunosupresyjnymi, tj. AZA (w dawce 1,5–2,5 mg/kg m.c./dobę), MMF (w dawce 2–3 g/dobę) lub MTX (w dawce 20–30 mg/tydzień) [2, 13–15].

W ciężkim, ogniskowym NPSLE o podłożu zakrzepowym, szczególnie związanym z obecnością aPL, tj. w przejściowych napadach niedokrwiennych, udarze niedokrwiennym mózgu, przejściowej utracie wzroku (*amaurosis fugax*) i zakrzepicy żył mózgowych, zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe kwasem acetylosalicylowym (ASA) i doustnym antykoagulantem (warfaryna lub acenokumarol) [2, 4, 13, 14]. W razie nawrotów epizodów zakrzepowych, pomimo właściwej antykoagulacji, i podejrzenia złożonego, zakrzepowo-zapalnego patomechanizmu zaburzeń wskazane jest dołączenie do terapii przeciwzakrzepowej GKS, leków immunosupresyjnych, immunoglobulin dożylnych lub zabiegów plazmaferezy [13, 14].

W leczeniu innych ciężkich zespołów neuropsychiatrycznych zależnych od obecności aPL, tj. płasawicy, zabu-

rzeń funkcji poznawczych i otępienia, zespołów demielinizacyjnych i migreny, zaleca się przede wszystkim stosowanie leków objawowych, GKS i leków immunosupresyjnych [1, 4, 13, 14]. Można również podjąć próbę leczenia przeciwwzakrzepowego, w tym ASA lub doustnymi antykoagulantami [1, 4, 13, 14].

Chorzy z ciężkim, rozlanym NPSLE o podłożu zapalnym, tj. z neuropatią czaszkową lub obwodową, zapaleniem nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego, zajęciem pnia mózgu, śpiączką i przetrwałymi napadami padaczkowymi, wymagają agresywnej, wcześniej rozpoczętej terapii immunosupresyjnej [2, 13–15]. Na podstawie wyników jedyne go dostępnego badania kontrolowanego z randomizacją w tej grupie chorych zaleca się indukcję remisji dużymi dawkami GKS (3 pulsy dożylnie metyloprednizolonu po 1000 mg i następnie prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg m.c./dobę, stopniowo redukowanej w zależności od aktywności choroby) i pulsami dożylnymi CYC po 750 mg/m² p.c. podawanymi co miesiąc przez rok oraz leczenie podtrzymujące małymi dawkami GKS i pulsami dożylnymi CYC po 750 mg/m² p.c. podawanymi co 3 miesiące przez kolejny rok [2, 15]. W razie przeciwwskazań do podania CYC i w cięższych postaciach NPSLE o podłożu zapalnym wskazane jest leczenie indukcyjne i podtrzymujące AZA (w dawce 1,5–2,5 mg/kg m.c./dobę), MMF (w dawce 2–3 g/dobę) lub MTX (20–30 mg/tydzień) [2, 4, 13–15]. U chorych, u których powyższa terapia nie przyniesie poprawy, należy rozważyć zastosowanie dożylnych immunoglobulin, plazmaferez lub rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi lekami immunosupresyjnymi [2, 4, 13, 14].

Leczenie toczenia nerkowego

Leczenie toczenia nerkowego (*lupus nephritis* – LN) ma na celu jak najdłuższe zachowanie funkcji nerek, zapobieganie zaostrzeniom, poprawę jakości życia i zmniejszenie śmiertelności, przy równoczesnym uniknięciu lub przynajmniej ograniczeniu działań niepożądanych zastosowanych leków [5, 6]. Cele te można osiągnąć jedynie przez wcześnie rozpoczęte, agresywne leczenie każdego zaostrzenia LN, prowadzące do całkowitej odpowiedzi nerkowej, zdefiniowanej jako osiągnięcie stosunku stężenia białka do kreatyniny w jednorazowej porannej próbce moczu < 50 mg/mmol (odpowiednik białkomoczu < 0,5 g/dobę) i prawidłowej lub bliskiej prawidłowej funkcji nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) obniżony o mniej niż 10% u chorych z wyjściowo nieprawidłową funkcją nerek] [5].

U części chorych, u których pomimo zastosowania wszystkich możliwych sposobów leczenia nie udaje się uzyskać całkowitej odpowiedzi nerkowej, należy dążyć do uzyskania w ciągu 6 miesięcy i nie później niż w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia przynajmniej częściowej odpowiedzi nerkowej, zdefiniowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% białkomoczu dobowego do wartości mniejszych niż nercycowe i uzyskanie prawidłowego lub bliskiego prawidłowemu GFR [5].

Zarówno Europejskie, jak i Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne zalecają podjęcie decyzji o rozpoczęciu i sposobie leczenia LN na podstawie wyników badania histopatologicznego biopsjatu nerki, ocenionego za pomocą klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego i Towarzystwa Patologii Nerek z 2003 r. (tab. I) [5, 6].

Tabela I. Klasyfikacja histopatologiczna toczenia nerkowego wg Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego/Towarzystwa Patologii Nerek z 2003 r. [5, 6]

Table I. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification of lupus nephritis* [5, 6]

Klasa I	Minimalne zmiany mezangialne
Klasa II	Mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
Klasa III	Ogniskowe rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (< 50% kłębuszków nerkowych): IIIA – zmiany aktywne IIIA/C – zmiany aktywne i przewlekłe IIIC – zmiany przewlekłe
Klasa IV	Rozlane rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (≥ 50% kłębuszków nerkowych) IVS – z rozplemem segmentalnym IVG – z rozplemem obejmującym całe kłębuszki IVA – zmiany aktywne IVA/C – zmiany aktywne i przewlekłe IVC – zmiany przewlekłe
Klasa V	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (może współistnieć z klasą III lub IV)
Klasa VI	Stwardnienie kłębuszków nerkowych (≥ 90% kłębuszków nerkowych, bez zmian aktywnych)

Leczenie indukcyjne tocznia nerkowego

Większość chorych z klasą I LN nie wymaga leczenia immunosupresyjnego, chyba że istnieją do tego wskazania pozanerkowe [5, 6]. U części można rozważyć podanie małych lub średnich dawek GKS w monoterapii lub w połączeniu z AZA w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę [5].

U chorych z klasą II LN, z utrzymującym się – pomimo stosowania inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) – białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę i współistniejącym krwinkomoczem pochodzenia kłębuszkowego zaleca się podawanie doustne małych lub średnich dawek prednizonu (0,25–0,5 mg/kg m.c./dobę) w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę [5].

U chorych z proliferacyjnym LN, czyli z klasą IIIA, IIIA/C (\pm V) i klasą IVA, IVA/C (\pm V), w leczeniu indukcyjnym zaleca się MMF w dawce do 3 g/dobę lub kwas mykofenolowy (MPA) w równoważnej dawce (720 mg MPA na 1000 mg MMF), stosowane przez 6 miesięcy, lub małe dawki CYC w pulsach dożylnych przez 3 miesiące (schemat Euro-Lupus: 6 pulsów dożylnych po 500 mg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z GKS [4–7, 16–19]. Ze względu na większą skuteczność MMF powinien być lekiem pierwszego rzutu u chorych rasy czarnej i pochodzenia latynoskiego, a ze względu na mniejsze ryzyko bezpłodności – u młodych chorych planujących posiadanie dzieci [5, 6, 19–21]. Małe dawki dożylnego CYC są natomiast wskazane przede wszystkim u chorych rasy białej, gdyż badania nad skutecznością schematu Euro-Lupus prowadzono jedynie w tej grupie chorych [5, 6, 17, 18].

W proliferacyjnym LN z czynnikami złej prognozy, tj. ostrym pogorszeniem funkcji nerek oraz obecnością półksiężyców komórkowych i/lub martwicy włóknikowej w biopsji nerki, w indukcji remisji poza wymienionymi schematami zaleca się także duże dawki dożylnego CYC przez 6 miesięcy (różne modyfikacje schematu *National Institute of Health* – NIH: pulsy dożylnie po 0,75–1 mg/m² p.c. co 3–4 tygodnie) lub doustny CYC w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące [5, 6, 19].

W łagodnych postaciach proliferacyjnego LN, przebiegających z prawidłową funkcją nerek i bez czynników złej prognozy w biopsji nerek oraz w przypadku przeciwskazań do stosowania lub nietolerancji CYC i MMF, w indukcji remisji można zastosować AZA w dawce 2 mg/kg m.c./dobę [4–6, 22, 23]. Należy jednak pamiętać, że takie leczenie wiąże się z ponad 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia nerkowego [5, 6, 22, 23].

U wszystkich chorych z proliferacyjnym LN w leczeniu indukcyjnym konieczne jest dołączenie do wyżej wymienionych leków immunosupresyjnych GKS w dużych dawkach [2, 4–6]. U większości chorych zaleca się podanie 3 pulsów dożylnych metyloprednizolonu po 500–750 mg

i następnie doustnego prednizonu w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę przez 4 tygodnie, stopniowo redukowanej w ciągu 4–6 miesięcy do dawki \leq 10 mg/dobę [2, 4–6]. U części chorych, z ciężkim LN lub pozanerkowym, wskazane jest zastosowanie wyższych dawek metyloprednizolonu dożylnego (3 pulsy dożylnie po 1000 mg) i doustnego prednizonu (0,7–1 mg/kg m.c./dobę) [2, 4–6].

U chorych z klasą V LN, z białkomoczem nerczycowym lub przekraczającym 1 g/dobę, pomimo leczenia inhibitorami układu RAA, w indukcji remisji zaleca się podawanie MMF w dawce do 3 g/dobę lub MPA w równoważnej dawce przez 6 miesięcy w skojarzeniu z doustnym prednizonem w dawce początkowej 0,5 mg/kg m.c./dobę [4–6, 24, 25]. W przypadkach nieskuteczności takiego leczenia wskazane jest zastosowanie dużych dawek dożylnego CYC, inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus) lub rytuksymabu [5, 6, 24, 25]. Z powodu braku badań nie zaleca się stosowania małych dawek dożylnego CYC w błoniastym LN [5].

U chorych z klasą VI LN nie stosuje się leczenia immunosupresyjnego, chyba że istnieją do tego wskazania pozanerkowe [5, 6]. W tej grupie konieczne jest leczenie objawowe i przygotowanie do leczenia nerkozastępczego.

Leczenie podtrzymujące tocznia nerkowego

W zależności od przyjętego schematu leczenia indukcyjnego trwa ono od 3 do 6 miesięcy [5, 6]. U chorych z LN z całkowitą lub przynajmniej częściową odpowiedzią nerkową zaleca się trwające co najmniej 3 lata leczenie podtrzymujące AZA w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę, MMF w dawce do 2 g/dobę lub MPA w równoważnej dawce w skojarzeniu z małymi dawkami doustnego prednizonu (5–7,5 mg/dobę) [4–6, 26, 27]. Z uwagi na mniejsze ryzyko niepowodzenia, u chorych przyjmujących w indukcji remisji MMF wskazane jest dalsze jego stosowanie w terapii podtrzymującej [5, 26]. W części przypadków proliferacyjnego LN korzystne jest leczenie podtrzymujące pulsami dożylnymi CYC po 500–1000 mg/m² p.c. podawanymi co 3 miesiące co najmniej przez rok, jednak należy pamiętać o rosnącym wraz z dawką całkowitą leku ryzyku działań niepożądanych, w tym bezpłodności [5, 28–30]. U części chorych z LN, szczególnie z prawidłową czynnością nerek i z klasą V, w leczeniu podtrzymującym można stosować również inhibitory kalcyneuryny, tj. CsA lub takrolimus [5].

Niestety, nie ma jasnych wytycznych co do czasu trwania i sposobu zakończenia leczenia podtrzymującego [4, 6, 26, 27]. U chorych z utrzymującą się całkowitą lub przynajmniej częściową odpowiedzią nerkową po 3 latach leczenia podtrzymującego należy podjąć próbę stopniowej redukcji liczby i dawek stosowanych leków [5, 6, 26, 27]. W pierwszej kolejności zaleca się, pod kontrolą aktywności LN, stopniowe odstawienie GKS, a następnie leków immunosupresyjnych [5, 6]. Jeżeli nie ma przeciwskazań,

zalecane jest przewlekłe leczenie chorych z LN lekiem antymalarycznym (hydroksychlorochiną lub chlorochiną) [3, 5–10], wykazano bowiem, że zmniejsza on ryzyko zaostrzeń nerkowych, trwałego uszkodzenia nerek, wystąpienia epizodów zakrzepowych oraz liczbę zgonów [3, 6–10].

Toczeń nerkowy oporny na standardowe leczenie

Jedynie połowa chorych z ciężkim LN osiąga zadowalającą poprawę po 6 miesiącach leczenia CYC lub MMF [5, 6]. Odsetek ten zwiększa się do 65–80% po 12–24 miesiącach terapii [5, 6]. Czynnikiem dobrej prognozy w LN jest co najmniej 25-procentowe zmniejszenie białkomoczu i normalizacja stężenia składowych C3 i/lub C4 dopełniacza po 8 tygodniach oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy i białkomoczu < 1 g/dobę po 6 miesiącach leczenia indukcyjnego [6].

W przypadku oporności na leczenie, zdefiniowanej jako nieosiągnięcie poprawy nerkowej po 3–4 miesiącach, częściowej odpowiedzi nerkowej po 6–12 miesiącach lub całkowitej odpowiedzi nerkowej po 24 miesiącach terapii, zaleca się jego zmianę [5]. Zwykle dokonuje się jej po 6 miesiącach, rzadziej – u chorych z zaostrzeniem LN (ponad 50-procentowy wzrost białkomoczu lub stężenia kreatyniny w surowicy) – już po 3 miesiącach leczenia indukcyjnego [4, 6]. Nieskuteczność lub istotne działania niepożądane początkowej terapii CYC lub MMF są wskazaniem do zamiany jednego leku na drugi lub zastosowania rytuksymabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z wcześniej stosowanym lekiem) [5, 6, 31–33].

Można również rozważyć podanie inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus), dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez (zwłaszcza w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek) [5, 6].

Leczenie zaostrzeń toczenia nerkowego

Nawet połowa chorych z LN po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji ma nawrót choroby [4, 5]. Każde zaostrzenie LN, szczególnie nefrytyczne, czyli przebiegające z pogorszeniem czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym, zmniejszeniem objętości wydalanego moczu, aktywnym osadem moczu i zwykle łagodnym lub umiarkowanym białkomoczem, może powodować trwałe uszkodzenie nerek [4, 5]. Z tego powodu zaleca się leczenie wszystkich zaostrzeń LN, tak jak nowego zajęcia nerek [4, 5].

Leczenie uzupełniające toczenia nerkowego

Poza leczeniem przyczynowym w LN stosuje się leczenie uzupełniające [2, 4–6]. U wszystkich chorych z LN zaleca się przewlekłe stosowanie hydroksychlorochiny, mającej na celu zapobieganie nawrotom choroby, nieodwra-

calnemu uszkodzeniu nerek, epizodom zakrzepowym u chorych z obecnymi aPL oraz zmniejszeniu śmiertelności [3, 5–8]. Ponadto we wszystkich przypadkach LN przebiegającego z białkomoczem > 0,5 g/dobę (lub odpowiadającym mu stosunkiem stężenia białka do kreatyniny w jednorazowej porannej próbce moczu > 50 mg/mmol) lub nadciśnieniem tętniczym, należy wprowadzić do leczenia inhibitory układu RAA [2, 4–6]. Zmniejszają one białkomocz dobowy nawet o 30% i zwalniają postęp przewlekłej choroby nerek, w tym wydłużają czas do podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy i do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek [4, 6]. U wszystkich chorych z LN konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego i utrzymywanie go ≤ 130/80 mm Hg, co najpewniej zwalnia postęp przewlekłej choroby nerek [4, 6].

Bardzo ważne u chorych z LN jest również zwalczanie dyslipidemii [2, 4, 5]. Jest ona częsta u chorych z zespołem nerczycowym, zwiększa ryzyko postępu przewlekłej choroby nerek i rozwoju miażdżycy [4, 6]. Zaleca się kompleksowe działanie, obejmujące leczenie przyczynowe kłębuszkowego zapalenia nerek, leczenie uzupełniające inhibitorami układu RAA zmniejszające białkomocz, dietę, aktywność fizyczną, redukcję masy ciała i wreszcie, przy nieskuteczności tych działań (LDL > 100 mg/dl), stosowanie leków obniżających cholesterol, głównie statyn [2, 4–6]. U chorych z LN i obecnymi aPL w surowicy należy rozważyć leczenie ASA, a u chorych z LN, aPL i zespołem nerczycowym ze stężeniem albumin < 2 g/dl leczenie doustnym antykoagulantem [4, 5].

W przypadku przewlekłego stosowania GKS wskazana jest suplementacja wapniem i witaminą D, a u części chorych również profilaktyka złamań za pomocą bisfosfonianów [4, 5].

Leczenie schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu toczenia nerkowego

Pomimo terapii u 10–20% chorych z LN dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek [2, 4]. Można u nich stosować wszystkie dostępne metody leczenia nerkozaścępczego, należy jednak pamiętać, że u chorych leczonych dializami otrzewnowymi i przyjmujących leki immunosupresyjne występuje większe ryzyko infekcji, a chorzy z obecnymi aPL są bardziej narażeni na zakrzepicę dostępów naczyniowych [5].

Najlepsze efekty przeszczepienia nerki u chorych z LN uzyskuje się przy wykonywaniu zabiegu w okresie remisji lub przynajmniej niskiej aktywności choroby podstawowej, utrzymującej się przez 3–6 miesięcy, pobraniu narządu od żywego dawcy i wyprzedzającym charakterze zabiegu [4, 5]. Obecność aPL zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy w naczyniach przeszczepionej nerki [2, 5]. Trzeba pamiętać o kontynuowaniu leczenia SLE po rozpoczę-

ciu dializoterapii, ponieważ nawet u połowy tych chorych dochodzi do zaostrzenia SLE wymagającego stosowania GKS i leków immunosupresyjnych [4].

Inne postacie tocznia rumieniowatego układuowego z zajęciem ważnych narządów

Do tej grupy zalicza się chorych z ciężkim zajęciem serca (zapalenie naczyń wieńcowych, zapalenie wsierdza typu Libmana-Sacksa, zapalenie mięśnia sercowego, zagrożenie tamponadą serca), układu oddechowego (rozlane krwawienie wewnątrzpręcherykowe, nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc), przewodu pokarmowego (zapalenie naczyń kręgowych, zapalenie trzustki) i układu krwiotwórczego (niedokrwistość autoimmunohemolityczna, leukopenia $< 1000/\mu\text{l}$, małopłytkowość $< 50\ 000/\mu\text{l}$), z zapaleniem naczyń i w ciężkim stanie ogólnym [1, 3].

W indukcji remisji innych postaci SLE z zajęciem ważnych narządów zaleca się stosowanie dużych dawek GKS i leków immunosupresyjnych [1, 2, 4]. U większości chorych wskazane jest rozpoczęcie terapii od 3 pulsów metyloprednizolonu po 500–1000 mg *i.v.* i kontynuowanie jej doustnym prednizonem w dawce 0,5–1 mg/kg *m.c./dobę*, stopniowo redukowanej z kontrolą aktywności choroby do minimalnej skutecznej [1, 4]. Lekiem immunosupresyjnym pierwszego wyboru w tej grupie chorych jest dożylny CYC, podawany zwykle w różnych modyfikacjach schematu NIH (6 wlewoń po 500–1000 mg/m² *p.c.* co 3–4 tygodnie) [1, 2, 4]. W przypadku przeciwwskazań do stosowania CYC i w łagodniejszych postaciach choroby w leczeniu indukcyjnym zaleca się MMF w dawce 2–3 g/dobę lub AZA w dawce 1,5–2,5 mg/kg *m.c./dobę* [1, 2, 4]. U chorych bez poprawy po takim leczeniu oraz w sytuacjach zagrożenia życia należy rozważyć dotęczenie do klasycznej terapii immunosupresyjnej rytuksymabu, dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez [1, 15].

W leczeniu podtrzymującym w innych postaciach SLE z zajęciem ważnych narządów zaleca się przede wszystkim AZA w dawce 1–2 mg/kg *m.c./dobę*, MMF w dawce 1–2 g/dobę lub MTX w dawce 20–30 mg/tydzień, zwykle w skojarzeniu z małymi dawkami GKS [1, 3, 8].

U wszystkich chorych z innymi postaciami SLE z zajęciem ważnych narządów, przy braku przeciwwskazań, należy dotęczyć do leczenia lek antymalaryczny [1, 3, 8].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- McCune WJ, Cagnoli PC, Gonzalez-Rivera T. Treatment of non-renal lupus. In: Rheumatology. 5th edition. Hochberg MC (ed.). Mosby Elsevier, Philadelphia 2011; 1307-1316.
- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 1257-1258.
- Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
- Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15: 366-370.
- Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1473-1480.
- Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7: 80-85.
- Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al.; LUMINA Study Group. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multi-ethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1168-1172.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-731.
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918-3930.
- Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003; 12: 935-942.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-2082.
- Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620-625.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.

17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-64.
18. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
19. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
20. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997; 51: 1188-1195.
21. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 128-140.
22. Arends S, Grootsholten C, Derksen RH, et al.; Dutch Working Party on systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 966-973.
23. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732-742.
24. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152-160.
25. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901-911.
26. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al.; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.
27. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083-2089.
28. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-257.
29. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
30. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-557.
31. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Mourão AF, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1502-1504.
32. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-364.
33. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 159-169.