

Leczenie chorych na zapalenie wielomięśniowe, skórno-mięśniowe i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi

The treatment of polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis

Eugeniusz J. Kucharz, Małgorzata Widuchowska, Magdalena Kopeć-Mędrak, Anna Kotulska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

Słowa kluczowe: zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, glikokortykosteroidy, miopatia posteroïdowa.

Key words: polymyositis, dermatomyositis, glicocorticoids, steroid myopathy.

Streszczenie

Idiopatyczna miopatia zapalna to grupa chorób o nieznanym przyczynie i prawdopodobnie autoimmunologicznym mechanizmie patogenetycznym. Leczenie chorych można podzielić na fazę inicjującą, fazę podtrzymującą i leczenie długoterminowe. W terapii stosuje się glikokortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne (najczęściej azatioprynę i metotreksat). Ważna jest ocena aktywności choroby, skuteczności leczenia i występowania objawów niepożądanych. Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi jest odporne na leczenie glikokortykosteroidami.

Wprowadzenie

Określenie „idiopatyczna miopatia zapalna” jest nazwą grupy chorób o nieznanym przyczynie i mechanizmie autoimmunologicznym, dotyczących mięśni szkieletowych. Zdecydowana większość pacjentów choruje na zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe lub zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. Pozostałe choroby zaliczane do idiopatycznych miopatii zapalnych (np. eozynofilowe zapalenie mięśni lub choroby zapalne pojedynczych grup mięśni) występują wyjątkowo rzadko [1–4].

Idiopatyczna miopatia zapalna również jest chorobą rzadką. Szacuje się, że występuje u 2–7 osób na 1 000 000 [3]. Najczęściej stwierdza się zapalenie skórno-mięśniowe, rzadziej zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi,

Summary

Idiopathic inflammatory myopathy is a group of diseases of unknown etiology and probably autoimmune pathogenesis. Treatment of the diseases is divided into following stages: initial phase, intermediate phase, and long-lasting therapy. Glicocorticoids and other immunosuppressive drugs (commonly azathioprine and methotrexate) are applied for management. It is important to evaluate activity of the disease, effectiveness of the treatment and occurrence of adverse reactions. Inclusion body myositis is resistant to glicocorticoid therapy.

a najrzadziej zapalenie wielomięśniowe. Należy podkreślić, że wymienione choroby nie są jednolite i nie uważa się ich za określone jednostki nozologiczne. Są to zespoły, w których wyróżnia się szereg podtypów o nieustalonej jednoznacznie klasyfikacji.

Cele leczenia

Choroby z grupy idiopatycznych miopatii zapalnych są często ciężkimi, nieraz zagrażającymi życiu chorobami ogólnoustrojowymi. Mają charakter przewlekły, z tendencją do nawrotów i zawsze istotnie zmniejszają jakość życia chorych.

Leczenie ma na celu przedłużenie życia i zapewnienie jego jak najlepszej jakości. W szczególności ukierunkowane jest na przywrócenie siły mięśniowej i osią-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii ŚUM w Katowicach, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 11.05.2010 r.

gnięcie oraz utrzymanie remisji. Choroby mają charakter ogólnoustrojowy, dlatego ważne jest zmniejszenie – aż do usunięcia – objawów pozamięśniowych (np. skórnych). Z uwagi na to, że zalecane sposoby leczenia łączą się z zagrożeniem wystąpienia wielu działań niepożądanych, ich zminimalizowanie oraz właściwy stały nadzór lekarski w tym aspekcie stanowią istotny cel leczenia.

Ogólna strategia leczenia

Po ustaleniu rozpoznania, co często okazuje się niełatwe, lub wysunięciu uzasadnionego podejrzenia choroby z grupy idiopatycznej miopatii zapalnej istotna jest ocena aktywności choroby. Istnieje kilka skal oceniających aktywność choroby, opracowanych m.in. przez *International Myositis and Clinical Studies Group* [5], ale w praktyce klinicznej istotne jest zwrócenie uwagi na następujące cechy pozwalające scharakteryzować nasilenie choroby: siłę mięśniową, ogólną ocenę aktywności choroby dokonaną przez lekarza lub chorego, sprawność fizyczną chorego, aktywność enzymów mięśniowych w osoczu, występowanie i zaawansowanie zmian pozamięśniowych, tj. skórnych i innych [6].

Siłę mięśniową można określić dynamometrycznie, ale w codziennej praktyce lekarskiej wystarcza badanie fizykalne (najlepiej, żeby kolejne oceny siły mięśniowej były dokonywane przez tego samego lekarza) oraz obserwacja chorego: jak siada na łóżku, wstaje z krzesła, wchodzi po schodach (jeżeli potrafi). Obszar zajętych mięśni można ocenić za pomocą badań obrazowych, szczególnie przydatna jest tomografia rezonansu jądrowego (T2). Obrzęk w mięśniach często może być uwidoczniony w badaniu ultrasonograficznym, chociaż interpretacja wyników jest trudna i nie wszystkie obszary błony mięśniowej są tak samo dostępne badaniu.

Ocena całościowa aktywności choroby dokonywana za pomocą wizualnej skali analogowej przez lekarza i pacjenta ma przede wszystkim znaczenie porównawcze w trakcie leczenia.

Sprawność fizyczną dość ściśle związaną z siłą mięśniową można ocenić, wykorzystując kwestionariusze, odrębny dla osób dorosłych (*Health Assessment Questionnaire*) i dzieci (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) [6].

Badania laboratoryjne pomocne w ocenie aktywności choroby to przede wszystkim oznaczenia aktywności enzymów. Do tzw. enzymów mięśniowych zalicza się: kinazę kreatynową, aldolazę, dehydrogenazę mleczanową i aminotransferazę asparaginianową lub alaninową. Wskazane jest oznaczenie co najmniej dwóch enzymów i oczywiście dokładna analiza innych możliwych czynników wpływających na aktywność tych enzymów. Enzymy nie są swoiste dla mięśni szkieletowych, a szczegól-

nie należy pamiętać o możliwym toksycznym wpływie leków na wątrobę, a tym samym wpływie leków hepatotoksycznych na aktywność aminotransferaz lub innych enzymów [3].

Ocena zmian skórnych dotyczy chorych na zapalenie skórno-mięśniowe. Należy pamiętać o innych zmianach pozamięśniowych i odróżnić je od chorób towarzyszących lub działań niepożądanych stosowanych leków.

W ocenie aktywności choroby istotne dla leczenia jest odróżnienie zmian i objawów wskazujących na aktywność choroby od zmian będących wynikiem uszkodzenia organizmu chorego przez proces zapalny. Dla celów badawczych stosuje się *Myositis Damage Score* (MYODAM), ale w praktyce rozróżnienie wspomnianych zmian może być trudne. Lekarz zawsze musi postrzegać chorego całościowo, dlatego w ocenie aktywności pacjenta i wyborze sposobu leczenia należy uwzględnić choroby towarzyszące i inne czynniki. Szczególnie ważne jest zwrócenie uwagi na możliwość występowania choroby nowotworowej jako przyczyny zapalenia skórno-mięśniowego.

Postępowanie lecznicze

Leczenie chorych na idiopatyczną miopatię zapalną można podzielić na trzy fazy: inicjującą, terapii podtrzymującej remisję oraz późną – leczenie długoterminowe. Odrębnym zagadnieniem jest leczenie nawrotów choroby, które mogą być odporne na dotychczas stosowaną terapię. Glikokortykosteroidy (GKS) są lekiem z wyboru u chorych na zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe. Większość zaleceń wskazuje na potrzebę wczesnego rozpoczęcia terapii dużymi dawkami GKS. Pojęcie „dużych dawek” jest jednak różnie rozumiane. Zalecane są dawki 1–2 mg prednizonu/kg m.c./dobę, podawane przez 2–4 tyg. [6]. Inny schemat leczenia to dawki 0,75–1,0 mg prednizonu/kg m.c./dobę, stosowane dłużej, tj. od 4 do 12 tyg. [3]. Według jeszcze innego schematu prednizon podaje się w dawce 80 mg/dobę przez 4 tyg. [7]. Mimo różnic w podanych schematach, wspólne jest rozpoczynanie od dawki dobowej zbliżonej do 1 mg/kg m.c. U chorych o dużej aktywności choroby zaleca się dożylnie podawanie metyloprednizonu w dawce 500 mg/dobę przez 3–5 dni, a następnie kontynuację leczenia doustnie zgodnie z podanymi schematami.

Wszystkie schematy leczenia nakazują zmniejszanie dawki GKS. Stopień i szybkość tego zmniejszania zależą z jednej strony od reakcji chorego (tj. poprawy siły mięśniowej), a z drugiej strony od zagrożenia lub wystąpienia działań niepożądanych. W części zaleceń wskazane jest zmniejszenie dawki po miesiącu, ale część autorów uważa, że poprawa sprawności mięśni szkieletowych następuje dopiero po 12 tyg. Najczęściej zalecane

zmniejszanie to o 1/5 dawki mniej co miesiąc. W wielu pracach sugeruje się, że stopniowe przechodzenie na terapię co drugi dzień jest najlepszą metodą zmniejszania dawki. Dawkę GKS należy zmniejszać aż do dawki najmniejszej potrzebnej do zahamowania objawów choroby. Sugerowano także, iż mniejsze dawki początkowe, tj. 0,5–0,75 mg/kg m.c./dobę, są równie skuteczne, jak wspomniane większe dawki, ale obserwacja ta nie pochodzi z badań kontrolowanych.

Skuteczność terapii inicjującej GKS została opisana w wielu pracach, chociaż tylko nieliczne miały charakter pełnych prób klinicznych. Odsetek chorych, którzy osiągnęli długotrwałą remisję, jest różny w poszczególnych obserwacjach. Joffe i wsp. [8] oraz Chwalińska-Sadowska i wsp. [9] obserwowali ok. 30% chorych w trwałej remisji. Większy odsetek chorych z istotną poprawą opisali autorzy francuscy [10]. Wyników tych nie da się w pełni porównać z uwagi na różny dobór chorych.

Ogólnie można przyjąć, iż leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5–1,5 mg prednizonu/kg m.c./dobę, a dokładny wybór dawki powinien być ustalony w zależności od aktywności choroby i stanu chorego. Najpierw należy rozważyć zastosowanie terapii kombinowanej. U osób z dużą aktywnością choroby i u chorych, u których można przewidzieć większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, należy już na początku stosowania terapii inicjującej rozważyć dodanie do GKS drugiego leku. Lekiem tym najczęściej jest azatiopryna lub metotreksat. Rzadziej stosuje się cyklofosfamid lub mykofenolan mofetilu, a jeszcze rzadziej cyklosporynę A.

Azatiopryna jest podawana w dawce do 3 mg/kg m.c./dobę. Jej wczesne zastosowanie wynika z faktu, iż lek ujawnia swoje działanie dopiero po 3–6 mies. stosowania, a więc w czasie, gdy powinno się istotnie zmniejszać dawki GKS [11].

Metotreksat u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe lub wielomięśniowe stosuje się w bardziej zróżnicowanych dawkach niż u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Możliwe jest podawanie małych dawek (7,5 mg/tydz.), ale najczęściej stosuje się dawki większe – 15–25 mg/tydz. [12]. Terapię można rozpocząć od dawki 7,5 mg/tydz. i po 3 tyg. zwiększać dawkę o 2,5 mg/tydz. Ujawnienie działania metotreksatu następuje po pewnym czasie, ale jest on krótszy niż w przypadku azatiopryny i zwykle działanie uwidacznia się po podawaniu leku przez 1–3 mies. [13].

Podawanie cyklosporyny A wymaga dość częstych oznaczeń stężenia leku w osoczu. Najczęściej stosuje się dawki 2,5–5,0 mg/kg m.c./dobę, ale ustalenie dawki jest indywidualne u każdego chorego. Uważa się, że dawki powyżej 5 mg/kg m.c./dobę są nefrotoksyczne. W przeciwieństwie do chorych na RZS, u których stosuje się dawki leku niewymagające wykonywania oznaczenia

stężenia leku w osoczu, u chorych na miopatię takie oznaczenia są niezbędne [14].

Cyklofosfamid stosuje się najczęściej u osób z ciężką postacią choroby, ze zmianami pozamięśniowymi lub u tych, u których niezbędne będzie szybsze zmniejszenie dawki GKS. Lek podaje się doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę lub we wlewach dożylnych w dawce 0,5–1,0 g/m² p.c. Czas podawania leku nie jest dokładnie określony. Zwykle na początku choroby (lub zaostrzenia) lek podaje się codziennie doustnie przez 3–6 dni i powtarza, jeżeli potrzeba, po miesiącu. Alternatywą może być jednorazowy wlew dożylny większej dawki powtórzony po 14–21 dniach. Przy stosowaniu cyklofosfamidu oblicza się dawkę kumulacyjną. Nie ustalono zaleceń odnośnie do maksymalnej dawki kumulacyjnej i częstości podawania. Obserwacja chorych na układowe zapalenia naczyń leczonych cyklofosfamidem wskazuje na bardzo duże zróżnicowanie chorych co do tolerowanej i tym samym bezpiecznej dawki leku.

Mykofenolan mofetilu podaje się rzadko jako lek uzupełniający w fazie inicjującej leczenie. Jego dawkowanie należy także ustalać na podstawie oznaczeń stężenia leku w osoczu (1–2 mg/l). Najczęściej podaje się dawki 2 g/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) [15].

Dożylne wlewy immunoglobulin są stosowane u chorych na ciężką miopatię lub u osób niereagujących na terapię GKS i lekiem uzupełniającym. Podaje się 2 g/kg m.c. co 1–2 mies. Lek wydaje się bardziej skuteczny u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe niż wielomięśniowe [16].

Faza podtrzymująca leczenie to okres po uzyskaniu istotnej poprawy po leczeniu inicjującym. Zwykle rozpoczyna się ona po 6 mies. terapii inicjującej, od której nie różni się ona jakościowo, ale ilościowo. Przede wszystkim istotne jest zmniejszenie dawki GKS. W piśmiennictwie pojawia się określenie „dawka poniżej dawki wywołującej zespół Cushinga”, ale należy je uznać za co najmniej nieprecyzyjne. Wydaje się, że nie ma „bezpiecznej” dawki GKS i należy dążyć do takiego zmniejszenia dawki, aby nie wywoływać nasilonych działań niepożądanych. Nie znaczy to, że dawka ta w ogóle nie wywołuje działań niepożądanych, ale stosowane leczenie musi zmniejszyć objawy choroby, przede wszystkim mięśniowe. Można to osiągnąć, stosując lek uzupełniający, jak opisano powyżej. Czasami istnieje konieczność zastosowania dwóch leków uzupełniających, ale zwiększa to oczywiście prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Celem fazy podtrzymującej leczenie jest osiągnięcie pełnej remisji i niedopuszczenie do nawrotu choroby. Faza podtrzymująca leczenie trwa zwykle do roku.

Faza leczenia długoterminowego to czas utrzymywania remisji i zapobiegania nawrotom. Faza ta trwa od

roku do 3 lat i dąży się w niej do zastosowania jak najmniejszych skutecznych dawek leków [11, 17].

Podczas leczenia chorych na idiopatyczną miopatię zapalną mogą wystąpić liczne problemy kliniczne. Należą do nich: brak odpowiedzi na terapię inicjującą, nawrót choroby nieustępujący po leczeniu GKS, występowanie poważnych działań niepożądanych leczenia GKS, w tym miopatii posteroïdowej, oraz wystąpienie działań niepożądanych po innych lekach.

Brak poprawy po stosowaniu GKS w terapii inicjującej wskazuje na potrzebę ponownego przeanalizowania rozpoznania. Najczęściej jest to silną sugestią, iż u chorego wystąpiło zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi, które jest chorobą trudną do leczenia (patrz dalej). U części chorych na zapalenie skórno-mięśniowe towarzyszące nowotworowi poprawa po podaniu GKS może być krótkotrwała i słabsza. Nie ma ustalonych zasad określających czas oczekiwania na poprawę po GKS. W związku z tym, że leki te w wielu aspektach są nie do zastąpienia, należy sprawdzić, czy podawane są właściwe dawki leku, i oczekiwać zauważalnych efektów klinicznych już po tygodniu. Ich stopień zależy od zaawansowania i aktywności choroby. Dobrym wsparciem terapii GKS jest dożylnie podanie immunoglobulin, ponieważ ich działanie uwidacznia się szybko. Inne leki wprowadza się na początku choroby raczej z myślą o późniejszej redukcji dawki GKS, niż oczekując szybkiego skutku klinicznego leczenia.

Występowanie nawrotu choroby najczęściej wymaga zwiększenia dawki podawanych GKS. W cięższych przypadkach stosuje się dożylny wlew cyklofosfamidu. W każdym przypadku nawrotu należy przeanalizować wdrożone leczenie pod kątem stosowania terapii złożonej. Nie ma wytycznych co do dawek i okresu stosowania leków w nawrotach choroby. Leczenie powinno być zindywidualizowane w zależności od chorego i jego „historii terapeutycznej”. W nawrotach choroby, szczególnie w przypadku oporności na GKS, można rozważyć stosowanie leków biologicznych, m.in. rituksymabu. Doświadczenia w tym zakresie są stosunkowo niewielkie.

Glikokortykosteroidy mają liczne działania niepożądane. Są one stosunkowo dobrze znane, a u chorych otrzymujących duże dawki leków są dość dobrze widoczne. Jest rzeczą oczywistą, że należy dążyć do uzyskania jak największego efektu terapeutycznego przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych, ale jest to wymóg nie do zrealizowania u chorych na idiopatyczną miopatię zapalną, wymagających podawania dużych dawek leków. Nie ma również wytycznych, kiedy i jak należy odstawić lub zmniejszyć podawaną dawkę GKS z uwagi na występowanie objawów niepożądanych.

Na szczególną uwagę zasługuje problem miopatii posteroïdowej. W praktyce często trudno jest odróżnić

nawrót choroby podstawowej z opornością na GKS od posteroïdowego uszkodzenia mięśni. Analizując ten problem kliniczny, warto zwrócić uwagę na następujące objawy i zmiany: prawidłową lub „poprawiającą się” (tj. mniejszą niż poprzednio) aktywność kinazy kreatynowej, brak zmian wskazujących na czynne zapalenie mięśni w obrazie tomografii rezonansu magnetyczno-jądrowego, zwiększone wydalanie kreatyniny w moczu oraz pogorszenie osłabienia proksymalnych mięśni kończyn dolnych. Objawy te sugerują miopatię posteroïdową. Powinny jej towarzyszyć inne objawy nadmiaru GKS. Interesujące jest, iż pogorszenie osłabienia zginaczy szyi wskazuje na nawrót miopatii zapalnej. Czynnikiem rozstrzygającym rozpoznanie zmian posteroïdowych jest poprawa po zmniejszeniu dawki GKS. Należy także pamiętać, że nadmiar GKS może prowadzić do hipokaliemii, co zwiększa wtórnie osłabienie mięśni [3].

Zmiany skórne występujące u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe zmniejszają się najczęściej podczas leczenia immunosupresyjnego. Dodatkowo stosuje się leczenie miejscowe. W tym celu podaje się preparaty steroidów przeciwzapalnych, a także miejscowo stosowany takrolimus.

Pojedyncze obserwacje sugerują skuteczność podawania hydroksychlorochiny, ale lek ten jest prawdopodobnie mniej skuteczny i gorzej tolerowany u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe niż u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

Idiopatyczna miopatia zapalna, a szczególnie zapalenie skórno-mięśniowe, łączy się ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów złośliwych. Jest to przede wszystkim problem diagnostyczny. Chory na zapalenie skórno-mięśniowe, u którego występuje nowotwór, powinien być leczony tak, jak chory bez miopatii. Całkowite usunięcie chirurgiczne nowotworu może czasami prowadzić do ustąpienia miopatii i zmian skórnych. Błędny jest pogląd, że najpierw należy leczyć zapalenie skórno-mięśniowe, a po uzyskaniu poprawy zmian skórnych i mięśniowych dopiero zastosować leczenie onkologiczne. Oczywiście, trzeba uwzględnić wszystkie aspekty możliwych interakcji stosowanych terapii (np. działania immunosupresyjnego).

Leczenie zmian w narządach wewnętrznych, szczególnie zmian w płucach i sercu, jest trudne i musi być indywidualnie dobierane dla każdego chorego. Cyklofosfamid zaleca się w przypadku wystąpienia zmian płucnych, przy zmianach w sercu istnieje niebezpieczeństwo nałożenia się zmian wywołanych miopatią i kardiotoxycznego działania cytostatyków. Poza tym należy stosować leczenie objawowe (np. leczenie zakażeń, zaburzeń rytmu itp.).

Miopatia zapalna może towarzyszyć innej układowej chorobie tkanki łącznej. Najczęściej jest to toczeń rumie-

niowaty układowy lub twardzina układowa (*scleromyositis*). U większości chorych wystarcza zintensyfikowanie leczenia toczenia rumieniowatego, zwykle zwiększenie dawki stosowanych GKS. U chorych na *scleromyositis* wskazane jest zastosowanie GKS, mimo iż nie są to leki typowo podawane chorym na twardzinę układową.

Leczenie chorych na zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi

Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi należy do grupy chorób, które mogą występować sporadycznie (w założeniu choroba nabyta) i rodzinnie (postać dziedziczna). Mechanizm i przyczyny choroby nie są znane. Podstawą wyróżnienia choroby są zmiany morfologiczne, lecz choroba zapalna mięśni z ciałkami wtrętowymi przebiega inaczej klinicznie [18, 19].

Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi jest odporne na GKS. Mimo to próbuje się stosować te leki, a nawet sugeruje się potrzebę „przetamania oporności”. Pojawiają się jednak sugestie, że pomimo pewnej poprawy klinicznej po GKS, stosowanie tych leków pogarsza zmiany stwierdzone histopatologicznie [20].

Nie udokumentowano również skuteczności innych terapii immunosupresyjnych oraz stosowania immunoglobulin. Próbowano zastosować globulinę antytymocytową, immunoabsorpcję oraz oksandrolon – syntetyczny androgen. Pewne nadzieje budzi stosowanie globuliny antytymocytowej. Trwają badania nad skutecznością alemtuzumabu – przeciwciała przeciwko białku CD52 występującego na powierzchni różnych komórek immunokompetentnych u chorych na zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. W praktyce zaleca się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego zbliżonego do terapii chorych na inne omówione postacię miopatii przez 6 mies. i uważną obserwację jego skuteczności [21].

Nowe koncepcje terapeutyczne i terapie eksperymentalne

Ciągle niezadowolające wyniki leczenia chorych na idiopatyczną miopatię zapalną są przyczyną zarówno dążenia do optymalizacji dotychczas stosowanych metod, jak i szukania nowych leków. Ze względu na stosunkowo rzadkość choroby większość doniesień ma charakter anegdotyczny, gdyż dotyczy pojedynczych chorych.

W leczeniu próbowano zastosować leki zmniejszające aktywność TNF- α , ale większość obserwacji wskazuje na brak działania terapeutycznego. Pojedyncze obserwacje sugerują przydatność plazmaferezy u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe. Do terapii ukierunkowanych na poszczególne etapy odpowiedzi immunologicznej należy zaliczyć stosowanie blokerów tzw. kostymula-

cji (drugiego sygnału niezbędnego do aktywacji limfocytów T przez komórkę prezentującą antygen), a więc podawanie abataceptu lub innych zbliżonych leków biologicznych (belatacept). Próbuje się stosować leki biologiczne skierowane przeciwko białkom adhezyjnym czy interleukinie 6 [6]. Próbowano zastosować w leczeniu efalizumab i alefacept – leki stosowane u chorych na łuszczycę. Inną drogą poszukiwań metod leczenia są próby wpływu na stężenie interferonów [7]. Wszystkie te metody są jedynie rozpatrywane jako terapia eksperymentalna i brak jest sugestii ich zastosowania w praktyce klinicznej.

Leczenie niefarmakologiczne i wspomagające

Leczenie farmakologiczne jest podstawową metodą zapewniającą największą obecnie możliwą do uzyskania skuteczność. Łączenie farmakoterapii z dobranymi indywidualnie ćwiczeniami jest uważane za bezpieczne i przynoszące korzyści wspomóżenie leczenia. Zakres ćwiczeń musi być uważnie dostosowany do chorego i aktywności choroby, aby nie przeciążył osłabionych mięśni [22].

Należy także pamiętać o psychoterapii. Przy jej prowadzeniu istotne jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia zmian i zaburzeń psychicznych wywołanych dużymi dawkami GKS. Wskazana jest odpowiednio dobrana edukacja chorego i jego rodziny.

Ogłoszono wyniki pojedynczego badania sugerującego korzystne działanie doustnie podawanej kreatyny w dawce 20 g/dobę przez 8 dni, a następnie w dawce 3 g/dobę. Kreatyna była stosowana jako suplement diety, uzupełniający typową farmakoterapię i ćwiczenia [23].

Podsumowanie

Opisane trzy choroby z grupy idiopatycznych miopatii zapalnych stanowią nie tylko odrębne patogenetycznie, morfologicznie, immunologicznie i klinicznie choroby, ale są także wewnątrznie niejednorodne i są być może zespołami o różnej etiologii. Dlatego też podczas leczenia chorych spotkamy się z ogromem niejasności, a tym samym nie można oczekiwać prostych algorytmów postępowania. Z tych powodów, a także z uwagi na rzadkość chorób, mało jest badań klinicznych, które mogłyby dostarczyć udokumentowanych wytycznych. Zostaje zatem doświadczenie lekarza – zwykle niewielkie, bo choroby są rzadkie. Najważniejsze jest jednak racjonalne indywidualizowanie postępowania, uwzględniające różne aspekty stanu chorego. Nie należy też przeceniać standaryzacji metod oceny, np. siły mięśniowej. Dobra obserwacja kliniczna okazuje się wystarczającą w większości przypadków.

Ważne jest, aby lekarz nie tylko dążył do ustalenia rozpoznania, lecz weryfikował je w trakcie leczenia. Nie należy przeceniać ujemnych wyników badania histochemicznego i immunohistochemicznego mięśni, nie wykluczając one bowiem rozpoznania. Badanie wycinka mięśniowego ma zwykle małą wartość informacyjną, a często błędnie jest uważane za rozstrzygające. Warto pamiętać o autoprzeciwciałach i zmianach pozamięśniowych (np. płucnych), zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i terapeutycznym.

W leczeniu z jednej strony należy wnikliwie oceniać skuteczność (w zakresie mięśni), a z drugiej stale wyznaczać chwiejną i niesprecyzowaną granicę pomiędzy przewagą korzyści nad działaniami niepożądanymi stosowanych leków. Niestety, ze względu na niejednorodność chorych i choroby, niewiele jest wytycznych mówiących o tym, gdzie jest ta granica.

Terapia chorych na idiopatyczne miopatie zapalne jest więc trudna, ale – jak jednoznacznie wykazano – istotnie poprawia rokowanie, mimo niejasności i ciągle jeszcze niezadowalającej skuteczności.

Piśmiennictwo

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487-1498.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
3. Lundberg IE, Vencovsky J, Dani L. Polymyositis, dermatomyositis, inflammatory diseases of muscles and other myopathies. In: *EULAR Compendium*. Bijlsma JW, et al. (eds). BMJ, London 2009; 297-313.
4. Kucharz EJ. Idiopatyczna miopatia zapalna. W: *Reumatologia. Interna*. Puszczewicz M (red.) – w druku.
5. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, et al. International Myositis and Clinical Studies Group. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 49-54.
6. Wiendl H. Idiopathic inflammatory myopathies: current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 548-557.
7. Hengstma GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Exp Opin Pharmacother* 2009; 10: 1183-1190.
8. Joffe MM, Love LA, Ledf R, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94: 379-387.
9. Chwalińska-Sadowska H, Małykowska H. Polymyositis – dermatomyositis: 25 years of follow-up of 50 patients disease course, treatment, prognostic factors. *Mater Med Pol* 1990; 22: 213-218.
10. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-2237.
11. Iorizzo LJ, Iorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 99-112.
12. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 569-575.
13. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial of methotrexate and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci* 2002; 199 Suppl. 1: 553.
14. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95-102.
15. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006; 66: 1245-1247.
16. Saito E, Koike T, Hashimoto H, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mol Rheumatol* 2008; 18: 34-44.
17. Bronner IM, Van der Meulen ME, De Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-1461.
18. Kucharz EJ. Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 262-266.
19. Kucharz EJ. Dziedziczna miopatia z ciałkami wtrętowymi. *Przegl Lek* 1999; 56: 735-738.
20. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995; 38: 705-713.
21. Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology* 2006; 66 Suppl: S30-S32.
22. Varjú C, Pethö E, Kutas R, et al. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermatomyositis. *Clin Rehabil* 2003; 17: 83-87.
23. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, et al. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 694-702.