

Praktyczne aspekty leczenia układowych zapaleń naczyń

Treatment of systemic vasculitis – clinical aspects

Justyna Swarowska-Knap, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego, CSK MON w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń, cyklofosfamid, przeciwciała ANCA.

Key words: vasculitis, cyclophosphamide, anticytoplasmatic neutrophil antibodies.

Streszczenie

Układowe zapalenie naczyń jest przewlekłą, nadal nieuleczalną chorobą, której przebieg można kontrolować dzięki kombinowanej terapii glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem. W ten sposób udaje się osiągnąć remisję u ok. 90% pacjentów. Leczenie to poprawia rokowanie, ale nie zapobiega nawrotom, a poważne działania niepożądane terapii są przyczyną zwiększonej śmiertelności i obniżają komfort życia chorych. Na podstawie wniosków pochodzących z opublikowanych niedawno trzech dużych, wielośrodkowych badań, w których porównywano różne schematy leczenia, obecnie dąży się do skrócenia czasu trwania terapii cyklofosfamidem. U chorych z zapaleniem naczyń nie powinno się zwlekać z wdrożeniem leczenia do czasu ustalenia ostatecznej diagnozy. Pacjenci z łagodnym przebiegiem choroby mogą być wprowadzeni w remisję za pomocą innych leków niż cyklofosfamid. W przypadku FFS>0 wymagana jest terapia cyklofosfamidem, zwykle przez 3–6 mies., następnie można zastosować terapię podtrzymującą innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zapalenie naczyń (*vasculitis*) jest procesem patologicznym, którego charakterystyczną cechą jest uszkodzenie naczyń krwionośnych. Może ono wystąpić w naczyniach każdego typu, rozmiaru oraz lokalizacji, czego wynikiem jest bardzo szeroki i różnorodny obraz objawów, układających się w różne zespoły kliniczne. Zapalenie naczyń i zjawiska będące jego skutkiem mogą być jedynymi objawami, ale mogą również wtórnie towarzyszyć innym procesom chorobowym. Proces zapalny naczyń może toczyć się w obrębie tkanek jednego narządu, np. skóry, lub jednocześnie występować

Summary

Systemic vasculitis is treatable but not curable. Combination therapy with corticosteroids and immunosuppressives induces remission in approximately 90% of cases. Treatment employing cyclophosphamide and prednisone has improved prognosis, but relapses and treatment-induced side effects still cause severe morbidity and frequent mortality. The optimal doses and duration of the treatment remain to be clarified in the large multicentre randomized trials. Patients with vasculitis should be treated as soon as possible. Treatment should not be delayed until a definitive diagnosis is made. For patients with mild forms of vasculitis, initial therapy with corticosteroids and agents other than cyclophosphamide may be adequate to induce remission. Patients with poor prognostic factors (FFS>0) require therapy with corticosteroids and cyclophosphamide. Usually disease has remitted or markedly improved after 3-6 months and later transition to alternative agents is possible for most patients.

w kilku narządach bądź układach. Dla wszystkich zespołów wspólnym mianownikiem jest zwężenie światła naczynia, z następczymi zmianami niedokrwienymi w obrębie tkanek zaopatrywanych przez zajęte naczynia [1]. Patogeneza choroby nie została do końca poznana. Obecnie bierze się pod uwagę 2 mechanizmy:

- zależny od obecności kompleksów immunologicznych,
- zależny od obecności specyficznych przeciwciał przeciwcytoplazmatycznych [1–8].

Adres do korespondencji:

lek. Justyna Swarowska-Knap, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 68 17 378, e-mail: jswarowska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 30.07.2007 r.

W modelu pierwszym kompleksy antygen-przeciwciała są tworzone w warunkach nadmiaru antygeny i odkładają się w obrębie ścian naczyń, których przepuszczalność zwiększają aktywne aminy, m.in. histamina, bradykinina oraz leukotrieny uwalniane z płytek lub komórek tłuszczowych przy udziale IgE. Odkładanie się kompleksów powoduje aktywację składników układu dopełniacza, które mają silne właściwości chemotaktyczne dla granulocytów obojętnochłonnych. Komórki te naciekają ścianę naczynia, fagocytują kompleksy immunologiczne i uwalniają enzymy cytoplazmatyczne, które powodują dalsze uszkodzenie ściany naczynia [1–3]. Drugi mechanizm patogenetyczny jest związany z obecnością specyficznych przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii ANCA (*anticytoplasmatic neutrophil antibodies*), które zostały odkryte w 1982 r. przez Daviesa i wsp. w grupie pacjentów z martwiczym zapaleniem kłębuszków nerkowych i zapaleniem małych naczyń bez obecności kompleksów immunologicznych. W 1985 r. van der Woude i wsp. zasugerowali, że przeciwciała te są przydatne diagnostycznie jako marker dla ziarniniaka Wegenera. Na podstawie typu świecenia widocznego w badaniu mikroskopem immunofluorescencyjnym wyróżniono dwie kategorie przeciwciał ANCA: przeciwciała c-ANCA (cytoplazmatyczne) i p-ANCA (okołojądrowe). Pojęcie cytoplazmatyczne (c-)ANCA odnosi się do rozlanego, ziarnistego i cytoplazmatycznego typu świecenia, będącego wynikiem potężenia się przeciwciał z surowicy chorego z proteazą 3, występującą w ziarnistościach azurofilnych granulocytów obojętnochłonnych. Przeciwciała p-ANCA, dla których głównym antygenem jest enzym mieloperoksydaza, rzadziej elastaza, dają w badaniu mikroskopem immunofluorescencyjnym typ świecenia okołojądrowy lub jądrowy [2, 5–8]. Zastosowanie testów wykrywających ANCA cieszy się wielkim zainteresowaniem od czasu, kiedy po raz pierwszy zasugerowano, że przeciwciała te mogą być użyteczne w diagnozie i kontrolowaniu aktywności takich chorób, jak ziarniniak Wegenera, mikroskopowe zapalenie naczyń, włączając w to zapalenie naczyń ograniczone do naczyń nerkowych oraz zespół Churga-Straussa. Kwestie diagnostyczne i terapeutyczne zapalenia naczyń były badane przez wielonarodowe grupy badaczy. Najnowsza, powszechnie akceptowana klasyfikacja została stworzona na konferencji w Chapel Hill, gdzie mocno zaakcentowano związek obecności ANCA ze szczególnymi zapaleniami naczyń, które objęto zbiorczą nazwą zapaleń naczyń zależnych od ANCA [5–7]. Przez ostatnie 15 lat przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających użyteczność testów wykrywających przeciwciała ANCA w kontrolowaniu przebiegu choroby u pacjentów z zapaleniami naczyń zależnymi od ANCA. Wyniki tych badań są sprzeczne, a znaczna różnorodność stosowanych

testów, brak międzynarodowych standaryzowanych metod wykrywania tych przeciwciał oraz duża liczba testów fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, czy miano tych przeciwciał może być użyteczne w monitorowaniu i prognozowaniu nawrotów choroby [9, 10]. Ważne też, aby uzmysłwić sobie, że 10% pacjentów z typowym ziarniniakiem Wegenera lub mikroskopowym zapaleniem naczyń nie ma w surowicy przeciwciał ANCA. Zwykle w rozpoznawaniu zapaleń naczyń stosuje się kryteria diagnostyczne zaproponowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology*). Kryteria te powstały we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku na potrzeby naukowców prowadzących badania nad zespołami zapaleń naczyń. Obecnie są one szeroko stosowane zarówno przez reumatologów, jak i lekarzy ogólnych w codziennej praktyce. Kryteria te nie wymagają biopsji ani żadnych innych badań inwazyjnych w celu klasyfikacji zapaleń naczyń. Według Jaya K. Rao i wsp., badających przydatność kryteriów ACR w grupie 198 pacjentów z podejrzeniem *vasculitis*, 75% pacjentów, u których ostatecznie rozpoznano zapalenie naczyń, i aż 21% pacjentów, którzy nie mieli zapalenia naczyń, spełniało jedno lub więcej kryteriów z czterech ocenianych przez autorów [11]. Tak więc, pacjenci, którzy nie mają zapalenia naczyń, mogą spełniać kryteria ACR, oraz pacjenci, którzy mają specyficzny rodzaj zapalenia naczyń, mogą spełnić kryteria ACR dla innych rodzajów zapaleń naczyń. U chorych z zapaleniem naczyń można stwierdzić wiele niespecyficznych objawów. Z jednej strony spotykamy objawy ogólne, takie jak obniżenie tolerancji wysiłku, utrata masy ciała, gorączka, zmiany skórne, które mogą towarzyszyć nie tylko układowym chorobom tkanki łącznej, z drugiej strony – objawy zależne od regionu, w którym toczy się proces zapalenia naczyń, np. udar w zapaleniu naczyń mózgowych.

Nadal szeroko dyskutowany jest problem, w którym momencie powinno się wkroczyć z leczeniem. Większość autorów w dziedzinie leczenia zapaleń naczyń podkreśla, że nie należy zwlekać z podjęciem decyzji o terapii do momentu postawienia ostatecznej diagnozy [12–14]. Każdy przypadek zapalenia naczyń powinien być więc traktowany bardzo indywidualnie. Najlepsze rezultaty w leczeniu tych schorzeń uzyskuje się w ośrodkach wielospecjalistycznych, gdzie możliwa jest kompleksowa opieka reumatologiczna, nefrologiczna, pulmonologiczna, laryngologiczna. Decyzja o leczeniu konkretnego przypadku jest zawsze trudna i powinna być podejmowana zanim zostanie ustalona ostateczna diagnoza, w zależności od stanu pacjenta, rodzaju zajętych narządów wewnętrznych, stopnia ich ważności dla funkcjonowania całego organizmu oraz dynamiki postępu choroby.

Założeniem terapii układowych zapaleń naczyń jest kontrola aktywności choroby, zapobieganie uszkodzeniu ważnych dla życia narządów oraz przywrócenie pacjentowi pełnego poczucia zdrowia z okresu przed zachorowaniem. Ponieważ nie ma sposobu na całkowite wyleczenie choroby, a zespoły zapalenia naczyń mają tendencję do nawrotów, istnieje potrzeba ciągłej modyfikacji leczenia. Wprowadzenie glikokortykosteroidów w latach 50. XX w. zapoczątkowało nową erę w leczeniu zapaleń naczyń, ale nawet duże dawki steroidów były często nieskuteczne. Dopiero ich połączenie z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna, metotreksat, a szczególnie cyklofosfamid, prawie 10 lat później pozwoliło na osiągnięcie większej skuteczności i uzyskanie remisji w większej grupie pacjentów. Leczenie to ma jednak dużo poważnych działań niepożądanych, dlatego wciąż trwają poszukiwania sposobów zmniejszania jego toksyczności.

Ocena porównawcza różnych metod leczenia zespołów zapaleń naczyń jest trudna, ze względu na ogromną różnorodność obrazów klinicznych i stosunkowo rzadkie występowanie tych schorzeń. Leczenie zapaleń naczyń można podzielić na dwie fazy – indukcji, której celem jest jak najszybsze wprowadzenie chorego w stan remisji, oraz leczenia podtrzymującego, mającego na celu utrzymanie działania terapeutycznego. Pojęcie remisji choroby zostało zdefiniowane jako nieobecność oznak aktywności choroby [15]. Jest to definicja bardzo niejednoznaczna, często trudno jest bowiem ocenić stopień aktywności choroby. Dodatkowo definicja ta nie bierze pod uwagę nieodwracalnych pozostałości choroby, działań niepożądanych prowadzonej terapii oraz jakości funkcjonowania pacjenta. W praktyce osiągnięcie remisji nie upoważnia do przerwania terapii, ponieważ odstawienie leczenia immunosupresyjnego zwykle prowadzi do nawrotu choroby. Przy obecnie stosowanych schematach leczenia u ok. 85–100% chorych udaje się uzyskać remisję, jednak u kilkunastu–kilkudziesięciu procent chorych dochodzi do nawrotu. Większość nawrotów odpowiada na leczenie, ale wymaga dodatkowej immunosupresji, co powoduje ryzyko ciężkich powikłań i zgonów [14–18]. W ostatnim badaniu prowadzonym przez *The Glomerular Disease Collaborative Network* analizowano problem oporności na leczenie w grupie 334 pacjentów z zapaleniem naczyń nerkowych, potwierdzonym biopsją. Oporność na leczenie wystąpiła u 23% pacjentów i była związana z płcią żeńską, rasą czarną i podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi w momencie zakwalifikowania do badania. Nawroty częściej występowały u pacjentów z obecnością c-ANCA oraz z zajęciem płuc i górnych dróg oddechowych [16]. W związku ze stale rosnącą potrzebą badań wieloośrodkowych, dotyczących proble-

matyki leczenia zespołów zapaleń naczyń, powstały dwie międzynarodowe grupy robocze, zajmujące się m.in. opracowywaniem strategii terapeutycznych w tej dziedzinie – *The European Vasculitis Study Group* (EUVAS) oraz *International Network for the Study of the Systemic Vasculitides* (INSSYS). Guillemin i wsp., członkowie *French Vasculitis Study Group*, w wyniku przeprowadzonych badań, stworzyli współczynnik FFS (*French Five Factor Score*), który prognozuje przebieg choroby u pacjentów z guzkowym zapaleniem tętnic, zespołem Churga-Straussa i innymi układowymi zapaleniami naczyń (tab. I).

U chorych ze wskaźnikiem FFS=0 rokowanie jest dobre i zaleca się leczenie tylko glikokortykosteroidami (1 mg/kg m.c./dobę). W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie skojarzone, początkowo metylprednizolonem w postaci wlewów dożylnych (7–10 mg/kg m.c./dobę) przez 3 kolejne dni, następnie prednizolonem doustnie (1 mg/kg m.c./dobę) oraz cyklofosfamidem 1–2 mg/kg m.c./dobę doustnie lub w postaci wlewów dożylnych 0,5–1,0 g/m² powierzchni ciała raz w miesiącu przez 3–6 mies. [12, 13].

Do 2005 r. terapia zapaleń naczyń opierała się na wynikach stosunkowo małej liczby prospektywnych, nierandomizowanych badań, prowadzonych głównie w ziarniniaku Wegenera. Badania te udowodniły, że można osiągnąć remisję, stosując glikokortykosteroidy i/lub cyklofosfamid (CYC) lub metotreksat (MTX), w zależności od stopnia ciężkości choroby.

Niedawno opublikowano rezultaty trzech prospektywnych, randomizowanych, wieloośrodkowych badań. Dwa z nich – badanie CYCAZAREM (*Cyclophosphamide versus Azathioprine for Remission Phase of Vasculitis*) i badanie NORAM (*Non-renal AAV Alternatively Treated with Methotrexat*) zostały przeprowadzone pod patronatem EUVAS, trzecie badanie WGET (*Wegener Granulomatosis Etanercept Trial*) prowadzono w ośrodkach amerykańskich (INSSV). W trakcie tych trzech projektów badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych schematów leczniczych.

Na ich podstawie można stwierdzić, że u większości pacjentów z zapaleniem naczyń następuje przynajmniej czasowa kontrola choroby przy użyciu aktualnie dostępnych leków immunosupresyjnych w połączeniu z glikokortykosteroidami. Nawroty choroby są jednak powszechne, niezależnie od schematu leczenia zastosowanego do indukcji remisji. Wydaje się, że przyczyną tego stanu jest zbyt szybkie odstawienie glikokortykosteroidów [19].

Wyniki badania CYCAZAREM nie potwierdzają poglądu, że dłuższe stosowanie cyklofosfamidu skutkuje lepszą kontrolą choroby. Dwunastomiesięczny kurs cyklofosfamidu nie był bardziej skuteczny w uzyskaniu

Tabela I. Współczynnik FFS
Table I. Five Factor Score

Czynnik ryzyka	Występowanie	Punkty
białkomocz	nie	0
	≤1 g/dobę	1
	>1 g/dobę	1
choroby układu pokarmowego	jedna lub więcej z następujących: krwawienie perforacja zawał jelit zapalenie trzustki	1
	bez zmian	0
niewydolność nerek	kreatynina w surowicy ≤1,58 mg/dl	0
	kreatynina w surowicy >1,58 mg/dl	1
zajęcie OUN	nieobecne	0
	obecne	1
zajęcie serca	nieobecne	0
	obecne	1

* FFS – suma punktów z 5 parametrów

Może on pomóc w rozpoznaniu tej grupy pacjentów, którzy wymagają bardziej agresywnej terapii, gdyż ryzyko zgonu zależy od liczby punktów.

FFS	Ryzyko śmierci
0	12%
1	26%
≥2	46%

długotrwałej remisji niż stosowanie go przez 3 mies., z następczym leczeniem azatiopryną. Nie potwierdza to poglądu wielu praktyków, że cyklofosfamid powinien być stosowany przez rok od momentu uzyskania remisji. Należy też pamiętać, że jego stosowanie jest związane z występowaniem dużej liczby powikłań. Nawet krótsze kursy leczenia cyklofosfamidem w trakcie indukcji remisji są skojarzone ze znaczącą liczbą działań niepożądanych [14, 18, 19]. Z poważniejszych powikłań leczenia należy wymienić supresję szpiku, uszkodzenie mięśnia sercowego, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, wtórne nowotwory, dodatkowo nudności i wymioty, jadłowstręt, tysienie, które zwykle towarzyszą przyjmowaniu leku [18]. Cyklofosfamid może być podawany chorym dwiema drogami – doustnie (2 mg/kg m.c./dobę) oraz w pulsach dożylnych (0,5–1,0 g/m² p.c.) zwykle raz w miesiącu. Istnieją liczne kontrowersje co do tego, która droga podawania cyklofosfamidu jest bezpieczniejsza i jednocześnie skuteczniejsza. W badaniu Guillevin

i wsp. porównującym doustne i dożylne podawanie cyklofosfamidu częstość występowania remisji w obu grupach była podobna i wynosiła po 6 mies., odpowiednio 78 i 89%, a po 2 latach 57 i 67%, jednak ryzyko nawrotu choroby było wyraźnie wyższe w grupie chorych przyjmujących cyklofosfamid dożylnie (59 vs 13%) [13]. Podobne badanie przeprowadzone przez de Groot i wsp. potwierdziło porównywalną liczbę remisji w grupie chorych przyjmujących zarówno cyklofosfamid dożylnie, jak i doustnie, natomiast liczba nawrotów w grupie leczonych cyklofosfamidem dożylnie nie okazała się statystycznie większa niż w grupie leczonych doustnie.

Obecnie trwa międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie pod patronatem EUVAS CYCLOPS, które także porównuje obie formy terapii, brak jednak końcowych podsumowań [16]. W badaniu NORAM, w którym oprócz prednizolonu stosowano metotreksat (20–25 mg/tydz.) albo cyklofosfamid doustnie (2 mg/kg m.c./dobę) w ciągu 3–6 mies. obserwowano remisję u 94% w grupie leczonej cyklofosfamidem oraz 90% w grupie stosującej metotreksat, jednak po upływie 18 mies. stwierdzono pomiędzy grupami wyraźną różnicę pod względem częstości nawrotów (CYC 42 vs MTX 69%). Badanie to potwierdziło większą skuteczność CYC w porównaniu z MTX w indukcji remi-

sji oraz wykazało, że MTX powinien być używany jedynie wtedy, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania CYC. W podtrzymywaniu remisji natomiast azatiopryna (AZA) oraz MTX mogą być stosowane bezpiecznie jako zamienniki CYC. Istnieją rozbieżności co do stosowania metotreksatu u pacjentów z niestabilną funkcją nerek [14, 18]. Na pytanie, jak długo powinno się kontynuować podtrzymywanie remisji, powyższe badania nie przynoszą odpowiedzi – żadne z nich nie było w tym celu zaprojektowane. Badania te, jak również doświadczenia kliniczne, wskazują jednak, że u niektórych pacjentów leczonych początkowo dużymi dawkami steroidów i jednocześnie CYC 3–6 mies., a następnie leczonych AZA lub MTX – jako terapią podtrzymującą, obserwuje się dłuższe okresy wyciszenia objawów choroby. Jeżeli objawy nie występują przez wiele miesięcy, to wydaje się uzasadnione rozważenie odstawienia leków, zwłaszcza jeśli są one źle tolerowane. Próbę rozstrzygnięcia tego problemu stanowi prowadzone badanie REMAIN (*Long-term Remission Therapy with Low Dose Azathioprine and Prednisolone*) [14, 18].

W leczeniu zespołów zapaleń naczyń na razie nie znajdują zastosowania leki antycytokinowe. Potwierdza to również badanie WGET, w którym uczestniczyło 180 pacjentów z ziarniniakiem Wegenera (71% z postacią ciężką i 29% z postacią ograniczoną). W badaniu tym etanercept dodawano do standardowego leczenia, tj. prednizolonu (1 mg/kg m.c./dobę), cyklofosfamidu (2 mg/kg m.c./dobę) w cięższych postaciach choroby lub metotreksatu (0,25 mg/kg./m.c./tydz.) w postaci ograniczonej. Lek ten okazał się nieskuteczny zarówno w indukcji remisji, jak i w terapii podtrzymującej. Ponadto obserwacja pacjentów po zakończeniu badania wykazała, że w grupie otrzymującej etanercept u 6 osób rozwinęły się nowotwory łite, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie zaobserwowano żadnego nowotworu, co może sugerować, że antagoniści TNF- α stosowani z cyklofosfamidem znacznie zwiększają ryzyko raka [19, 20]. Jeśli chodzi o infliksymab, chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw TNF- α , to był on stosowany w 5 niewielkich kontrolowanych badaniach – zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie choroby. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego badania z 2002 r., w którym wstrzymano podawanie leków immunosupresyjnych na 6 tyg. (poza glikokortykosteroidami), otrzymywali infliksymab jako dodatek do standardowej terapii. Odsetek remisji wynosił średnio 80%, jednak stosowanie tego leku z cyklofosfamidem zdecydowanie zwiększyło zapadalność na ostre infekcje bakteryjne (szczególnie zapalenia płuc wymagające hospitalizacji), co zdecydowanie ogranicza możliwości wykorzystania tego leku [17, 21]. Kolejnym lekiem, który znalazł zastosowanie w leczeniu zespołów

zapaleń naczyń jest rituksymab. Rituksymab jest monoklonalnym przeciwciałem anti-CD20. Antygen CD20 jest swoisty dla limfocytów B i występuje na komórkach pre-B oraz na dojrzałych limfocytach B. Związanie cząsteczki CD20 przez przeciwciało powoduje lizę komórki w mechanizmie zależnym od układu dopełniacza oraz cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. W badaniu prowadzonym przez Keogh i wsp. (*John Hopkins University, Baltimore, USA*) podawano rituksymab 11 pacjentom z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA, które okazały się odporne na stosowane leczenie standardowe, pomiędzy styczniem 2000 i wrześniem 2002 r. Rituksymab w połączeniu z glikokortykosteroidami w dawkach standardowych okazał się skuteczny u wszystkich 11 pacjentów w indukcji stabilnej remisji [22–26].

Podsumowanie

Istotne zagrożenie życia chorych z zapaleniami naczyń wymaga agresywnego działania początkowego w celu osiągnięcia remisji, natomiast przy wyborze schematu leczenia podtrzymującego konieczne jest wzięcie pod uwagę przede wszystkim toksycznego działania leków [16, 18, 19]. Nie można jednak zwlekać z podjęciem decyzji o leczeniu do momentu ustalenia ostatecznej diagnozy, a terapia powinna być dostosowana do każdego przypadku indywidualnie, w zależności od dynamiki procesu chorobowego, ważności dla życia narządów zajętych procesem zapalnym, wieku pacjenta „Złotym standardem” w indukcji remisji jest zastosowanie glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu u chorych ze współczynnikiem FFS>0, tj. wymagających agresywnej terapii immunosupresyjnej. Tylko w przypadku przeciwwskazań do leczenia cyklofosfamidem można rozważyć zastosowanie azatiopryny bądź metotreksatu. Planując leczenie cyklofosfamidem, należy brać pod uwagę krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, raka pęcherza moczowego, chłoniaki, bezpłodność, działanie teratogenne. Mimo jego dużej toksyczności, istotnym argumentem jest to, że zapewnia uzyskanie remisji u ponad 90% chorych, a 80% pacjentów przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje na ogół w ciągu roku po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego u ponad 50% chorych w ciągu 5 lat. Przyczyną zgonu jest zwykle niewydolność nerek, powikłania sercowe (niewydolność i zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), niewydolność oddychania. Ryzyko zgonu jest największe wtedy, gdy współistnieją zmiany nerkowe oraz w układzie krążenia lub układzie nerwowym [2, 8, 13, 27–29]. Dotychczas nie ma jednoznacznych wytycznych co do tego, jak długo należy utrzymać leczenie cyklofosfamidem i kiedy zastąpić go innym lekiem immunosupresyjnym, oraz jaki lek powinien być preferowany w terapii

podtrzymującej remisję. W Klinice przyjęto schemat podawania pacjentom, wymagającym intensywnej immunosupresji, 3 pulsów metylprednizolonu po 1 g, następnie 3–6 pulsów cyklofosfamidem *i.v.* po 1 g w osłonie mesny, w połączeniu z glikokortykosteroidami w dawce 1 mg/kg m.c./dobę. Następnie pacjenci otrzymują stałe azatioprynę w dawce 2–3 mg/kg m.c./dobę, do momentu wystąpienia objawów zaostrzenia choroby podstawowej lub objawów nietolerancji leku. Leczenie glikokortykosteroidami jest utrzymywane do czasu uzyskania u chorego remisji, po czym podejmuje się próbę całkowitego ich odstawienia.

Piśmiennictwo

1. Harrison TR. Interna. Wydawnictwo Czelej 2000; 3235-3241.
2. Wardyna K, Życińska K. Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Urban&Partner, Wrocław 2004; 23-29.
3. Jennette ChJ. Small-vessel Vasculitis. *New Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523.
4. Watts R, Richard A. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 11-16.
5. Hansch GM, Iking-Konert C, Andrassy K. The pathogenesis of ANCA-associated vasculitides: old hypotheses and insights. *Clin Nephrol* 2005; 64: 460-464.
6. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1235-1242.
7. Kallenberg C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 17-24.
8. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków 2006; 1687-1691.
9. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16: 9-17.
10. Birck R, Schmitt WH. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systemic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 15-23.
11. Jaya K, Rao. Limitations of the American College of Rheumatology Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1998; 129: 345-352.
12. Książek A, Rutkowski B. Nefrologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
13. Segelmark M, Selga D. The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 33-38.
14. Falk JR, Hoffman SG. Controversies in small vessel vasculitis-comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 1-9.
15. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 293-305.
16. Matuszkiewicz-Rowińska J. Leczenie układowych zapaleń naczyń. *Nephrol Dial Pol* 2006; 10: 76-81.
17. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
18. Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000; 39: 585-595.
19. Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 257-264.
20. Mukhtyar C, Luqmani R. Current state of tumour necrosis factor {alpha} blockade in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 31-36.
21. Raza K, Carruthers DM, Stevens R. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 946-948.
22. Ferraro A, Day C, Drayson M. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 622-625.
23. Keogh K, Wylam M, Stone J, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262-268.
24. Sneller MC. Rituximab and Wegener's granulomatosis: are B cells a target in vasculitis treatment? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1-5.
25. Kallenbach M, Duan H, Ring T. Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c92-c96.
26. Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 219-222.
27. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 572-581.
28. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111.
29. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 25-32.