



Leczenie toczenia rumieniowatego układowego

Jason K. Taylor, MD, Robert W. McMurray, MD

STRESZCZENIE

Różnorodność objawów klinicznych toczenia rumieniowatego układowego (SLE) sprawia, że w leczeniu tej choroby uczestniczą lekarze różnych specjalności. Znajomość wskazań, potencjalnych działań niepożądanych i zasad monitorowania toksyczności leków powszechnie stosowanych w terapii SLE ma znaczenie dla wszystkich lekarzy zajmujących się chorymi na toceń. Leczenie farmakologiczne jest uzależnione od rodzaju i nasilenia objawów klinicznych i obejmuje cztery podstawowe klasy leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmalaryczne, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne i cytotoksyczne.

SŁOWA KLUCZOWE

toceń rumieniowaty układowy, postępowanie, leczenie, przegląd

Wprowadzenie

Toceń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus, SLE) jest autoimmunologiczną chorobą zapalną, której leczeniem zajmują się głównie reumatolodzy. W związku z niewystarczającą liczbą lekarzy tej specjalności chorzy na toceń często trafiają najpierw do lekarza pierwszego kontaktu lub lekarza innej specjalności. Dla wszystkich lekarzy ważna jest ogólna znajomość klinicznych i laboratoryjnych objawów SLE konieczna do rozpoznania tej choroby. Ponadto w terapii SLE stosuje się leki wymagające regularnego monitorowania potencjalnych działań toksycznych. W tym artykule przedstawiono krótki przegląd metod ambulatoryjnego leczenia SLE wraz z zaleceniami dotyczącymi kontroli toksyczności.

Rozpoznanie i objawy kliniczne

Na SLE głównie chorują kobiety – liczba zachorowań jest wśród nich 8-krotnie większa niż wśród mężczyzn. Szczyt zapadalności przypada na okres rozrodczy. W populacji ogólnej choroba występuje przeciętnie u 1 na 2000 osób, a zapadalność zależy od rasy, pochodzenia etnicznego i statusu społeczno-ekonomicznego.^{1,2} Przykładowo, toceń występuje trzykrotnie częściej u Amerykanek pochodzenia afrykańskiego niż u rasy białej i częściej cechuje się u nich cięższym przebiegiem. Choć brak jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących stanu Mississippi, to dostępne dane statystyczne mają znaczenie dla rejonów, w których liczebność populacji afroamerykańskiej jest duża.

Etiologia SLE pozostaje nieznaną, ale wiadomo, że odgrywają w niej rolę różne czynniki genetyczne, środowiskowe, hormonalne i immunologiczne. Choroba występuje rodzinie, a częstość współwystępowania zachorowań u bliźniąt monozygotycznych jest duża. Do czynników środowiskowych przyczyniających się do rozwoju SLE należą zakażenia drobnoustrojami zaburzającymi mechanizmy regulacyjne układu immunologicznego, prowadzące do autoimmunizacji i zapoczątkowania choroby oraz ekspozycja na promieniowanie ultra-

Department of Medicine,
University of Mississippi
School of Medicine,
Jackson; Medical Service,
G.V. (Sonny) Montgomery
Veterans Affairs Medical
Center, Jackson.

Autor korespondujący:
Jason K. Taylor, MD,
Division of Rheumatology,
University of Mississippi
Medical Center,
2500 N. State St. Jackson,
MS 39216,
Stany Zjednoczone;
e-mail: jktaylor@
medicine.umsmed.edu

Konflikt interesów:
Autorzy nie korzystali
z żadnych źródeł
finansowania podczas
pracy nad tym
artykułem. Wszyscy
autorzy potwierdzają
brak konfliktu interesów
związanego z jego
tematem. Wszyscy
autorzy czynnie
uczestniczyli w pisaniu
tego rękopisu.

J Miss State Med Assoc.
2011 Feb;52(2):39-43

Dermatologia po
Dyplomie 2011;2(4):45-52

Tabela 1. Aktualne kryteria klasyfikacji toczenia rumieniowatego układuowego wg ACR*

Kryterium	Definicja
Rumień w okolicach jarzmowych	Stałe płaskie lub nacieczone zaczerwienienie nad wyniosłościami jarzmowymi z tendencją do omijania fałdów nosowo-wargowych
Rumień krążkowy	Rumieniowe nacieczone zmiany z rogowaceniem mieszków włosowych; w starszych zmianach dochodzi do zaniku i bliznowacenia
Nadwrażliwość na światło słoneczne	Zmiany skórne pojawiające się na skutek nietypowej reakcji na światło słoneczne zgłaszane w wywiadzie lub stwierdzone przez lekarza
Owrzodzenia w jamie ustnej	Owrzodzenia jamy ustnej lub nosowo-gardłowej, zwykle niebolesne, stwierdzone przez lekarza
Zapalenie stawów	Nienadżerkowe zapalenie stawów obejmujące przynajmniej dwa stawy obwodowe, charakteryzujące się tkliwością, obrzękiem lub wysiękiem
Zapalenie błon surowiczych	a. Zapalenie opłucnej – przekonujące wywiady w kierunku bólu opłucnowego lub szmer tarcia opłucnej stwierdzone przez lekarza lub cechy wysięku opłucnowego lub b. Zapalenie osierdzia – udokumentowane w EKG lub tarcie osierdzia lub cechy wysięku w osierdziu
Zmiany w nerkach	a. Utrzymujący się białkomocz $>0,5$ g/24 h ($>3+$ w oznaczeniach nieilościowych) lub b. Wałeczki komórkowe – z krwinek czerwonych, hemoglobiny, ziarniste lub mieszane
Zmiany neurologiczne	a. drgawki – niezwiązane z lekami lub zaburzeniami metabolicznymi (np. mocznicą, kwasicą lub zaburzeniami elektrolitowymi) lub b. Psychoza – niezwiązana ze stosowanymi lekami lub zaburzeniami metabolicznymi (np. mocznicą, kwasicą, zaburzeniami elektrolitowymi)
Zmiany w układzie krwiotwórczym	a. Niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą lub b. Leukopenia $<4000/\text{mm}^3$ lub c. Limfopenia $<1500/\text{mm}^3$ lub d. Małopłytkowość $<100\ 000/\text{mm}^3$ niezwiązana ze stosowanymi lekami
Zaburzenia immunologiczne	a. Anty-DNA – obecność przeciwciał przeciwko natywnemu DNA w nieprawidłowym mianie lub b. Anty-Sm – obecność przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu Sm lub c. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzona na podstawie 1) nieprawidłowego stężenia przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM, 2) dodatniego wyniku standardowego testu na obecność antykoagulantu toczeniowego lub 3) fałszywie dodatniego od przynajmniej 6 miesięcy testu serologicznego w kierunku kiły potwierdzonego testem immobilizacji <i>Treponema pallidum</i> lub fluorescencyjnym testem absorpcji przeciwciał przeciwkrętkowych
ANA	Nieprawidłowe miano ANA stwierdzone immunofluorescencyjnie lub za pomocą równoważnego testu w dowolnym okresie choroby u pacjenta niestosującego leków o znanym skojarzeniu z toczeniem polekowym

*Spełnienie 4 spośród 11 kryteriów klasyfikacji = rozpoznanie SLE z 95% swoistością i 85% czułością
 ACR – American College of Rheumatology, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, EKG – elektrokardiogram
 Adaptowane z Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

fioletowe (UV) wywołujące zapalenie i uszkodzenie tkanek.¹ Stężenie hormonów płciowych i płodność mają znaczenie w patogenezie choroby.² Najistotniejszym zaburzeniem immunologicznym obserwowanym w przebiegu SLE jest produkcja przeciwciał przeciwjądrowych (anti-nuclear antibody, ANA).

Mające różną formę oraz nasilenie objawy kliniczne SLE powodują dysfunkcję narządową zagrażającą lub niezagrażającą życiu. American College of Rheumatology (ACR) sformułowała 11 kryteriów klasyfikacji SLE, które uwzględniają najważniejsze objawy kliniczne i laboratoryjne tej choroby (tab. 1). Kryteria

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne tocznia rumieniowatego układowego

	NLPZ	Leki przeciwmalaryczne	Kortykosteroidy	Leki immunosupresyjne/cytostaticzne
Objawy ogólne				
Gorączka	+	+	+	
Bóle głowy	+	+	+	
Zmęczenie/ złe samopoczucie		+	+	
Objawy mięśniowo-szkieletowe				
Zapalenie stawów	+	+	+	+
Zapalenie mięśni	+	+	+	+
Zapalenie błon surowiczych				
Zapalenie opłucnej	+	+	+	+
Zapalenie osierdzia	+	+	+	+
Objawy skórne	+	+	+	+
Zmiany narządowe, np.				
Rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek			+	+
Zapalenie płuc			+	+
Drgawki			+	+
Zapalenie mózgu/rdzenia			+	+

klasyfikacji opracowano na potrzeby badań naukowych i ich spełnienie nie jest warunkiem rozpoznania choroby. Do objawów nie zagrażających życiu należą zmiany skórne, zapalenie stawów, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz nieswoiste objawy ogólne, takie jak zmęczenie, gorączka i zmniejszenie masy ciała. Do ciężkich zmian narządowych należą rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie płuc, rozlane krwawienie pęcherzykowe, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia, ciężka niedokrwistość hemolityczna i małopłytkowość.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie i obserwację chorych na SLE często prowadzą lekarze pierwszego kontaktu we współpracy z reumatologami, dermatologami, neurologami, ginekologami i położnikami. Głównym zadaniem lekarza pierwszego kontaktu jest nie tylko rozpoznanie zmian narządowych, ale również znajomość wskazań klinicznych, mechanizmów działania, dawkowania, częstych działań niepożądanych i zasad monitorowania toksyczności leków najczęściej stosowanych w łagodnym, sta-

bilnym i ciężkim SLE. Wiedza ta ma szczególne znaczenie w chorobie tak złożonej, jak SLE, której objawy kliniczne mogą naśladować potencjalne działania niepożądane stosowanych leków.

Standardowe leczenie farmakologiczne aktywnej fazy tocznia obejmuje cztery klasy leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwmalaryczne, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne i cytotoksyczne stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Wybór leków jest uzależniony od rozległości i nasilenia choroby oraz rodzaju zmian narządowych. Łagodne objawy chorobowe, jak zmiany skórne, zapalenie stawów i zapalenie błon surowiczych, można leczyć NLPZ, małymi dawkami kortykosteroidów i kortykosteroidami do stosowania miejscowego w postaci kremów i maści. Zmiany narządowe wymagają podawania dużych dawek kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. (tab. 2).

NLPZ

Jest to ważna grupa leków pierwszego wyboru w terapii objawów ogólnych, jak gorączka i bóle głowy, ob-



jawów mięśniowo-szkieletowych w postaci zapalenia stawów i bólów mięśni oraz łagodnego zapalenia błon surowiczych, jak zapalenie opłucnej lub osierdzia. Leki te działają przeciwbólowo i przeciwzapalnie przez hamowanie uwalniania prostaglandyn, prowadząc do zmniejszenia bólu, objawów zapalenia i gorączki. Na rynku dostępnych jest wiele NLPZ różniących się sposobem dawkowania. Z reguły działanie przeciwbólowe uzyskuje się po podaniu małej lub średniej dawki, natomiast większe dawki cechują się silniejszym działaniem przeciwzapalnym. Do częstych działań niepożądanych należą krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby i upośledzenie czynności nerek. W rzadkich przypadkach może wystąpić jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie podczas leczenia ibuprofenem.

W leczeniu SLE duże znaczenie ma to, że objawy aktywnej fazy choroby mogą naśladować działania niepożądane NLPZ wobec nerek i wątroby. Nagła ostra niewydolność nerek lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności może być spowodowana zarówno zmianami toczniowymi, jak i stosowaniem NLPZ. Zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych wtórne do leczenia NLPZ mogą zostać mylnie uznane za objaw autoimmunologicznego zapalenia wątroby.^{3,4} W przypadku podejrzenia, że przyczyną objawów jest niepożądane działanie leków, z reguły odstawia się NLPZ i ocenia aktywność SLE, mierząc miano przeciwciał anti-DNA i stężenie składników dopełniacza.

Leki przeciwmalaryczne

Leki przeciwmalaryczne należą do najczęściej stosowanych w terapii SLE. Często podaje się je przy niezagrożających życiu objawach SLE, takich jak objawy ogólne, mięśniowo-szkieletowe, zapalenie błon surowiczych i zmiany skórne. Ponadto leki przeciwmalaryczne mogą długotrwale zapobiegać nawrotom.³ Powodują one działanie immunomodulacyjne przez zwiększanie pH cytoplazmatycznego, co zaburza przyłączanie cząsteczek MHC klasy II, a przez to hamuje przetwarzanie i prezentowanie antygeny makrofagom i komórkom dendrytycznym.⁴

W Stanach Zjednoczonych najczęściej stosowanym lekiem przeciwmalarycznym jest hydroksychlorochina. Powoduje ona najmniej działań niepożądanych i leczenie rozpoczyna się na ogół od dawki 400 mg dziennie. Do korzystnych działań leków przeciwmalarycznych należy poprawa profilu lipidowego i zapobieganie epizodom zakrzepowo-zatorowym.⁴ Leki te są na ogół do-

brze tolerowane, a ich działania niepożądane są łagodne i obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, bóle mięśni lub zmiany skórne. Najpoważniejszym, choć rzadkim powikłaniem leczenia jest uszkodzenie narządu wzroku. Retinopatia może być następstwem odkładania w siatkówce pigmentu pochodzącego z leku. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami badanie okulistyczne obejmujące ocenę ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka i pola widzenia należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6-24 miesiące, zależnie od chorób współistniejących.^{3,4}

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy stosowane w mono- lub politerapii mają duże znaczenie w ostrym i przewlekłym leczeniu różnych objawów klinicznych SLE. Cechują się szybkim początkiem działania i silnym działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Oddziałują w wielu mechanizmach, w tym przez hamowanie prostaglandyn i leukotrienów, zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu i modulację produkcji cytokin.

Do leczenia różnorodnych objawów SLE można stosować wiele różnych preparatów kortykosteroidowych. Preparaty do stosowania zewnętrznego lub podawane bezpośrednio do zmienionych chorobowo miejsc (np. triamcynolon) można wykorzystywać w leczeniu zmian skórnych. Kortykosteroidy do podawania dostawowego (np. metylprednizolon) mogą być pomocne w leczeniu zapalenia stawów. Małe lub średnie dawki kortykosteroidów (prednizon 5-30 mg) podaje się przy objawach ogólnych i układowych, jak zapalenie stawów, zmiany skórne i zapalenie błon surowiczych. Większe dawki preparatów doustnych (1-2 mg/kg/24 h) i metylprednizolon podawany w bolusach (500-1000 mg) przez 3-5 kolejnych dni mogą być konieczne w leczeniu zmian narządowych.^{3,4}

Długotrwałe leczenie kortykosteroidami może się wiązać z wieloma działaniami niepożądanymi. Należy do nich nadciśnienie tętnicze, przyrost masy ciała, miopatia, martwica kości, hiperlipidemia, rozstęp, hiperglikemia, jaskra, choroba wrzodowa, osteoporoza i wzrost podatności na zakażenia.³ Krótkotrwałe leczenie dużymi dawkami może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych lub psychozy. W związku z możliwością wystąpienia tych działań niepożądanych, po opanowaniu aktywności choroby i zastosowaniu leków cytotoksycznych lub tzw. leków oszczędzających kortykosteroidy, konieczne jest stopniowe zmniejszenie dawki. U wielu chorych na

**Tabela 3. Zalecenia dotyczące monitorowania leczenia toczenia rumieniowatego układowego**

Lek	Dawka	Potencjalne działania niepożądane	Obserwacja
NLPZ	Zróżnicowane	Hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, krwawienia z przewodu pokarmowego	Morfologia krwi obwodowej, badania czynnościowe wątroby, stężenie kreatyniny, badanie ogólne moczu
Kortykosteroidy			
Małe dawki (np. prednizon)	<0,5 mg/kg/24 h	Wzrost masy ciała, hiperglikemia, hiperlipidemia, osteoporoza	Pomiar ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy we krwi, profil lipidów na czczo, densytometria
Duże dawki (np. prednizon lub solumedrol i.v.)	1-2 mg/kg/24 h; 500-1000 mg/24 h		
Hydroksychlorochina	200-400 mg/24 h	Retinopatia, zmiany skórne, bóle głowy, bóle mięśni, zaburzenia ze strony układu pokarmowego	Badanie dna oka i pola widzenia co 6-24 miesiące
Azatiopryna	2-3 mg/kg/24 h	Supresja szpiku kostnego, hepatotoksyczność, choroba limfoproliferacyjna	Morfologia krwi obwodowej, badania czynnościowe wątroby
Mykofenolan mofetylu	1-3 g/24 h	Objawy ze strony układu pokarmowego, leukopenia	Morfologia krwi obwodowej
Cyklosporyna	2,5-5 mg/kg/24 h	Nadciśnienie tętnicze, przerost dziąseł, hirsutyzm, nefrotoksyczność	Pomiar ciśnienia tętniczego, badania czynnościowe nerek
Metotreksat	7,5-20 mg/tydz.	Dyspepsja, wzrost aktywności transaminaz (transaminitis), neutropenia, zakażenia	Morfologia krwi obwodowej, badania czynnościowej wątroby
Cyklofosfamid	50-150 mg/24 h z nawodnieniem; 500-1000 mg/m ² /mies. i.v.	Supresja szpiku kostnego, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, rozrosty nowotworowe, niepłodność wtórna	Morfologia krwi obwodowej, badanie ogólne moczu

SLE w celu uniknięcia nawrotu objawów konieczne jest leczenie podtrzymujące małymi dawkami kortykosteroidów lub leków stanowiących dla nich alternatywę.

Leki immunosupresyjne i cytotoksyczne

Toczeń o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, który charakteryzuje się zmianami w ważnych dla życia narządach lub rozległym uszkodzeniem innych narządów lub brakiem poprawy po leczeniu kortykosteroidami albo niemożnością zmniejszenia ich dawki, może wymagać zastosowania leków immunosupresyjnych lub cytotok-

sycznych. Celem terapii jest przede wszystkim tłumienie aktywności autoimmunologicznej i uzyskanie remisji przez zastosowanie intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Następnie przez dłuższy okres prowadzi się mniej intensywne leczenie podtrzymujące preparatami o mniejszej toksyczności, które ma zapobiegać nawrotom SLE.⁵ W tabeli 3 przedstawiono zalecane sposoby monitorowania powszechnie stosowanych leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych stosowanych w terapii SLE.

AZATIOPRYNA

Azatiopryna jest antymetabolitem, antagonistą purynowym, który zaburza syntezę DNA i jest stosowany głów-



nie jako lek pozwalający zmniejszyć dawkę kortykosteroidów w leczeniu SLE. Dawka początkowa wynosi 1 mg/kg/24 h (50-100 mg), a podtrzymująca z reguły 2-3 mg/kg/24 h (150-300 mg). Działania niepożądane mogą obejmować układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka) i zależne od dawki upośledzenie czynności szpiku kostnego (małopłytkowość i leukopenia). Pełny rozmaz krwi obwodowej i aktywność enzymów wątrobowych należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2-4 miesiące.^{3,5}

MYKOFENOLAN MOFETYLU

Mykofenolan mofetylu hamuje szlak syntezy puryn *de novo*, przez co blokuje proliferację limfocytów. Zastosowanie mykofenolanu mofetylu dało obiecujące wyniki w leczeniu toczniowego zapalenia nerek, a także zmian skórnych, odpornej na leczenie małopłytkowości i krwawień płucnych.^{3,5} U większości chorych leczenie rozpoczyna się od dawki 500 mg/24 h i miareczkuje do dawki podtrzymującej 1500-3000 mg/24 h. Do częstych objawów niepożądanych należą nudności, biegunka i leukopenia.² Zaleca się ocenę morfologii i aktywności enzymów wątrobowych przed leczeniem, a następnie badania kontrolne co 3 miesiące.⁵

CYKLOSPORYNA

Cyklosporyna hamuje produkcję prozapalnej cytokiny limfocytów T, IL-2. Dowody potwierdzają jej skuteczność w leczeniu błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. Dawki cyklosporyny wynoszą 2,5-5 mg/kg/24 h. Do możliwych działań niepożądanych należą nadciśnienie tętnicze, przerost dziąseł, hipertrichoza i niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Do zalecanych kontrolnych badań laboratoryjnych należy pomiar stężenia kreatyniny w surowicy co 2 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki, a następnie w odstępach miesięcznych.

CYKLOFOSFAMID

Cyklofosfamid jest najczęściej stosowanym lekiem cytotoksycznym w SLE o ciężkim przebiegu. Poza jego głównym zastosowaniem w toczniowym zapaleniu nerek, może być również używany w leczeniu ciężkich cytopenii oraz zmian neurologicznych i płucnych w przebiegu tocznia. Cyklofosfamid można podawać doustnie, ale leczenie sporadycznymi pulsami dożylnymi cechuje się mniejszą toksycznością. Nudności i wymioty należą do rzadkich działań niepożądanych, które można łagodzić, podając odpowiednie preparaty przeciwwymiotne. Z innych objawów niepożądanych

może wystąpić zależna od dawki leukopenia związana ze stałym leczeniem dożylnym oraz wzrost ryzyka zakażeń, zwłaszcza wirusem *Herpes zoster*, w przypadku którego należy niezwłocznie podać leki przeciwwirusowe. Niewydolność jajników (zwiększone ryzyko u starszych kobiet w początkowej fazie leczenia i przy większej dawce skumulowanej), azoospermia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego oraz rozwój przejściowokomórkowego i płaskokomórkowego raka pęcherza moczowego należą do innych potencjalnych powikłań leczenia.^{2,5} Częstość występowania niewydolności jajników można zmniejszyć, stosując równocześnie doustne środki antykoncepcyjne.

Inne leki

Metotreksat działa immunosupresyjnie i przeciwzapalnie dzięki własnościom antymetabolitu hamującego reduktazę dehydrofolianu i nasilającego uwalnianie adenozyliny. Metotreksat jest lekiem zatwierdzonym przez FDA do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, ale w SLE jest stosowany przede wszystkim jako lek pozwalający zmniejszyć dawkę kortykosteroidów w przypadkach zmian stawowych i skórnych. Dawka tygodniowa wynosi 7,5-10 mg i może być zwiększana w odstępach miesięcznych do 20 mg/tydzień. Do częstych działań niepożądanych należą owrzodzenia jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Morfologię krwi obwodowej i aktywność enzymów wątrobowych należy kontrolować co 1-3 miesiące.^{3,5}

Rytuksymab, chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw CD-20, zmniejsza liczbę limfocytów B. Rytuksymab stosuje się w przypadkach SLE opornego na konwencjonalne leczenie cyklofosfamidem. Schematy leczenia są różne, a rola leku w terapii SLE i sposób kontroli potencjalnej toksyczności wymagają dalszych badań. Do częstych działań niepożądanych należą reakcje miejscowe na wlew, uczulenia, obrzęk naczynioruchowy, bóle głowy, nudności, leukopenia i pokrzywka.⁵

Podsumowanie

Postęp w leczeniu farmakologicznym SLE doprowadził do istotnego zmniejszenia śmiertelności i chorobowości. Decydujące znaczenie w leczeniu tej złożonej choroby o różnorodnych objawach klinicznych ma znajomość najczęściej stosowanych preparatów hamujących aktywny proces autoimmunologiczny.

Dysponujący wiedzą w zakresie wskazań, działań niepożądanych i zasad kontroli toksyczności tych leków lekarze pierwszego kontaktu mogą skuteczniej współpracować ze specjalistami w sprawowaniu opieki nad chorym na SLE.

Journal of the Mississippi State Medical Association 2011 Feb;52(2):39-43/ copyright 2011 is reprinted with permission of the Journal Of The Mississippi State Medical Association, P.O. Box 2548, Ridgeland, MS 39158-2548.

Piśmiennictwo

1. Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus. A. Epidemiology, pathology, and pathogenesis. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH,

Weyand CM, editors. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001:329-334.

2. McMurray RW. Nonstandard and adjunctive medical therapies for systemic lupus erythematosus. Arthritis care and research. 2001; 45:86-100.
3. Manzi, S. Systemic lupus erythematosus. C. Treatment. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, editors. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001:329-334.
4. Aranow C, Ginzler EM. Systemic lupus erythematosus: Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Practical Rheumatology. 3rd ed. Mosby; 2004:439-448.
5. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009:1263-1300.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM, Łódź

W komentarzu do artykułu omawiającego kryteria rozpoznawania i metody leczenia układowego toczenia rumieniowatego pragnę zwrócić uwagę jedynie na nowe, historyczne lub kontrowersyjne elementy dotyczące diagnostyki i terapii choroby. Przed kilkoma laty kryteria diagnostyczne ACR dla toczenia rumieniowatego zostały zmodyfikowane. Jak pisałam w komentarzu do poprzedniej pracy obecność komórek LE, z uwagi na brak swoistości i możliwość popełnienia błędu interpretacyjnego, ma dziś raczej historyczne znaczenie i nie jest już uznawana za kryterium diagnostyczne. Natomiast prowadzone w ostatnich latach badania laboratoryjne i obserwacje kliniczne wskazują na rosnące znaczenie przeciwciał przeciwfosfolipidowych w etiopatogenezie choroby. Ich obecność uznawana jest za jedno z 11 kryteriów umożliwiających rozpoznanie toczenia układowego.

Przeciwciała przeciwfosfolipidowe są złożoną grupą autooprzeciwciał, których wspólną cechą jest zdolność do wiązania fosfolipidów, białek wiążących fosfolipidy lub ich kompleksów. Największe znacze-

nie kliniczne mają przeciwciała przeciwkardiolipinowe w klasie IgG i IgM rzadziej A, przeciwciała skierowane przeciwko β 2-glikoproteinie I (w tych samych klasach) i antykoagulant toczniowy. Dwa pierwsze wykrywane są metodami immunologicznymi (najczęściej ELISA), natomiast antykoagulant metodą oceniającą jego wpływ na proces krzepnięcia krwi.

Warto przypomnieć, że termin „antykoagulant toczniowy” określa kompleks przeciwciał, które w warunkach *in vitro*, oddziałując na zależny od fosfolipidów proces krzepnięcia krwi, powodują jego wydłużenie. Natomiast klinicznie – zwiększają ryzyko zakrzepicy. Ponadto większość osób, u których stwierdzono obecność antykoagulantu nie spełnia kryteriów rozpoznania SLE. Stąd niektórzy autorzy podkreślają, że nie jest ani „antykoagulantem”, ani „tocznio- wym”. Dlatego też nazwa antykoagulant toczniowy ma już jedynie historyczne uzasadnienie.

Należy pamiętać, że przeciwciała przeciwfosfolipidowe mogą pojawiać się w czasie zakażenia i wówczas nie mają własności patogennych, a ich obecność jest przejściowa. Dlatego dość krytycznie odnosimy się do pojedynczego dodatniego wyniku i powinniśmy go powtórzyć.

Przeciwciała przeciwfosfolipidowe zaburzają proces krzepnięcia krwi i fibrynolizy usposabiają do zakrzepicy a oddziałując na komórki śródbłonna są często przyczyną zmian zapalnych w naczyniach. W patogenezie zmian klinicznych w przebiegu SLE rozpatrywany jest więc udział mechanizmów zapalnych i zakrzepowych w naczyniach żylnych i tętni-



czych różnego kalibru. Ponadto rozważa się również możliwość bezpośredniego oddziaływania przeciwciał z fosfolipidami błon komórkowych.

Pierwszym doniesieniem naukowym potwierdzającym wykrycie przeciwciał przeciwfosfolipidowych była praca Wassermana z 1907 roku, który jako pierwszy opracował test serologiczny służący do diagnostyki kiły. Zastosowany w nim antygen jest fosfolipidem wyizolowanym z serca wołu, nazwany później kardiolipiną. Po latach zauważono, że u pewnej grupy osób, która nie jest zakażona krętkiem bładym, wynik testu jest dodatni, co określano wynikiem biologicznie mylnym lub fałszywie dodatnim. W kolejnych badaniach wykazano, że przejściowo dodatnie wyniki testu serologicznego mogą się utrzymywać po przebyciu innego zakażenia niż kiła lub występować w przebiegu chorób z autoagresji a zwłaszcza toczenia rumieniowatego układuowego.

U chorych na SLE ryzyko przedwczesnego wystąpienia miażdżycy naczyń krwionośnych jest zwiększone. Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się dyslipidemię. Najczęściej obserwowanym typem zaburzeń lipidowych w przebiegu toczenia układuowego jest zmniejszone stężenie frakcji cholesterolu o dużej gęstości HDL (high density lipoprotein) i zwiększenie stężenia trójglicerydów, podczas gdy stężenie LDL (low density lipoprotein) pozostaje niezmiennione lub nieznacznie zwiększone. Obserwowane stałe cechy zaburzeń lipidowych w przebiegu SLE określono jako „toczniowy wzór dyslipoproteinemii”. W niektórych doniesieniach wskazywano na związek zaburzeń lipidowych z obecnością przeciwciał przeciwlipidowych. Istnieje pogląd, że przyczyną dyslipidemii w przebiegu SLE może być zdolność do krzyżowej reakcji między przeciwciałami przeciwlipidowymi a cząsteczkami apolipoprotein będących składnikami frakcji lipidowych osocza lub wspólny patomechanizm syntezy przeciwciał przeciwfosfolipidowych i przeciw apolipoproteinom.

Leki przeciwmalaryczne, które niewątpliwie zaliczane są do złotego standardu leczenia toczenia, w różnorodny sposób powodują poprawę stanu klinicznego pacjentów. Powszechnie uznawane jest ich

działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, fotoprotekcyjne, hamujące syntezę cytokin prozapalnych i prostaglandyn oraz stabilizujące błony lizosomalne. Są najchętniej stosowane w przypadku dolegliwości bólowych mięśni i stawów, zmian skórnych, niewielkiego nasilenia objawów hematologicznych oraz łysienia. Autorzy pracy podkreślają, że przewlekła terapia lekami z tej grupy przyczynia się również do normalizacji profilu lipidowego i zmniejszenia ryzyka zmian zakrzepowych.

Taylor i McMurray z ośrodka w Mississippi wskazują, że stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, preparatów przeciwmalarycznych, kortykosteroidowych i immunosupresyjnych/cytotoksycznych jest nadal aktualnym i powszechnie uznanym standardem leczenia toczenia układuowego. Wprawdzie od lat prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu opracowanie nowych form terapii, również z użyciem leków biologicznych, to jednak do dnia dzisiejszego, w codziennej pracy dermatologa, mają one mniejsze znaczenie. Przyczyną jest nie tylko mała dostępność spowodowana wysoką ceną, ale również brak spektakularnych efektów klinicznych u wielu chorych.

Ostatnie prace wydają się wskazywać na duży potencjał terapeutyczny monoclonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko błonowej proteinie będącej stymulatorem limfocytów B (B cell activating factor, BAFF) określanej również nazwą B lymphocyte stimulator - BLyS. Należąca do rodziny czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF) cytokina odgrywa kluczową rolę w powstawaniu i regulacji prawidłowej odpowiedzi komórek B, powodując ich aktywację oraz pobudzenie procesów proliferacji i różnicowania. Możliwość terapeutycznego zastosowania przeciwciał skierowanych przeciwko białku BLyS potwierdzono w badaniach eksperymentalnych prowadzonych na zwierzętach – transgenicznych myszach z nadekspresją BLyS, u których często stwierdzano zespół objawów typowych dla toczenia układuowego. Obecnie leki z tej grupy znajdują się w fazie intensywnych badań klinicznych.