

Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układuowego – nowe kierunki i metody eksperymentalne

Pharmacological treatment of lupus erythematosus systemicus: new directions including experimental methods

WŁODZIMIERZ SAMBORSKI

Zakład Fizjoterapii i Reumatologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med. Włodzimierz Samborski

Abstract

A new understanding of the pathogenesis of autoimmunity gives other options for treatment of lupus erythematosus systemicus including the novel immunosuppressive agents and target-specific biological therapies.

Key words: *systemic lupus erythematosus, novel immunosuppressive drugs, target-specific biological therapies*

Streszczenie

Aktualne poglądy na temat patogenezy autoimmunizacji stwarzają nowe możliwości leczenia chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Zalicza się do nich nowe leki immunosupresyjne oraz terapię czynnikami biologicznymi.

Słowa kluczowe: *toczeń rumieniowaty układowy, nowe leki immunosupresyjne, terapia czynnikami biologicznymi.*

(*PDiA 2004; XXI, 1: 30–35*)

Toczeń rumieniowaty układowy (tru) jest układową chorobą tkanki łącznej, w przebiegu której dochodzi do zajęcia wielu narządów i układów. Ma przebieg przewlekłe postępujący z okresami zaostrzeń i remisji. Nazwa choroby pochodzi od jednego z głównych objawów, jakim jest czerwony rumień na twarzy w kształcie motyla, zajmujący grzbiet nosa i policzki. Z objawem tym, jak również z powodu innych zmian skórnych (rumień krążkowy, wysypki, nadwrażliwość na światło słoneczne, owrzodzenia błon śluzowych) chorzy często zgłaszają się do dermatologa, choć istotą choroby są ciężkie powikłania narządowe, często prowadzące do zgonu. Należą do nich kłębkowe zapalenie nerek, zapalenie błon surowiczych (*pericarditis, pleuritis*), zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia hematologiczne.

Zapadalność na tru na świecie waha się od 1:1 000 do 1:6 000, choroba częściej występuje u kobiet (stosunek chorych kobiet do mężczyzn wynosi wg różnych źródeł 6–9:1) dotykając głównie kobiety w 3. i 4. dekadzie życia. Opisywane są też przypadki występowania rodzinnego.

Tru, zaliczany do chorób autoimmunologicznych, charakteryzuje się obecnością aktywowanych pomocniczych limfocytów T, które indukują odpowiedź komórek B, powodując wytwarzanie autoprzeciwciał skierowanych m.in. przeciw antygenom własnych jąder komórkowych oraz formowanie się kompleksów immunologicznych. W etiologii bierze się pod uwagę możliwość zakażenia wirusami z grupy retrowirusów, w patogenezie coraz częściej podnosi się też rolę apoptozy inicjowanej przez czynnik nekrotyzujący guzy – TNF [1]. W patogenezie podkreśla się rolę czynników endogennych i egzogennych uwalniających objawy choroby (*triggering events*), do których zalicza się czynnik hormonalny (estrogeny), czynnik genetyczny (częstsze występowanie u chorych antygenów w zgodności tkankowej HLA-B8, DR2, DR3) oraz czynnik środowiskowy (nadwrażliwość na promienie słoneczne, niektóre leki, zaostrzenie objawów po infekcjach, czynnikach stresujących, np. po porodzie) [2, 3].

Choroba rozpoczyna się zwykle rzutem gorączki o torze septycznym z towarzyszącymi bólami i obrzękami sta-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Włodzimierz Samborski, Zakład Fizjoterapii i Reumatologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147; 61–545 Poznań

wów. Inne niespecyficzne objawy wstępne, to bóle mięśniowe, ogólne osłabienie i uczucie stałego zmęczenia oraz zauważalna utrata masy ciała. W większości przypadków obserwuje się zmiany skórne, powiększenie węzłów chłonnych, wysiękowe zapalenie osierdza i/lub opłucnej, rzadziej dolegliwości brzuszne i objawy neurologiczne. Typowe wykwity skórne w formie wyniosłych, rumieniowatych zmian z rogowaceniem mieszkowym i zanikiem przydatków mogą niekiedy występować bez towarzyszących zmian układowych (*lupus discoides*), często jednak są objawem wyprzedzającym zmiany narządowe, nasilając się zgodnie z aktywnością choroby. O rokowaniu tru decydują obserwowane w niemal wszystkich przypadkach różne typy kłębkowego zapalenia nerek, będące obok zmian w ośrodkowym układzie nerwowym najcięższym powikłaniem tru [4–8]. Już w początkowej fazie obserwuje się w badaniach laboratoryjnych przyspieszone OB, niedokrwistość, obniżoną liczbę leukocytów i płytek krwi oraz białkomocz. Gdy wyniki podstawowych badań poparte są obecnością komórek LE oraz stwierdzanymi w surowicy przeciwciałami przeciwwądroowymi o homogennym lub brzeźnym typie świecenia, diagnoza tru wydaje się pewna.

Rozpoznanie tru jest bardzo trudne, szczególnie w początkowym okresie choroby i występowania niespecyficznych objawów ogólnych. W celu ustalenia rozpoznania obowiązują kryteria diagnostyczne, opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR) [9]. Wersję zmodyfikowaną w 1982 r. przedstawiono w tabeli. Rozpoznanie jest pewne, gdy spełnione są przynajmniej 4 kryteria.

Metody leczenia tru

Dotychczasowe metody leczenia można sklasyfikować pod kątem stosowanych rodzajów leków, dzieląc je na 5 zasadniczych grup.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (nlpz), grupa leków o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, stosowana w leczeniu chorób reumatycznych w celu łagodzenia dolegliwości stawowych. W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) nlpz określane są jako leki pierwszego rzutu. Włączane są bowiem po pojawieniu się pierwszych dolegliwości bólowych ze strony stawów, przed włączeniem leków modyfikujących proces zapalny, które stosuje się dopiero w przypadku pewnej diagnozy. W tru wskazaniem do stosowania nlpz są:

- a) gorączka,
- b) bóle głowy,
- c) bóle stawów,
- d) bóle mięśni,
- e) zapalenie błon surowiczych.

Ze względu na obligatoryjne podawanie glikokortykoidów, dodatkowe włączenie nlpz zwiększa ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. W związku z tym wskazane jest stosowanie leków nowej generacji o przedłużonym działaniu, najlepiej preferencyjnych lub selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Glikokortykoidy

Glikokortykoidy (gk) leki o silnym działaniu przeciwzapalnym są bezwzględnie wskazane w leczeniu tru.

Tab. Kryteria diagnostyczne ACR tocznia rumieniowatego układuowego (modyfikacja z 1982 r.)

1. Rumień na twarzy w kształcie motyla.
2. Rumień krążkowy.
3. Nadwrażliwość na światło.
4. Owrzodzenie jamy ustnej.
5. Zajęcie stawów z bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem w co najmniej 2 stawach, bez nadżerek w obrazie RTG.
6. Zapalenie błon surowiczych – opłucnej lub osierdza, w wywiadzie lub w czasie badania.
7. Zmiany w nerkach: utrzymująca się proteinuria powyżej 0,5 g/dobę i/lub obecność walczków w moczu.
8. Zaburzenia neuropsychiatryczne: napady drgawek lub psychozy (po wykluczeniu przyczyn polekowych, zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych, mocznicy).
9. Zaburzenia hematologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) anemia hemolityczna z retikulocytozą lub b) limfopenia poniżej 1 500/mm³ w co najmniej dwóch badaniach lub c) leukopenia poniżej 4,0 G/L w co najmniej dwóch badaniach lub d) trombocytopenia poniżej 100 T/L z wykluczeniem wpływu leków.
10. Zaburzenia immunologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) obecność komórek LE lub b) nieprawidłowe miano przeciwciał anti-nDNA lub c) obecność przeciwciał anti-Sm lub d) fałszywie dodatnie serologiczne testy kiłowe w ostatnich 6 mies. przy ujemnym teście immobilizacji krętków.
11. Przeciwciała przeciwwądrowe – w mianie uznanym za nieprawidłowe, badanie metodą immunofluorescencyjną lub inną powszechnie uznaną, przy wykluczeniu wpływu leków wywołujących objawy tocznia indukowanego (<i>drug-induced lupus</i>).

Forma i dawkowanie zależą od przebiegu choroby i aktywności procesu zapalnego (*lupus nephritis*, zajęcie centralnego układu nerwowego, objawy hematologiczne):

- a) postaci skórne lub zmiany skórne w przebiegu tocznia układowego – preparaty steroidowe stosowane zewnętrznie,
- b) postaci łagodne lub średnio aktywne – małe dawki doustne prednizonu – 7,5–20 mg/dobę,
- c) postaci aktywne:
 - duże dawki doustne prednizonu – 1 mg/kg ciężaru ciała,
 - kuracja pulsacyjna metylprednizolonem – 3 dni po 500–1000 mg we wlewie dożylnym, z próbą odstawienia lub znacznej redukcji dawki doustnej gk jako kontynuacji leczenia.

Leki przeciwmalaryczne

Leki przeciwmalaryczne, tracąc na znaczeniu jako lek modyfikujący proces zapalny w rzs znalazły zastosowanie w postaciach tru z zajęciem skóry z towarzyszącymi dolegliwościami mięśniowo-stawowymi. Podawanie preparatów hydroksychlorochiny, chlorochiny zaczyna się od dawki 400–500 mg/dziennie i po 4–6 tyg. redukuje dawkę do 200–250 mg dziennie, nie przekraczając ogólnej dawki 200 g. W czasie długotrwałego podawania leków przeciwmalarycznych wskazane jest badanie okulistyczne co 3 mies., z kontrolą widzenia barw i ewentualnej obecności złogów w rogówce i siatkówce.

Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne, to podstawowa, obok gk, grupa leków zalecanych w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej, w tym tru. Podawanie ich w skojarzeniu z gk zwiększa skuteczność terapii, a także pozwala zmniejszyć działania uboczne gk poprzez redukcję ich dawki.

Cyklofosfamid (CYC):

- 1) doustne dawki 1–4 mg/kg ciężaru ciała (c.c.) dziennie (50–100 mg),
- 2) podawanie pulsacyjne wysokich dawek (0,5–1 g/m² co 4–6 tyg. (600–1 000 mg), na ogół w skojarzeniu z pulsacyjnym podawaniem metylprednizolonu.

Wskazany w *lupus nephritis*, *vasculitis*, zajęciu CUN, zaburzeniach hematologicznych.

Azatiopryna (AZA): stosowanie w dawkach 50–100 mg/dziennie w przypadkach z zajęciem nerek wiąże się z redukcją proteinurii i poprawą funkcji nerek. Podawanie AZA w przypadkach tru bez zajęcia nerek umożliwia redukcję dawki steroidów.

Metotreksat (MTX): stosowany w dawkach 7,5–15 mg/tydz. w przypadkach przebiegających z gorączką, z zajęciem skóry, stawów i błon surowiczych.

Cyklosporyna A (CsA): wykazuje działanie hamujące aktywność cytokin prozapalnych, zastosowanie ograniczone ze względu na nefrotoksyczność.

Inne leki i metody leczenia

Diaminodiphenylsulphone (Dapsone) – stosowany w ciężkich postaciach skórnych i podostrej skórnej postaci tocznia.

Danazol – androgen stosowany w przypadkach tru z trombocytopenią. W próbie przeprowadzonej przez Arnala i wsp. [10] obserwowano dłuższe remisje ostrej autoimmunologicznej trombocytopenii po terapii skojarzonej danazolem oraz prednizonem niż po monoterapii GK.

Immunoglobuliny – trombocytopenia (czasem stosowane w kombinacji z danazolem), ciężkie przypadki *vasculitis* z zajęciem nerek, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. Dawki 300–400 mg/kg/dz. we wlewach przez 2–5 dni (średnio 30 g w dwóch dawkach np. 12 i 18 g).

Plazmafereza – wypłukiwanie autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych – obecnie rzadziej stosowana, ze względu na stwierdzony efekt odbicia w formie nasilonej produkcji przeciwciał po zabiegach (*rebound effect*).

Metody eksperymentalne i nowe kierunki terapii

Ostatnim, przełomowym sposobem terapii tru było pulsacyjne leczenie CYC i metylprednizolonem przypadków z zajęciem nerek. Pojawiające się w ostatnich latach nowe kierunki to:

- ▶ immunosupresja poprzez włączanie nowych leków immunosupresyjnych lub nowe zastosowania leków znanych,
- ▶ terapia biologiczna,
- ▶ terapia hormonalna,
- ▶ immunoablacja (niespecyficzna supresja układu odpornościowego).

Immunosupresja

Mycophenolate mofetil

Lek immunosupresyjny, podawany w przypadkach po transplantacjach. Stosowany u chorych na tru niereagujących na arechinę, AZA i gk. Zaleca się podawanie w dawce 2 g/dz., co powoduje ustąpienie objawów po kilku tygodniach. Wówczas stosuje się dawkę podtrzymującą 1 g/dz. do ustąpienia objawów. Obserwowano brak nawrotu objawów do 24 mies., a zastosowanie leku pozwoliło zredukować dawkę doustnych gk [11]. W przypadkach z nawracającymi objawami zaleca się mofetil z małymi dawkami CsA jako terapię 1. rzutu [12].

Tacrolimus (FK 506)

Lek immunosupresyjny do stosowania miejscowego, zalecany w obrzękach i teleangiektazjach, nie wskazany w zmianach typu *lupus discoides*. Zalecany w przypadkach zajęcia skóry w przebiegu *dermatomyositis* [13].

Leczenie immunosupresyjne *lupus nephritis*

Immunosupresja w zmianach nerkowych w toczniu jest znaną metodą, polegającą na podawaniu wysokich dożylnych dawek cyklofosfamidów wg różnych schematów leczniczych. Ostatnio Houssian i wsp. [14] przeprowadzili analizę porównawczą dwóch metod, z których pierwsza polegała na 8 kuracjach pulsacyjnych CYC, 6 w wysokich dawkach w odstępach miesięcznych 0,5 g/m² i 2 kolejnych w odstępach kwartalnych w wysokich dawkach ustalanych na bieżąco, w zależności od liczby leukocytów we krwi obwodowej. W drugiej metodzie zastosowano 6 comiesięcznych pulsów CsA w niskich dawkach po 500 mg oraz kontynuację terapii AZA 2 mg/kg/dz. do dawki sumacyjnej 3 g. Obie kuracje łagodziły objawy tocznia nerkowego, wpływając podobnie na parametry nerkowe, przy czym remisję zmian obserwowano u 54% chorych leczonych wysokimi dawkami i u 71% chorych leczonych niskimi dawkami (różnica nieznamienna statystycznie). Niepowodzenie leczenia obserwowano u 16% chorych leczonych niskimi dawkami i u 20% chorych leczonych wysokimi dawkami. Dane wskazują na podobną skuteczność obu opisywanych metod.

Metotreksat – stosowany już lek zaleca się obecnie w nawracających objawach skórnych, niereagujących na arechinę i gk [15].

Leczenie biologiczne

Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw CD 154 (IDEC-131)

Metoda polega na 16-tygodniowej kuracji przeciwciałami przeciwko limfocytom o fenotypie CD 154, podawanym w 6 infuzjach w dawce zależnej od ciężaru ciała (2,5–10 mg/kg c.c.). W badaniach Kaluniana i wsp. [16] podawano chorym na tru w jednej grupie lek, a w drugiej placebo i oceniano wpływ na aktywność choroby, posługując się wskaźnikiem SLEDAI (*sle disease activity index*). W obu grupach uzyskano jednak podobne wyniki, co nakazuje krytyczne podejście do proponowanej metody.

Antigen based heteropolymer (AHP)

Pincus i wsp. [17] wytworzyli przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciw przeciwciałom anty-DNA, uważanym za czynnik patogenetyczny w tru. Na razie przeprowadzono badania na modelu mysim, podając myszom osocze chorych na tru z wysokim mianem przeciwciał o wysokim powinowactwie do przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ds DNA), obserwując już po 2 min neutralizację tych ostatnich w wyniku wiązania na erytrocyty.

Antagonista białka B Lys

Białko stymulujące limfocyty B (B Lys) uznano ostatnio za bardzo istotny czynnik uczestniczący w patogenezie tru i nasilenia objawów choroby. Białko to

umożliwia bowiem przeżycie limfocytów B, syntetyzujących różne odmiany przeciwciał przeciwjądrowych, warunkując również ich ekspansję oraz różnicowanie. Teza ta wynika ze stwierdzenia podwyższonego stężenia B Lys w surowicach chorych z tru, początkowo u myszy, potwierdzonego potem na modelu ludzkim. Wykazano, że zastosowanie antagonistów tego białka spowalnia postęp choroby i wydłuża życie chorych. Uznano więc, że B Lys jest poważnym kandydatem na cel w terapii biologicznej tru. Badania nad antagonistami B Lys znajdują się w fazie I prób klinicznych [18].

Rituximab

Przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD20, stosowane wcześniej w przypadkach *vasculitis* w przebiegu krieglobulinemii towarzyszącej infekcjom *hepatitis C* [19]. Podano je po raz pierwszy 18-letniej chorej na tru z objawami ciężkiej anemii hemolitycznej niereagującej na terapię konwencjonalną gk, dożylnymi wlewami immunoglobuliny i CsA. Lek podawano 2 razy w tyg. w dawce 375 mg/m² bez objawów nietolerancji, obserwując wzrost stężenia hemoglobiny już w pierwszych dniach terapii. Objawy niedokrwistości ustąpiły po 7 mies. systematycznego leczenia [20].

Terapia hormonalna

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Wykazano, że ten steroid nadnerczowy obok efektów endokrynych (obwodowe efekty androgenów i estrogenów płciowych) ma też działanie immunomodulujące, poprzez stymulowanie limfocytów T pomocniczych do produkcji IL-2. W ostatnich 10 latach przeprowadzono 5 dużych prób klinicznych z DHEA wykazując, że podawanie preparatu w dawce dziennej 200 mg przez 7–12 mies. pozwala na redukcję dawki doustnej gk, zmniejsza częstość rzutów choroby, ogranicza ryzyko wystąpienia osteoporozy posteroïdowej oraz obniża aktywność choroby, zwłaszcza u kobiet. Ze stosowaniem DHEA wiąże się ryzyko wystąpienia objawów trądziku (30–40%), hirsutyizmu (10–12%) oraz niekorzystna zmiana profilu lipidowego [21]. Doświadczenia Petri i wsp. [22] z preparatem DHEA Prasterone potwierdziły dotychczasowe obserwacje, że jego zastosowanie ogranicza objawy choroby, pozwalając na redukcję dawki gk do 7,5 mg prednizonu dziennie jako wynik kuracji 2-miesięcznej w dawce dziennej 200 mg.

Immunomodulacja

Talidomid

Minęły ponad 3 dekady od wycofania talidomidu z rynku. Obecnie nastąpił wzrost zainteresowania tym lekiem, ze względu na potwierdzony efekt immunomodulujący: poprzez redukcję aktywności TNF-alfa oraz degradację jego mRNA, a także hamowanie angiogenezy. Ostatnio wprowadzono Talidomid do sprzedaży w Stanach Zjednoczonych, stosując go z powodzeniem w der-

matologii w leczeniu skórnej postaci tru, aftowego zapalenia jamy ustnej, zmian na błonie śluzowej w przebiegu zespołu Behceta, u chorych z HIV z owrzodzeniami aftowymi jamy ustnej, mięsakiem Kaposiego i biegunkami oraz w onkologii w różnych typach guzów [23].

Dożylnie podawanie immunoglobuliny G

Pomimo wielu niejasności związanymi z mechanizmem działania podawanej dożylnie immunoglobuliny G (IgG), obserwowano bardzo dobre efekty w leczeniu zmian skórnych w przebiegu chorób autologicznych tkanki łącznej, takich jak tru, *skleroderma*, *dermatomyositis*, a także w pęcherzycy, pokrzywce i atopowym zapaleniu skóry [24]. Terapia IgG okazała się też skuteczna u chorych z tru powikłanych leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń (*vasculitis leukocytoclastica*) i pancytopenią [25].

Propozycje nowych metod terapii i związane z nimi kontrowersje

Przeciwciała monoklonalne anty-CD40L

Próby terapii biologicznej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw ligadowi CD40 (anti-CD40L) u 5 chorych z *lupus nephritis* wykazały 10-krotny spadek odsetka limfocytów B produkujących IgG i IgG anty-DNA. Utrzymujący się nawet do kilkunastu miesięcy efekt takiej terapii zachęca do kontynuacji badań z większą liczbą chorych [26].

Toczeń indukowany w wyniku terapii biologicznej anty-TNF-alfa

Od kilku lat rozpowszechnia się leczenie rzs przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciw TNF- α . Najczęściej stosowanymi preparatami są Infliximab (przeciwciała monoklonalne anty-TNF- α) i Etanercept (rozpuszczalny receptor TNF- α). W wyniku tej terapii obserwuje się coraz częstsze przypadki tocznia indukowanego lekami (*drug induced sle*) lub niektórych objawów tru (rumień na twarzy, podwyższone miano przeciwciał anty-DNA). W 4 przypadkach opisanych po leczeniu etanerceptem objawy choroby, podobnie jak w przypadkach obserwowanych po stosowaniu innych leków ustąpiły po przerwaniu leczenia [27, 28].

Transplantacja szpiku

W literaturze światowej opisano 34 przypadki tru, w leczeniu których zastosowano transplantację szpiku. Furst DE [29] uważa, że tru nie jest jednostką, w której powinno się stosować transplantację szpiku, głównie ze względu na brak zdefiniowanych kryteriów kwalifikacyjnych do przeszczepu. Zdaniem autora najbliższa takich kryteriów jest twardzina układowa. Aktualny stan europejskiego rejestru transplantacji w chorobach układowych tkanki łącznej przedstawia się następująco:

- ▶ reumatoidalne zapalenie stawów – 43,
- ▶ młodzieńcze zapalenie stawów – 35,

- ▶ toczeń rumieniowaty układowy – 34,
- ▶ twardzina układowa – 58.

Terapia genowa

Ostatnie doniesienia o identyfikacji licznych molekularnych defektów w komórkach T chorych na tru zwiększyły oczekiwania na możliwość włączenia terapii genowej jako kolejnej opcji w leczeniu tru. Herndon i wsp. [30] opisali zastosowanie transferu DNA w postaci podjednostek p65 czynnika aktywującego transkryptazę – NF- κ B do limfocytów T krwi obwodowej chorych na tru. Limfocyty takie, charakteryzujące się niskim poziomem tych podjednostek i obniżoną produkcją interleukiny-2 (IL-2) po dokonaniu transfekcji wykazywały wzrost aktywności promotora IL-2 i prawidłową produkcję IL-2, oczekiwaną w tym eksperymencie, który mógłby być pierwszą próbą terapii genowej chorych na tru.

Badania na zwierzętach z tamoxifenem

U myszy szczepu (NZBxNZW) F1 z toczniem układowym po zastosowaniu antyestrogenu, tamoxifenu uzyskano poprawę ich stanu korelującą z redukcją stężenia przeciwciał przeciwjądrowych klasy IgG3. Uzyskane wyniki stwarzają nadzieję na zastosowanie leku u ludzi chorych na tru [31].

Leczenie tru u dzieci

Tru u dzieci występuje stosunkowo rzadko, charakteryzując się dość szerokim spektrum objawów klinicznych, co oznacza trudności w przeprowadzeniu reprezentatywnych badań klinicznych. Istnieją jednak próby usystematyzowania terapii u dzieci z tru, uwzględniające zarówno leki stosowane od dawna, jak i te pojawiające się w ostatnich latach. Ogólne założenie leczenia tocznia u dzieci koncentruje się na ograniczeniu objawów zapalenia, uwzględniając szeroki wachlarz leków – od nlpz do preparatów cytotoksycznych. Metody terapii uzależnione są od aktywności choroby.

W przypadkach o łagodnym przebiegu zaleca się:

- ▶ nlpz,
- ▶ małe dawki gk,
- ▶ hydroksychlorochinę,
- ▶ MTX,
- ▶ talidomid w przypadkach nawracających zmian skórnych.

W przypadkach z dużą aktywnością i zajęciem narządów wewnętrznych, głównie nerek, proponuje się:

- ▶ agresywną terapię immunosupresyjną z zastosowaniem wysokich dawek gk, AZA, MTX, CYC i CsA w różnych kombinacjach,
- ▶ Ig dożylnie, w przypadkach z *vasculitis*, *lupus nephritis*, ostrą trombocytopenią,
- ▶ Mycophenolate mofetil u chorych niereagujących na wysokie dawki leków immunosupresyjnych,

- ▶ terapia biologiczna jest metodą budzącą nadzieje, wymienia się tu przeciwciała monoklonalne anti-CD40L czy anti-IL10,
- ▶ transplantacje komórek macierzystych szpiku kostnego proponuje się u dzieci z ostrym przebiegiem, niereagującym na agresywną farmakoterapię.

Wszystkie metody wzbudzają kontrowersje, gdyż mogą się przyczynić do zaburzeń wzrostu, rozwój miażdżycy naczyń i ostrych zakażeń [32].

Podsumowanie

Po 20 latach braku istotnego postępu w leczeniu tru obserwuje się ostatnio coraz liczniejsze próby stosowania nowych metod terapii. Wynikają one zarówno z poznania nowych mechanizmów działania leków już znanych, jak i nowych preparatów, zwłaszcza skierowanych przeciw różnym antygenom licznych typów przeciwciał monoklonalnych. W opracowaniu nie omawiano szerzej metod na razie niezbyt dobrze udokumentowanych, jak np. kombinacji preparatów przeciwtrądowych i immunosupresyjnych. Wiele przedstawionych metod musi uzyskać potwierdzenie podczas prób klinicznych, zanim będzie można je z całym przekonaniem stosować u naszych chorych.

Piśmiennictwo

1. Agarwall BB: Tumor necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF- κ B. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (suppl I): i6-i16.
2. Howard PF, Hochberg MC, Bias WB, et al.: Relationship between C4/null genes, HLA-D region antigens and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Caucasian and Black Americans. *Amer J Med*, 1986, 81: 187-93.
3. Lahita RG: Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26: 951-68.
4. Southeimer RD, Gilliam JN: Systemic lupus erythematosus and the skin. In: *Systemic Lupus erythematosus*. 2nd ed. Livingstone. New York 1992, 657-81.
5. Cronin ME: Musculoskeletal manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988, 14: 99-116.
6. Carette S: Cardiopulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988, 14: 135-47.
7. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al.: Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney International*, 1984, 25: 689-95.
8. Mc Cune WJ, Golbus J: Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988, 14: 149-67.
9. Schumacher HR: Systemic lupus erythematosus. *Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. Primer of Rheumatic Diseases*. 10th edition. Atlanta, Georgia 1993, 30309: 100-16.
10. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al.: Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*, 2002, 29 (1): 75-83.
11. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Frielbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*, 2002, 147 (1): 174-8.
12. Abu-Shakra M, Buskila D: Update on the treatment of systemic lupus erythematosus: therapeutic highlights from the Sixth International Lupus Conference. *Isr Med. Assoc J*, 2002, 4 (1): 71-3.
13. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al.: Topical FK506 (Tacrolimus) therapy for fascial erythematosus lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol*, 2002, 12 (1): 50-2.
14. 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 (8): 2121-31.
15. Kuhn A, Specker C, Ruzicka T, Lehman P: Methotrexate treatment for refractory subacute lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46 (4): 600-3.
16. Kalunian KC, Davis JC, Merrill JT, et al.: Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (12): 3251-8.
17. Pincus SE, Lukacher N, Mohamed N, et al.: Evaluation of antigen-based heteropolymer for treatment of systemic lupus erythematosus in a nonhuman primate model. *Clin Immunol*, 2002, 105 (2): 141-54.
18. Stohl W. Systemic lupus erythematosus: a blissless disease of too much BLYS (B lymphocyte stimulator) protein. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14 (5): 522-8.
19. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al.: Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1230-33.
20. Perrotta S, Locatelli F, La-Manna A, et al.: Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*, 2002, 116 (2): 465-7.
21. Van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Exp Opin Pharmacother*, 2002, 3 (1): 23-31.
22. Petri MA, Lahita RG, Van Vollenhoven RF, et al.: Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (7): 1820-9.
23. Amato RJ: Thalidomide: an antineoplastic agent. *Clin-Oncol-Rep*, 2002, 4 (1): 56-62.
24. Rutter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin disease. *Curr Opin Invest Drugs*, 2002, 3 (5): 713-9.
25. Perez C, Guarch R, Rodrigo M, et al.: Successful treatment of leukocytoclastic vasculitis and pancytopenia secondary to systemic lupus erythematosus wit intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*, 2002, 147 (1): 180-2.
26. Huang W, Sinha J, Newman J, et al.: The effect of anti-CD40 ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (6): 1554-62.
27. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl Med*, 2000, 343: 1586-93.
28. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA: Drug-induced lupus erythematosus systemicus associated with etanercept therapy. *Lancet*, 2002, 359: 579-80.
29. Furst DE: Stem cell transplantation for autoimmune disease: progress and problems. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14 (3): 220-4.
30. Herndon TM, Juang YT, Solomou EE, et al.: Direct transfer of p65 into T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients leads to increased levels of interleukin-2 promoter activity. *Clin Immunol*, 2002, 103 (2): 145-53.
31. Sthoeger ZM, Zinger H, Mozes E: Beneficial effects of anti-oestrogen tamoxifen on systemic lupus erythematosus of (NZBxNZW) F1 female mice are associated with specific reduction of IgG3 autoantibodies. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 341-6.
32. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Gonzales CM, Montegudo I: Treatment options for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs*, 2002, 4 (4): 241-56.