

## Toczeń rumieniowaty układowy

### *Systemic lupus erythematosus*

**Maria Majdan**

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy, diagnoza, leczenie, monitorowanie chorego.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, diagnosis, treatment, monitoring.

#### Streszczenie

W opracowaniu w zarysie, na podstawie aktualnych danych literaturowych i praktyki klinicznej, przedstawiono proces diagnostyczny oraz badania konieczne do wykonania przy ustalaniu rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego (TRU). Na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie, z uwzględnieniem polskich realiów, zaproponowano algorytm postępowania terapeutycznego dostosowany do różnego przebiegu klinicznego choroby (ryc. 1, tab. I–III).

#### Summary

In this paper, based on the currently available literature data and clinical practice, the diagnostic procedure (clinical, laboratory and imaging tests) necessary for diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) is presented. Based on the currently available literature data and taking into account the specific Polish setting, a treatment and monitoring algorithm for SLE patients is proposed (Fig. 1, Tables I–III).

#### Definicja choroby

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą zapalną chorobą autoimmunizacyjną o wieloczynnikowej etiologii oraz różnorodnych objawach klinicznych zależnych od zajęcia równocześnie wielu tkanek i narządów. Najczęściej choroba manifestuje się objawami skórno-śluzówkowymi, ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, nerek oraz cytopeniami. Najcięższe postaci choroby przebiegają z zajęciem układu nerwowego, nerek, układu sercowo-naczyniowego, płuc.

Obraz kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany – od stosunkowo łagodnie przebiegającego schorzenia po bezpośrednio zagrażającą życiu poważną chorobę. W przebiegu TRU występują okresy zaostrzeń i wieloletnie okresy remisji [1].

#### Kryteria klasyfikacyjne lub diagnostyczne toczenia rumieniowatego układowego [2]

Kryteria klasyfikacyjne są przydatne do zdefiniowania homogennej grupy chorych do obserwacji, kryteria diagnostyczne są natomiast przydatne do postawienia diagnozy klinicznej (tab. I).

W codziennej praktyce klinicznej kryteria klasyfikacyjne często używane są jako referencyjne, a więc nie takie, które koniecznie muszą być spełnione, by rozpoznać i leczyć chorego na toczeń.

Za pewnym rozpoznaniem przemawia spełnienie co najmniej 4 kryteriów spośród 11, przy czym mogą one być spełnione w czasie badania i/lub w wywiadzie. Nie rozpoznaje się TRU, jeżeli chory nie spełnia żadnego z kryteriów immunologicznych (kryteria 10. i 11.) [2].

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: maria.majdan@gmail.com

**Tabela I.** Kryteria klasyfikacyjne rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego [2]

**Table I.** Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [2]

Lp.	Kryteria klasyfikacyjne
1.	Rumień na twarzy
2.	Rumień krążkowy
3.	Nadwrażliwość na światło
4.	Owrodzenia jamy ustnej
5.	Zapalenie stawów
6.	Zapalenie opłucnej lub osierdzia
7.	Zmiany w nerkach: • utrzymujący się białkomocz > 0,5 g/dobę lub na > 3+ • obecność komórkowych wałeczków w moczu
8.	Zmiany w układzie nerwowym: • napady drgawkowe • zaburzenia psychiczne (po wykluczeniu przyczyn polekowych, metabolicznych)
9.	Zaburzenia hematologiczne: • niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą • leukopenia < 4000/μl stwierdzana co najmniej dwukrotnie • limfopenia < 1500/μl stwierdzana co najmniej dwukrotnie • małopłytkowość < 100 000 μl
10.	Zaburzenia immunologiczne: • nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z natywnym DNA • obecność przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Sm • obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzana na podstawie: – przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG – antykoagulantu toczniowego wykrytego standardową metodą – fałszywie dodatniego wyniku testu kitowego, utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy
11.	Nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych

### Zakres podstawowych badań diagnostycznych koniecznych do ustalenia rozpoznania oraz monitorowania przebiegu choroby

Rozpoznanie TRU jest ustalane na podstawie oceny klinicznej chorego oraz badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych). W tabeli II zestawiono zakres

badań koniecznych do wykonania przy rozpoznaniu choroby [3, 4].

### Badania diagnostyczne konieczne do wykonania w szczególnych sytuacjach klinicznych u chorych na tocznię rumieniowatą układową (infekcje, choroby współwystępujące)

U chorych na TRU wskazane jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku infekcji HCV, HBV, gruźlicy, HIV i CMV – szczególnie przed rozpoczęciem przewlekłej terapii glikokortykosteroidami (GKS) i przed leczeniem immunosupresyjnym.

Wskazana jest okresowa ocena ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych przez oznaczenie w surowicy stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów, glukozy oraz przez okresowy pomiar ciśnienia tętniczego i ocenę wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI).

Profilaktyczne badania w kierunku osteoporozy powinny być wykonywane u kobiet w wieku pomenopauzalnym i przyjmujących przewlekle GKS [3–5].

### Algorytm postępowania terapeutycznego

Leczenie choroby zależy od jej postaci klinicznej, aktywności, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych, schorzeń towarzyszących i występujących powikłań polekowych. Ma ono na celu właściwe kontrolowanie aktywności zapalnej w celu zapobieżenia trwałym uszkodzeniom narządowym. Jednocześnie istotne jest minimalizowanie działań niepożądanych leków i ryzyka wtórnych infekcji [1, 3–5].

W leczeniu TRU zależnie od aktywności choroby stosowane są różne grupy leków. Zasady strategii terapeutycznych w leczeniu TRU przedstawiono w postaci algorytmu (ryc. 1).

#### Pierwszy etap

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia proponowanego dla danej osoby należy właściwie ocenić (przy użyciu wielu narzędzi diagnostycznych):

- postać choroby,
- stopień zajęcia i trwałego uszkodzenia narządów wewnętrznych,
- ryzyko utraty funkcji narządów,
- ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia chorego.

Aktywność choroby jest oceniana przy użyciu różnych skal. W polskich warunkach najczęściej wykorzystuje się w tym celu skalę SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index*).

**Tabela II.** Podstawowe badania diagnostyczne konieczne do ustalenia rozpoznania oraz monitorowania przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (opracowanie własne)

**Table II.** First-choice diagnostic tests in the diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus (own work)

### 1. Badania do wykonania przy rozpoznaniu choroby

- Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi
- OB
- CRP
- stężenie kreatyniny i/lub eGFR
- analiza moczu, białkomocz dobowy
- aktywność aminotransferaz
- układ krzepnięcia
- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), anty-dsDNA, anty-Ro, anty-La, anty-RNP, anty-Sm, antyfosfolipidowych

*Przydatne w ustaleniu rozpoznania choroby jest wykonanie proteinogramu oraz oznaczenie składowych dopełniacza C3 i C4*

- Badania obrazowe:

- zdjęcie klatki piersiowej
- elektrokardiogram
- echokardiografia

*Przydatne w postawieniu diagnozy jest wykonanie badania USG jamy brzusznej*

### 2. Badania diagnostyczne konieczne do wykonania w przypadku rozpoznania określonych postaci klinicznych tocznia rumieniowatego układowego

- W przypadku zajęcia układu ruchu:

- czynnik reumatoidalny
- ACPA
- RTG zajętych stawów

*Przydatne w diagnostyce różnicowej typu zapalenia stawów: badanie płynu stawowego, USG stawów*

- W przypadku zajęcia skóry, błon śluzowych:

- ocena dermatologiczna aktywności i stopnia uszkodzenia (CLASI)
- ocena laryngologiczna

- W przypadku zajęcia układu sercowo-naczyniowego:

- EKG; echokardiogram,

- W przypadku zajęcia układu moczowego:

- stężenie kreatyniny i/lub eGFR
- powtarzane analizy i posiewy moczu
- białkomocz dobowy
- ocena wielkości nerek w USG

– biopsja nerki – w przypadku zespołu nerczycowego; zespołu nefrytycznego; szybko rozwijającej się niewydolności nerek o niejasnej etiologii, w celu potwierdzenia diagnozy, oceny aktywności i przewlekłości zmian

- W przypadku zajęcia układu nerwowego:

- badanie neurologiczne
- badanie psychiatryczne
- badanie psychologiczne
- ze wskazań: EEG, CT głowy, MRI głowy, MRI kręgosłupa, EMG

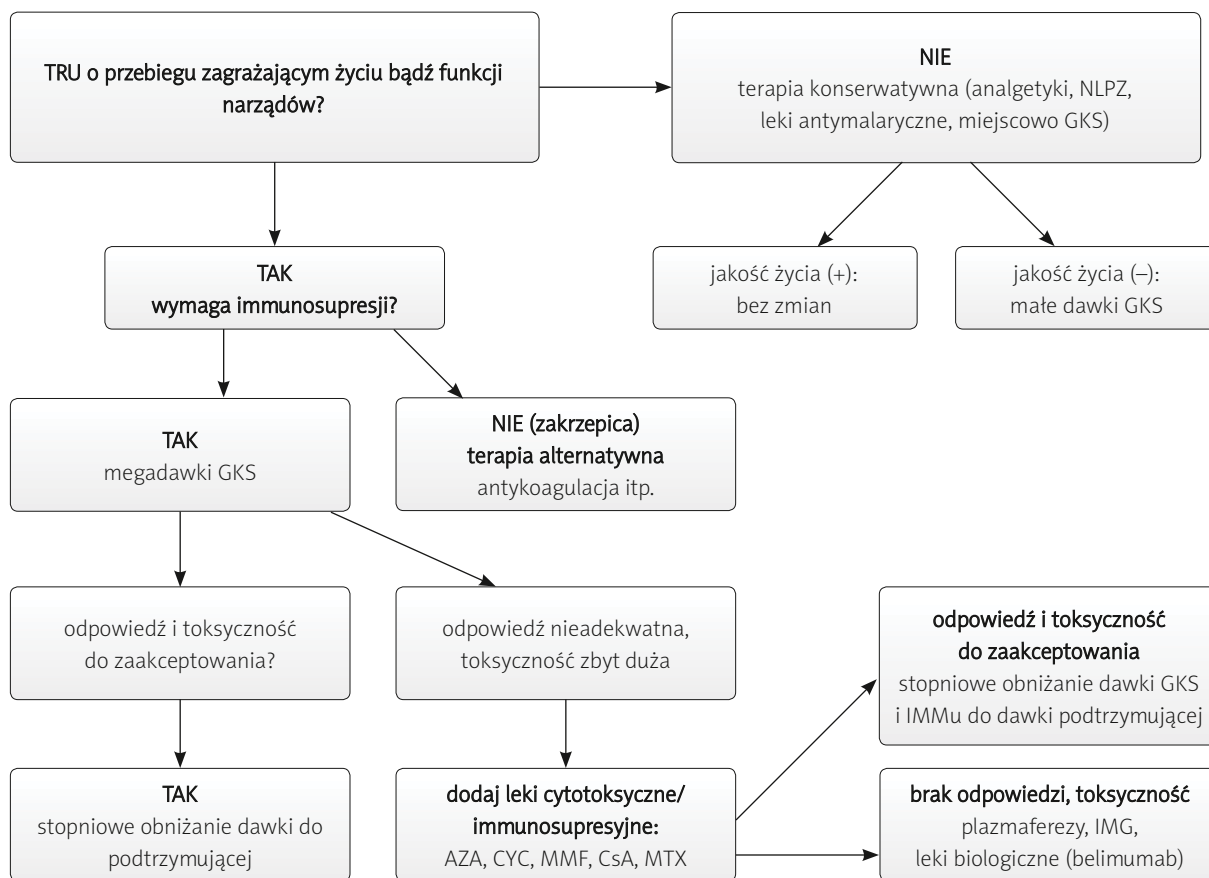
- W przypadku zajęcia układu oddechowego:

- badanie RTG klatki piersiowej
- ze wskazań: HRCT klatki piersiowej, scyntygrafia płuc, testy czynnościowe płuc, badanie płynu opłucnowego, test QuantiFERON

- W towarzyszącym wtórnym zespole antyfosfolipidowym:

- jak w zaleceniach dotyczących tego zespołu

*CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein), eGFR – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate), ACPA – przeciwciała przeciwko białkom cytrulinowanym (anticitrillinated protein antibodies), EEG – elektroencefalografia, CT – tomografia komputerowa (computed tomography), MRI – rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging), EMG – elektromiografia, RTG – rentgenografia, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości*



GKS – glikokortykosteroidy, IMM-u – immunosupresja, CYC – cyklofosfamid, AZA – azatiopryna, MTX – metotreksat, MMF – mykofenolan mofetylu, CsA – cyklosporyna A, IMG – immunoglobuliny podawane dożylnie

**Ryc. 1.** Algorytm postępowania terapeutycznego w toczeniu rumieniowatym układowym (zmodyfikowany na podstawie [7]).

**Fig. 1.** Treatment algorithm in SLE (modified acc. to [7]).

### Drugi etap

Po pełnej analizie diagnostycznej można uzyskać odpowiedź, czy jest to postać TRU o przebiegu zagrażającym życiu bądź funkcji narządów. Przy odpowiedzi negatywnej – zwykle występują wtedy tylko niecharakterystyczne dolegliwości ze strony układu stawowo-mięśniowego, zmiany skórne, objawy ogólne: brak sił, niepokój, szybkie męczenie się – podejmuje się terapię konserwatywną: stosuje się leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki immunomodulujące, w tym przede wszystkim antymalaryczne, tj. chlorochinę i hydroksychlorochinę, dehydroepiandrosteron (DHEA), leki blokujące prolaktynę, miejscowo na skórę maści zawierające GKS oraz kremy przeciwśłoneczne. Jeżeli taka terapia jest wystarczająca do złagodzenia objawów i utrzymania odpowiedniej jakości życia, to na niej należy poprzestać. Jeżeli jakość życia chorego przy wymienionych dolegliwo-

ściach jest niewystarczająca, można okresowo stosować małe dawki doustnych GKS (prednizon lub jego odpowiednik w dawce < 7,5 mg/dobę) [1, 3–6].

Odpowiedź pozytywna na pytanie, czy jest to aktywna zagrażająca życiu lub funkcji narządów postać choroby, zobowiązuje do zastosowania leczenia indukującego remisję choroby. Należy też odpowiedzieć na pytanie, czy zagrożenie funkcji narządów wynika z autoimmunizacyjnego stanu zapalnego czy też może z procesu zakrzepowego związanego z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. Przy pierwszej ewentualności rozpoczyna się intensywną immunosupresję, przy drugiej – podstawą terapii jest systemowa antykoagulacja uzupełniana łagodniejszą immunosupresją.

W leczeniu nasilonego autoimmunizacyjnego procesu zapalnego zwykle zaczyna się od megadawek metylo-

prednizolonu, podawanych pulsacyjnie dożylnie, zwykle po 1000 mg przez 3 kolejne dni. Niektóre schematy proponują mniejszą dawkę – 500 mg dożylnie przez kolejne 3 dni. Leczenie jest kontynuowane za pomocą średnich dawek (> 7,5 mg, lecz ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) GKS doustnie [6]. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest adekwatna i działania niepożądane leczenia są do zaakceptowania, można po miesiącu powtórzyć megadawkę metyloprednizolonu (np. u chorych z zajęciem nerek, gdy obserwuje się stabilizację filtracji kłębuszkowej, zmniejszenie białkomoczu) i stopniowo obniżać dawkę GKS doustnych do dawki podtrzymującej (prednizon lub odpowiednik < 7,5 mg/dobę).

W schemacie Euro-Lupus (leczenie aktywnego toczniowego zapalenia nerek) w uzupełnieniu do cyklofosfamidu proponuje się podawanie GKS wg następującego schematu:

- metyloprednizon przez 3 dni 750 mg dożylnie, następnie
- prednizon 0,5 mg/kg m.c. na dobę; dawkę zmniejsza się po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia GKS należy przedyskutować z chorym problem działań niepożądanych; poinformować go, jak będzie przebiegało leczenie. Dawka początkowa, zmniejszanie dawki i dawkowanie przewlekłe zależą od postaci i aktywności TRU, czynników ryzyka szybkiego i trwałego uszkodzenia narządów oraz indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie.

### Dawkowanie glikokortykosteroidów w leczeniu długoterminowym [6]

W przypadku prowadzenia leczenia długoterminowego należy:

- regularnie weryfikować celowość kontynuowania terapii,
- redukować dawki GKS do minimum,
- podejmować próbę redukcji dawki GKS, a nawet odstawienia leku w przypadku małej aktywności choroby bądź osiągnięcia stanu trwałej remisji.

Przewlekła monoterapia prednizonem jest dopuszczalna wtedy, gdy dawka dobową nie przekracza 10 mg, w przeciwnym razie należy dołączyć immunosupresję. Przy nieadekwatnej odpowiedzi na GKS lub zbyt wielu działaniach niepożądanych terapii dodaje się leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, metotreksat). W praktyce klinicznej zwykle dołącza się immunosupresję jako kontynuację leczenia megadawkami pulsacyjnymi GKS lub jednocześnie ze stosowanymi GKS [w bardzo

dużych dawkach w aktywnym zajęciu nerek, ale także ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedokrwiistości z dodatnim odczynem Coombsa, ciężkich cytopenii, w ciężkim stanie ogólnym] [5, 6].

Terapia cyklofosfamidem jest zarezerwowana do najcięższych postaci choroby, szczególnie przy zajęciu nerek [postacie rozplamowe toczniowego zapalenia nerek III i IV klasa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO)] lub OUN. Zasady sekwencyjnego (dla okresu indukcji remisji i okresu podtrzymywania remisji) leczenia toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek przedstawiono w tabeli III.

Cyklofosfamid jest stosowany w postaci wlewów dożylnych. Jeżeli chory nie otrzymał wcześniej dużej całkowitej dawki cyklofosfamidu (sumaryczna dawka ponad 150 mg/kg m.c. łączy się ze znacznie większym ryzykiem działań niepożądanych), należy rozpocząć leczenie pulsami cyklofosfamidu podawanymi w odstępie 3–4 tygodni w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> p.c. przy prawidłowej funkcji nerek lub 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. przy obniżonej filtracji kłębuszkowej. Leczenie cyklofosfamidem w dawkach pulsacyjnych jest kontynuowane przez 6 miesięcy co miesiąc, a następnie z przerwami co 3 miesiące do 2 lat. Z uwagi na ryzyko wystąpienia wielu działań niepożądanych (krwotoczne zapalenie pęcherza, mielosupresja, uszkodzenie gonad, infekcje) można stosować mniej obciążony działaniami niepożądanymi schemat podawania cyklofosfamidu (wg Euro-Lupus), który coraz częściej jest stosowany w indukcji remisji toczniowego zapalenia nerek.

**Tabela III.** Sekwencyjne leczenie immunosupresyjne toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek (opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa [1, 3, 5, 7])

**Table III.** Immunosuppressive treatment of lupus nephritis (description by the author on the basis of references [1, 3, 5, 7])

Indukcja remisji	Duże dawki GKS prednizon + CYC lub MMF, CsA, w wybranych przypadkach: plazmafereza, rytuksymab	Zmniejszenie uszkodzenia zapalnego
↓	↓	↓
podtrzymywanie remisji	prednizon + AZA lub MMF lub MTX, hydroksychlorochina (chlorochina)	ograniczenie nawrotów choroby, zmniejszenie działań niepożądanych

GKS – glikokortykosteroidy, CYC – cyklofosfamid, AZA – azatiopryna, MTX – metotreksat, MMF – mykofenolan mofetylu, CsA – cyklosporyna A

W schemacie tym cyklofosfamid w stałej dawce 500 mg jest podawany 6 razy dożylnie co dwa tygodnie – łącznie 3 g, a następnie podaje się azatioprynę (AZA) w dawce 1–2 mg/kg m.c. na dobę doustnie lub mykofenolan mofetylu (MMF) (brak wskazania rejestracyjnego i z tego powodu aktualnie w Polsce niedostępny) w dawce do 3 g/dobę doustnie. Obecnie przyjmuje się, że 2 najskuteczniejsze leki w indukcji remisji w toczniowym zapaleniu nerek to: cyklofosfamid oraz MMF. Szczególnie celowe wydaje się zastosowanie MMF w indukcji remisji toczniowego zapalenia nerek u młodych kobiet planujących w przyszłości macierzyństwo ze względu na ryzyko uszkodzenia gonad w trakcie terapii cyklofosfamidem. Do podtrzymywania remisji stosuje się AZA, MMF, cyklosporynę A oraz metotreksat. Zaleca się przewlekłe stosowanie hydroksychlorochiny lub chlorochiny w zapobieganiu nawrotom choroby.

Inne leki immunosupresyjne stosowane w zaostrzeniach tocznia to metotreksat (stosowany w dawkach do 25 mg/tydzień), szczególnie chętnie w postaciach choroby przebiegającej z zajęciem stawów i skóry; cyklosporyna A (w dawce do 3 mg/kg m.c. na dobę) dołączana do GKS u chorych z cytopeniami wynikającymi z aktywności choroby oraz w niektórych postaciach toczniowego zapalenia nerek. Po uzyskaniu pozytywnej odpowiedzi i w przypadku małej aktywności choroby lub remisji stopniowo redukuje się dawki glikokortykosteroidów (np. prednizon stosowany w zaostrzeniu w dawce 0,5–1 mg/kg m.c. na dobę; dawkę zmniejsza się po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii) i leków immunosupresyjnych, przechodząc do podawania dawki podtrzymującej leku.

W przypadku utrzymywania się remisji narządowych objawów klinicznych tocznia odstawianie leków immunosupresyjnych oraz GKS powinno być zindywidualizowane.

W przypadku dużego ryzyka nawrotów choroby zwykle kontynuuje się minimalne dawki utrzymujące remisję – indywidualnie utrzymywane dla poszczególnych chorych.

W przypadku zaostrzenia objawów chorobowych powinno się stosować schematy zalecane do indukcji remisji w poszczególnych postaciach tocznia. W toczniowym zapaleniu nerek można wrócić ponownie do schematu Euro-Lupus, w którym sumarycznie w ciągu 3 miesięcy podaje się 3 g cyklofosfamidu. Można też próbować uzyskać remisję, wracając do stosowania pełnych dawek MMF i podawanych w dawkach pulsacyjnych GKS. W częstych nawrotach toczniowego zapalenia nerek zaleca się stosowanie immunosupresji podtrzymującej MMF lub AZA do 5 lat.

W umiarkowanych zaostrzeniach postaci hematologicznych, stawowych, skórnych tocznia można zamiast małych dawek GKS (prednizon lub odpowiednik w dawce < 7,5 mg/dobę) przejściowo podawać dawki średnie (> 7,5 mg, lecz ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę),

stosowane 2–4 tygodnie, a następnie zmniejszać dawki przez 2–6 miesięcy o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii.

## Toczeń rumieniowaty układowy przewlekłe aktywny

U części chorych na TRU po zastosowaniu dostępnej terapii nigdy nie udaje się uzyskać pełnej remisji objawów narządowych. Jest to przewlekłe aktywna postać tocznia rumieniowatego układowego (*chronic active SLE*).

W tej grupie chorych stosuje się przewlekłe leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), możliwie małe dawki GKS oraz leki immunosupresyjne, takie jak: AZA, MMF, metotreksat z dodatkiem GKS lub bez GKS.

Jeśli nie ma adekwatnej odpowiedzi lub zachodzi zbyt duża liczba działań niepożądanych terapii, w najcięższych stanach klinicznych stosuje się intensywne terapie indukujące remisję, do których należy podawanie dożylnie immunoglobulin, wykonywanie plazmaferez, podawanie leków biologicznych.

- **Dożylnie podawane immunoglobuliny** mogą być skuteczne w różnych postaciach tocznia o najcięższym przebiegu – w opanowaniu objawów chorobowych w przypadku ciężkich cytopenii (niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, nabyte inhibitory czynnika VIII, mielofibroza); w zajęciu w przebiegu choroby OUN; w bardzo aktywnych, opornych na leczenie postaciach toczniowego zapalenia nerek. Immunoglobuliny podawane są dożylnie w dawce 400 mg/kg m.c. na dobę przez 3–5 kolejnych dni.
- **Plazmaferezy** mogą być stosowane u wybranych chorych z najcięższymi postaciami choroby z zagrożeniem życia dla poprawienia skuteczności standardowego leczenia (pulsacyjne dawki GKS i cyklofosfamid). Zaleca się wykonywanie zabiegów 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Nie ma jednoznacznych opinii na temat skuteczności w długoterminowym rokowaniu.
- W 2011 r. został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej (także w Polsce) pierwszy **lek biologiczny** do leczenia tocznia: belimumab – inhibitor stymulatora limfocytów B (*B lymphocyte stimulator* – BlyS). Lek jest zarejestrowany do leczenia aktywnych, seropozytywnych postaci TRU (z wysokim mianem anty-dsDNA oraz niskim C3). Stosowanie tego leku prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej w skali SLEDAI (*SLE disease activity index*), a więc może łagodzić przebieg różnych narządowych postaci TRU. Terapia belimumabem pozwala na redukcję dawki stosowanych przewlekłe GKS. Lek jest podawany

dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. w postaci trwającego około godziny wlewu. Początkowo 3 dawki podaje się co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie. Lek jest dodawany do standardowej terapii prowadzonej u pacjenta.

- W niektórych szczególnych stanach klinicznych (bezpośrednio zagrażających życiu) intensywne terapie indukujące remisję powinny być wdrożone bardzo szybko. Do takich stanów należy: katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (*catastrophic antiphospholipid syndrome* – CAPS), ciężka trombocytopenia, zajęcie nerek z szybko postępującą utratą ich funkcji; ciężka niedokrwistość hemolityczna, ciężkie zajęcie OUN w przebiegu choroby.

### Ciąża u chorych na toczeń

Chore na toczeń powinny planować ciążę w okresie remisji choroby, która utrzymuje się przynajmniej 3 miesiące. Przed planowaniem ciąży należy odstawić leki potencjalnie toksyczne dla płodu, a utrzymywać remisję najmniejszą możliwą dawką leku dotychczas stosowanego, który jest bezpieczny w ciąży. U chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La, które mogą przechodzić przez łożysko, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju tocznia noworodkowego ze zmianami skórnymi, cytopeniami oraz – u niektórych noworodków – wrodzonym blokiem serca. Zaleca się monitorowanie serca płodu w czasie ciąży u chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La pod kątem wystąpienia tego powikłania. Blok serca rozwija się zwykle między 18. a 24. tygodniem ciąży. Pochodne fluorowe GKS (deksametazon i betametazon) powinny być stosowane w przypadku świadomego leczenia płodu GKS. W wybranych przypadkach można zapobiec rozwojowi choroby serca u płodu dzięki wczesnemu leczeniu deksametazonem.

Toczniowe zapalenie nerek i wtórny zespół antyfosfolipidowy stanowią czynnik ryzyka wystąpienia powikłań nadciśnieniowych i stanu przedrzucawkowego. Kobiety z tymi postaciami choroby w czasie ciąży wymagają rygorystycznej kontroli ciśnienia oraz monitorowania pracy nerek. W leczeniu immunosupresyjnym w czasie ciąży stosunkowo bezpiecznie może być stosowany prednizon (należy unikać pochodnych fluorowych przechodzących przez łożysko), AZA, hydroksychlorochina, CsA (ryzyko wystąpienia nadciśnienia). Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych u ciężarnych chorych na TRU zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w ciąży. W pierwotnej profilaktyce powikłań zakrzepowych i niepowodzeń ciążowych zaleca się przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) w małych dawkach. W przypadku

współistnienia wtórnego zespołu antyfosfolipidowego w okresie ciąży powinna być stosowana heparyna niefrakcjonowana lub małocząsteczkowa i kwas acetylosalicylowy w małych dawkach (jak w zespole antyfosfolipidowym).

### Leczenie uzupełniające tocznia rumieniowatego układowego

U chorych na TRU oprócz leczenia immunosupresyjnego zawsze należy prowadzić standardowe leczenie nerko- i kardioprotekcyjne: kontrola ciśnienia tętniczego z zastosowaniem inhibitorów konwertazy, leczenie zaburzeń lipidowych, kontrola glikemii.

### Leczenie uzupełniające – zapobieganie powikłaniom w czasie przewlekłej glikokortykoterapii

Chorzy otrzymujący  $\geq 7,5$  mg prednizonu/dobę przez ponad 3 miesiące powinni otrzymywać suplementację wapnia i witaminy D; terapia przeciwresorpcyjna z bisfosfonianami powinna być stosowana po ocenie czynników ryzyka osteoporozy, łącznie z oceną metodą absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (*dual energy X-ray absorptiometry* – DXA).

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stosowane jest leczenie nerkozastępcze dializą otrzewnową i hemodializą. Transplantacja nerki jest metodą z wyboru u chorych na toczeń. Gorsze rokowanie po przeszczepie nerki dotyczy chorych na toczeń i wtórny zespół antyfosfolipidowy.

### Monitorowanie chorego w czasie przebiegu choroby

W okresie aktywnej choroby pacjent wymaga hospitalizacji, a we wczesnym okresie po zaostrzeniu – częstych kontroli w ramach hospitalizacji jednodniowych lub kontroli ambulatoryjnych w ośrodkach reumatologicznych. W przypadku nieaktywnej choroby i przy braku trwałych uszkodzeń narządów wewnętrznych oraz innych schorzeń towarzyszących chory powinien być monitorowany co 6–12 miesięcy. W czasie okresowych kontroli należy wykonać morfologię, OB, ocenić szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR), aktywność aminotransferaz, przeprowadzić analizę moczu. W razie istnienia w wywiadzie aktywnej choroby nerek okresowo warto kontrolować miano przeciwciał anti-dsDNA oraz stężenie składowej C3 dopełniacza [3, 4].

## Monitorowanie leczenia glikokortykosteroidami

Biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko, sumaryczną dawkę GKS i okres leczenia, konieczna jest regularna kontrola [6]:

- masy ciała,
- ciśnienia tętniczego,
- wydolności serca,
- stężenia lipidów,
- stężenia glukozy we krwi i w moczu,
- ciśnienia śródgałkowego.

### Piśmiennictwo

1. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725-1734.
3. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
4. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.
5. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1501-1514.
6. Jacobs JW, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (5 Suppl 68): S81-S84.
7. Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Harris ED (ed.), 7<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1225-1247.