

# Postępy w leczeniu zapalenia naczyń

## Advances in the treatment of systemic vasculitis

### Summary

In the recent years there have been substantial developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of systemic vasculitis. Disease definitions have been updated to reflect our increased knowledge of systemic vasculitis. A consensus conference held in Chapel Hill revised the current scheme; it created a subgroup within the major polyarteritis nodosa group called microscopic polyangiitis. The heterogeneity of the systemic vasculitides requires an assessment of each patient in order to determine the extent and severity of organ system involvement. In this review we discussed the standard management of various systemic vasculitides such as glucocorticoid and cytotoxic therapy. The treatment-related complications from prednisone and cyclophosphamide administration has stimulated a search for less toxic regimens including methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide, intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and anti-tumor necrosis factor therapy.

**Słowa kluczowe:** zapalenie naczyń, ziarniniak Wegenera, cyklofosfamid, metotreksat, kortykosteroidy.

**Keywords:** vasculitis, Wegener's granulomatosis, cyclophosphamide, methotrexate, corticosteroids.

*Dr hab. med. Piotr Wiland, lek. med. Marta Madej  
Zakład Reumatologii AM we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szechiński*

Zapalenie naczyń (*vasculitis*, ZN) to grupa schorzeń, których cechą wspólną jest uogólniony lub ograniczony proces zapalny toczący się w obrębie naczyń, z następową ich martwicą oraz upośledzeniem przepływu. Patologia ta obejmować może zarówno naczynia żyłne, jak i tętnicze, a także kapilary narządów wewnętrznych, skóry, mięśni, stawów oraz układu nerwowego. W badaniu histopatologicznym widoczne są nacieki z komórek zapalnych, ogniska martwicy i włóknienia.

### Klasyfikacja

Wyróżniamy pierwotne, tzw. układowe zapalenia naczyń oraz wtórne zapalenia naczyń, towarzyszące układowym chorobom tkanki łącznej (reumatoidalnemu zapaleniu stawów i toczeniowi rumieniowatemu układowemu), chorobom zakaźnym, nowotworom oraz będące następstwem stosowanych leków. W niniejszym artykule skoncentrujemy się na pierwotnych zapaleniach naczyń, należących do układowych chorób tkanki łącznej.

Najpowszechniej jest stosowana klasyfikacja ZN ustalona na konferencji w Chapel Hill (USA), przyjmująca za kryterium podziału średnicę objętych procesem zapalnym naczyń (tabela 1). Uwzględniając patomechanizm, możemy wyróżnić ZN powstałe na podłożu reakcji humoralnej lub komórkowej. W pierwszej grupie znajduje się guzkowe zapalenie tętnic, zespół Schönleina-Henocha, krieglobulinemia. Do drugiej należą olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu, ziarniniak Wegenera i zespół Churga-Strauss. Z ZN związane jest występowanie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). Szczególne znaczenie mają cANCA (przeciwciała przeciw proteazie serynowej 3), które są wskaźnikiem aktywności choroby w przypadku ziarniniaka Wegenera, a ich wysokie miano świadczy o dużej aktywności choroby. Przeciwciała drugiego ty-

Tabela 1. Podział układowych zapaleń naczyń ustalony na konferencji w Chapel Hill (1)

#### Zapalenie dużych naczyń

- **Olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic** (zapalenie tętnicy skroniowej) - ziarniniakowe zapalenie zewnątrzczaszkowych odgałęzień tętniczej, może zajmować aortę wraz z odchodzącymi tętnicami; dotyczy chorych powyżej 50 r.ż.
- **Zapalenie tętnic Takayasu** - ziarniniakowe zapalenie aorty i odchodzących tętnic; dotyczy chorych poniżej 50 r.ż.

#### Zapalenie średniej wielkości naczyń

- **Guzkowe zapalenie tętnic** - martwicze zapalenie tętnic dotyczące małych i średnich naczyń.
- **Choroba Kawasaki** - zapalenie małych, średnich i dużych tętnic współistniejące z zespołem śluzówkowo-skórno-węzłowym; często z zajęciem t. wieńcowych; dotyczy zwykle dzieci.

#### Zapalenie drobnych naczyń

- **Ziarniniak Wegenera** - ziarniniakowe zapalenie małych i średnich naczyń.
- **Zespół Churg-Strauss** - ziarniniakowe zapalenie dróg oddechowych z naciekami eozynofili; martwicze zapalenie małych i średnich naczyń z towarzyszącą obwodową eozynofilią.
- **Mikroskopowe zapalenie tętnic** - martwicze zapalenie naczyń obejmujące kapilary, żyłki i tętniczki.
- **Plamica Schönleina-Henocha** - zapalenie drobnych naczyń z obecnością złogów IgA, zajmuje głównie skórę, stawy, przewód pokarmowy i nerki.
- **Samoistna krieglobulinemia** - zapalenie drobnych naczyń z obecnością krieglobulin; zwykle zajmuje skórę i kłębuszki nerkowe.
- **Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń** - zapalenie naczyń ograniczone do skóry (bez współistniejących zmian narządowych).

pu (pANCA) są mniej specyficzne, wykrywa się je w zespole Churga-Strauss, mikroskopowym zapaleniu tętnic jak również w innych schorzeniach.

### Symptomatologia

ZN towarzyszy szerokie spektrum objawów. W zależności od typu zajętych chorobą naczyń oraz lokalizacji narządowej choroba może przybierać różny obraz kliniczny, manifestując się objawami ze strony centralnego i obwodowego układu nerwowego, nerek, serca, płuc, mięśni, stawów oraz zmianami skórными. Uogólniony proces zapalny przejawia się również w badaniach laboratoryjnych pod postacią podwyższonych parametrów zapalenia, a także nieprawidłowościami wskazującymi na uszkodzenie poszczególnych narządów.

### Leczenie układowych zapaleń naczyń

#### Glikokortykosteroidy

Obecnie w leczeniu układowych zapaleń naczyń najpowszechniej stosowanymi farmaceutykami są glikokortykosteroidy (GS). Wykorzystywane są zarówno do indukcji remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym. Indukcja remisji wymaga stosowania odpowiednio dużych dawek np. 40-60 mg/24 godz. prednizolonu p.o.

lub dawki równoważnej (w zespole Churga-Strauss, zapaleniu Takayasu, guzkowym zapaleniu tętnic). Alternatywą podawania doustnego są dożylnie trzydniowe pulsy metyloprednizolonu w dawce 10-15 mg/kg m.c./24 godz., po podaniu których przechodzi się na GS stosowane p.o. Czas trwania terapii jest różny w zależności od postaci choroby, jej ciężkości, czy indywidualnej odpowiedzi na leczenie. W dużej liczbie przypadków jest to okres co najmniej kilkunastu miesięcy. Tak długotrwałe stosowanie wiąże się z możliwością wystąpienia objawów ubocznych. Do najczęstszych należą: hiperglikemia, podatność na infekcje, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza, miopatia, otyłość i zmiany skórne. Wymaga to stałego monitorowania chorych oraz stosowania profilaktyki osteoporozy indukowanej GS. Na uwagę zasługuje fakt, iż podzielenie dobowej dawki GS jakkolwiek ma silniejsze działanie przeciwzapalne, to wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia efektów niepożądanych, dlatego powinno być zarezerwowane jedynie do ostrego okresu choroby.

W poszukiwaniu nowych sposobów terapii próbowano zmodyfikować dotychczasowe leczenie i zmienić codzienną dawkę GS na podawanie leku co drugi dzień. Hunder i wsp. (2) przeprowadziła próbę na 60 pacjentach z potwierdzonym histopatologicznie olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Po 5 dniach leczenia prednizonem w dawce 60 mg/dobę, podzielono chorych na trzy grupy: w pierwszej stosowano 90 mg prednizonu co drugi dzień. W pozostałych po 45 mg dziennie jednorazowo oraz po 45 mg/dobę w trzech podzielonych dawkach. Po miesiącu obserwacji, w grupie stosującej GS co drugi dzień odnotowano niewłaściwą odpowiedź na leczenie w aż 70% przypadków, podczas gdy w pozostałych grupach stwierdzano odpowiednio po 20% i 10%. Korzystnym efektem było natomiast znaczne zmniejszenie liczby objawów niepożądanych związanych ze sterydoterapią w grupie, w której stosowano schemat dawkowania „co drugi dzień”. Bengtsson i wsp. (3) zaprojektowali podobne badanie, w którym niedostateczną odpowiedź na leczenie obserwowano u 33% pacjentów stosujących prednizon wg schematu co drugi dzień. Taką metodą dawkowania wymaga dalszych badań dla wyjaśnienia roli leczenia tego typu u chorych z różnymi postaciami ZN.

### Cyklofosfamid

Innym lekiem stosowanym w terapii ZN jest cyklofosfamid (CFS). Może być podawany w postaci doustnej (2 mg/kg m.c./d) lub pulsów dożylnych (500-1000 mg/d) w odstępach kilku tygodni, w zależności od postaci choroby. Drugi sposób dawkowania jest korzystniejszy ze względu na mniejsze ryzyko rozwoju nowotworów i infekcji. W związku z kancerogennym działaniem metabolitu CFS (akroleiny) na pęcherz moczowy, niezbędna jest właściwa profilaktyka polegająca na obfitym nawodnieniu oraz podawaniu soli sodowej kwasu 2-merkaptopetanosulfonowego (mesny), wiążącej toksyczny związek. Ważne jest również okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, zaś w przypadku krwinkomoczu, cystoskopii.

### Nowe sposoby leczenia zapalenia naczyń

Dotychczasowe metody postępowania w ZN, choć niejednokrotnie skuteczne, wiążą się z długotrwałym leczeniem, nie zawsze pozbawionym działań ubocznych. Mobilizuje to do poszukiwania ciągle nowych rozwiązań.

Postępy w leczeniu ZN polegają na:

- wprowadzaniu nowych preparatów (leki antycytokinowe, leflunomid)
- nowym zastosowaniu dotychczas znanych preparatów (immunoglobuliny i.v., mykofenolan mofetilu)
- modyfikacji dawkowania stosowanych leków (pulsy glikokortykosteroidów)
- prowadzeniu badań nad etiologią i patogenezą ZN

### Mykofenolan mofetilu (MMF)

Mykofenolan mofetilu jest z chemicznego punktu widzenia estryem 2-morfolinoetylowego kwasu mykofenolowego. Jako lek immunosupresyjny stosowany jest w transplantologii, gdyż wykazuje działanie cytostatyczne w stosunku do limfocytów B i T. Wywiera działanie poprzez wybiórcze i odwracalne hamowanie dehydrogenazy monofosforanu inozyny, biorącej udział w syntezie nukleozydów guanozynowych niezbędnych do budowy DNA. Zmniejsza liczbę komórek (limfocytów i monocytów) w ognisku zapalnym.

W literaturze pojawiają się doniesienia o próbach stosowania MMF w ZN. Langford i wsp. (4) podawali MMF chorym na ziarniniaka Wegenera w celu podtrzymania remisji uzyskanej w sposób konwencjonalny, za pomocą GS i CFS. Niestety pomimo dobrej tolerancji leku, nie udało się otrzymać zadowalającego efektu klinicznego (u 43% pacjentów nastąpił nawrót choroby po około 10 miesiącach). Daina i wsp. (5) wykazali skuteczność MMF w dawce 2g/dobę, w grupie trzech chorych z chorobą Takayasu o ciężkim przebiegu.

### Immunoglobuliny w wysokich dawkach- IVIG

Immunoglobuliny stosowane doustnie w wysokich dawkach wydają się mieć wielokierunkowe działanie. Obejmuje ono m.in.:

- blokowanie receptorów Fc na fagocytach
- hamowanie aktywności składowych dopełniacza C3, C4 oraz kompleksu MAC (*membranolytic attac complex*, kompleks atakujący błonę komórkową) w procesie zapalnym
- hamowanie syntezy prozapalnych cytokin
- zwiększanie katabolizmu IgG poprzez blokowanie receptora FcRn
- działanie immunomodulujące (zmniejszenie produkcji autoanticiał)

Większość doniesień na temat stosowania IVIG pochodzi z badań otwartych, z małą liczbą chorych lub są to opisy pojedynczych przypadków klinicznych. W dużej części ukazują one korzystny rezultat stosowania IVIG, zwłaszcza w przypadku zapalenia tętnic Takayasu. W zapaleniach naczyń związanych z występowaniem przeciwciał ANCA (ziarniniak Wegenera, mikroskopowe zapalenie naczyń), stosowanie IVIG wydaje się być również skuteczne. Aby jednak w pełni ocenić efekt leczenia, potrzebne są prospektywne, randomizowane badania, z podwójnie ślepej próbą, obejmujące dużą liczbę chorych. Liczne badania oraz dwie metaanalizy potwierdziły natomiast skuteczność stosowania IVIG w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w chorobie Kawasaki. Rezultatem było znaczne zmniejszenie częstości występowania zmian w naczyniach wieńcowych (6).

### Leflunomid

Lek, należący do grupy leków modyfikujących przebieg choroby, jest pochodną izoksazolu o działaniu immunosupresyjnym, immunomodulującym, przeciwzapalnym i antyproliferacyjnym. Metzler i wsp. opisali korzystny efekt stosowania leflunomidu w podtrzymaniu remisji (indukowanej skojarzeniem prednizonu i cyklofosfamidu) u 20 pacjentów z ziarniniakiem Wegenera (7). Jego stosowanie daje pewne korzyści w porównaniu do metotreksatu. Może być podawany w przypadkach stężenia kreatyniny większego niż 2 mg/dL oraz w mniejszym stopniu powodował leukopenię. Ponadto obserwowano, iż przyczyniał się do remisji trwającej średnio 1,75 lat (do 2,5 lat).

Można również było zwiększać jego dawkę do 40 mg/dzień przy względnie zbliżonym profilu bezpieczeństwa i stosować 20 mg/dzień u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

### Leki biologiczne w zapaleniu naczyń

Do stosowanych obecnie leków biologicznych (antycytokinowych) należą:

- przeciwciała neutralizujące czynnik martwicy nowotworów (TNF)- infliximab

- rozpuszczalny receptor TNF - etanercept
- antagoniści receptorów dla prozapalnych cytokin - anakinra.

**Infliksimab** to chimeryzowane mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne. Wykazuje powinowadztwo do transbłonowej i rozpuszczalnej formy cząsteczki TNF $\alpha$ . Związanie przeciwciała z cytokiną powoduje utratę przez nią aktywności biologicznej. Etanercept jest białkiem receptorowym wiążącym się z ludzkim TNF $\alpha$ , które kompetycyjnie hamuje wiązanie cytokiny z jej receptorem komórkowym.

Booth i wsp. (8) przeprowadzili wielośrodkowe badanie na 32 osobowej grupie chorych, w którym oceniali skuteczność infliksimabu w indukcji i podtrzymaniu remisji u pacjentów z ANCA-założym ZN (ziarniniakiem Wegenera i mikroskopowym zapaleniem tętnic). Infliksimab stosowany był jako lek towarzyszący (obok prednizolonu i CFS) w dawce 5 mg/kg wg schematu: 0, 2, 6, 10 tydzień. U 88% pacjentów udało się osiągnąć remisję i zmniejszyć dawkę GS. Te obiecujące wyniki są potwierdzane w innych niezależnych badaniach.

Skuteczne jest również leczenie preparatami skierowanymi przeciw TNF $\alpha$  w chorobie Takayasu, w której stosując infliksimab i etanercept udało się osiągnąć remisję w ciężkiej, opornej na leczenie postaci choroby.

**Rituksymab** jest chimeryzowanym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się wybiórczo z błonowym antygenem CD20, stwierdzanym na powierzchni limfocytów B. Związanie cząstki CD20 przez Ig powoduje lizę komórki w mechanizmie zależnym od układu dopełniacza oraz cytotoksyczności zależnej od przeciwciała. Znalazł swoje zastosowanie w leczeniu samoistnej kriglobulinemii.

### Leczenie niektórych chorób z grupy zapalenia naczyń

Nieco bardziej szczegółowego omówienia wymaga przegląd nowoczesnego postępowania terapeutycznego w niektórych częściej występujących chorobach z kręgu zapalenia naczyń.

#### Samoistna kriglobulinemia

W 5% przypadków mieszanej kriglobulinemii (KG) stwierdza się współistniejące zakażenie wirusem HBV, natomiast wirus HCV aż u 86% chorych (9). Znalaziono wiele dowodów potwierdzających znaczącą rolę zakażenia wirusem hepatitis C w przewlekłej stymulacji układu immunologicznego i rozwoju KG, dlatego eliminacja wirusa powinna być celem u wszystkich chorych z KG współistniejącą z infekcją HCV (10).

Nowe badania dotyczące etiopatogenezy zakażenia HCV oraz związanego z tym rozwoju KG i chorób limfoproliferacyjnych, zwracają szczególną uwagę na oddziaływanie wirusowego białka E2 i cząstek CD81 na powierzchni limfocytów B i hepatocytów. Wzajemne oddziaływanie tych molekuł związane jest z translokacją t (14,18) w limfocytach B i zwiększoną ekspresją genu Bcl-2. Aktywacja tego genu hamuje apoptozę, co w konsekwencji odpowiadać ma za zwiększoną produkcję przeciwciał w KG, a dodatkowa aktywacja innych onkogenów wiąże się z rozwojem chłoniaków (10).

Zauważono, że stosowanie terapii kombinowanej interferon-alfa/rybawiryna zmniejsza populację limfocytów B noszących translokację t (14,18), zjawiska będącego jednym z czynników rozwoju KG (11). Ingerencja na poziomie reagowania cząstek HCV-E2 i CD81 stać się może w przyszłości jedną z metod leczenia. Czyniono również próby stosowania rituksymabu (MabThera) w KG. W fazie klinicznej są badania nad jego podawaniem w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Rituksymab stosowany u osób z KG wykazywał korzystny wpływ zarówno na stan kliniczny (zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, artralgi), jak i serologiczny (obniżenie poziomu kriglobulin i czynnika reumatoidalnego, wzrost poziomu składowej dopełniacza C4) (12). Obserwowano jednak wtedy podwyższenie poziomu HCV RNA w surowicy (13).

Tabela 2. Definicje ograniczonego i ciężkiego podtypu ZW (16)

#### Podtyp ograniczony ZW (*limited*)

Chory spełnia zmodyfikowane kryteria klasyfikacyjne ACR dla ZW, ale nie są obecne objawy chorobowe, które stanowią zagrożenie życia lub są przejawem znacznego pogorszenia czynności ważnych narządów. W szczególności pod tą definicją należy rozumieć, iż :

- u chorego nie stwierdza się w badaniu moczu wałeczków z krwinek czerwonych
- jeżeli jest obecny krwinkomocz (ale bez wałeczków erytrocytarnych) stężenie kreatyniny w surowicy nie przekracza 1,4 mg/dL, jak i nie ma dowodu na zwiększenie wartości kreatyniny ponad 25% od wartości podstawowej
- zajęcie płuc ma charakter ograniczony, tak że PO<sub>2</sub>>70 mmHg lub saturacja tlenu jest >92% w temperaturze pokojowej. Krwotoki płucne mogą być uważane za należące do podtypu ograniczonego, jeśli nie ma dowodów na progresję choroby. Zależy to jednak od indywidualnej oceny prowadzącego lekarza w każdym wątpliwym przypadku
- nie stwierdza się zmian chorobowych w innych narządach (np. w przewodzie pokarmowym, narządzie wzroku, centralnym układzie nerwowym), które bez natychmiastowego wprowadzenia intensywnego leczenia (tzn. metylprednizolonu w pulsach i CFS w codziennej dawce doustnie) zagrażają utracie czynności tego narządu lub życiu chorego

#### Podtyp ciężki ZW (*severe*)

Każdy chory na ZW, który nie został sklasyfikowany jako podtyp ograniczony, z definicji należy do podtypu ciężkiego.

### Guzkowe zapalenie tętnic (GZT)

Na konferencji w Chapel Hill wyodrębniono z jednostki chorobowej guzkowe zapalenie tętnic (GZT), tzw. klasycznego GZT oraz mikroskopowe zapalenie naczyń (*microscopic polyangiitis*, MPA). Z definicji to ostatnie stanowi zapalenie naczyń przede wszystkim małej średnicy. W obrazie klinicznym MPA dominuje kłębuszkowe zapalenie naczyń i zajęcie kapilarów płucnych z możliwością krwotoków płucnych. Inne objawy obserwowane w MPA są podobne do klasycznego GZT, z tym że GZT rzadziej powoduje neuropatię obwodową w zakresie kończyn dolnych. Natomiast w klasycznym GZT nie obserwuje się zajęcia płuc i kłębuszkowego zapalenia nerek. Różnicująca dla tych dwóch pokrewnych jednostek chorobowych jest obecność nieprawidłowego obrazu angiograficznego (mikrotętniaki i zwężenie naczyń stwierdzone są w klasycznym GZT), obecność przeciwciał pANCA (60% w MPA) i dodatnia reakcja na mieloperoksydazę (90% w MPA), podczas gdy w klasycznym GZT nie wykazuje się tych przeciwciał. Dość charakterystyczne dla klasycznego GZT jest zapalenie naczyń nerek średniego kalibru z nadciśnieniem oraz duża częstość licznych mononeuropatii.

Diagnostyka różnicowa tych schorzeń ma duże znaczenie praktyczne w prognozowaniu choroby i planowaniu czasu terapii. Klasyczne GZT przebiega raczej jednofazowo ze względnie niewielką liczbą nawrotów, stąd też leczenie może być ograniczone do określonego odcinka czasu (np. roku). Natomiast w przebiegu MPA istnieje duże prawdopodobieństwo nawrotów i przez to choroba często wymaga znacznie dłuższego okresu czasu, aby nie dochodziło do zaostrzeń choroby. Chorzy z aktywną postacią choroby powinni być początkowo leczeni dużymi dawkami GS. Jeśli nie obserwuje się znaczącego polepszenia stanu, należy wprowadzić do leczenia CFS. W przypadku wykazania ciężkich zmian narządowych, takich jak *mononeuritis multiplex*, zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, zastoinowej niewydolności krążenia, uszkodzenia nerek czy niedokrwienia w zakresie tętnicy kręzkowej należy od samego początku stosować leczenie kombinowane.

### Guzkowe zapalenie tętnic ze współistniejącym zakażeniem wirusowym typu B

Jednym z kryteriów klinicznych klasycznego GZT jest obecność w surowicy HBsAg lub przeciwciał anti-HBs, które rzadko stwierdza się w MPA. Implikuje to sposób postępowania terapeutycznego. W przypadku współistniejącego zakażenia wirusowego typu B (HBV) najczęściej stosowano widarabinę i interferon-alfa. Godne podkreślenia są częste powikłania obserwowane przy podawaniu leków immunosupresyjnych u chorych na GZT ze współistniejącym HBV. Ten rodzaj leczenia powoduje bowiem zaburzenia w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusowe i pogarsza przebieg choroby. Wykazano bowiem, iż długotrwała terapia GS ma negatywny wpływ na przeżycie u chorych na GZT ze współistniejącym schorzeniem wątroby na tle HBV. Podobnie niekorzystne jest nagłe przerwanie leczenia immunosupresyjnego, co zmienia odporność komórkową i może wywołać piorunujące zapalenie wątroby.

W jednym badaniu kontrolowanym nie wykazano, aby wymiana osocza dawała wyraźne korzyści w leczeniu GZT, stąd nie zaleca się jego rutynowego stosowania na początku terapii, choć w przypadkach GZT ze współistniejącym HBV taki rodzaj terapii jest nadal preferowany.

Retrospektywna analiza 66 chorych na GZT ze współistniejącym HBV wykazała, że mniejsza umieralność w okresie średnio 50±46 miesięcy była związana z podawaniem widarabiny, wymiany osocza i krótkim początkowym cyklem steroidterapii, niż gdy stosowano GS, CFS oraz wymianę osocza (18% vs 46%) (14). Obecnie z uwagi na niepożądaną objawy widarabiny, bardziej korzystne jest podawanie interferonu-alfa i/lub lamiwudyny. Bardzo zachęcający wydaje się sposób krótkotrwałego podania prednizonu, a następnie lamiwudyny (100 mg/dzień) przez okres do 6 miesięcy wraz z wymianą osocza (15).

### Ziarniniak Wegenera (ZW)

Ziarniniak Wegenera stanowi martwicze zapalenie naczyń, w szczególności górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Dla właściwego postępowania terapeutycznego istotne jest określenie czy u chorego obecny jest ograniczony (*limited*) czy uogólniony (*severe*) podtyp ZW (tabela 2).

**Postać ograniczona ZW.** W postaci ograniczonej można stosować leczenie GS w kombinacji z metotreksatem (MTX) lub trimetoprimu z sulfametoksazolem (Biseptol 960 mg dwa razy dziennie). Należy jednak wystrzegać się łącznego podawania Biseptolu z MTX, gdyż zwiększa to prawdopodobieństwo zmian we krwi obwodowej. Zwykle rozpoczynamy podawanie MTX od dawki 0,25 mg/kg wagi ciała/tydzień (przy maksymalnej dawce 15 mg/tydzień). Należy stopniowo zwiększać MTX co tydzień o 2,5 mg do maksymalnej dawki 25 mg/tydzień pod kontrolą morfologii i enzymów wątrobowych. Leczenie MTX powinno trwać do uzyskania całkowitej remisji, a następnie jeszcze przez okres roku. W dalszym okresie dawkowanie leku można zmniejszać o 2,5 mg/tydzień co miesiąc. Jednocześnie konieczna jest substytucja kwasem foliowym oraz monitorowanie stężenia kreatyniny. Przy łagodnej niewydolności nerek wymienione dawki MTX powinny być zredukowane, a jeśli stężenie kreatyniny jest większe niż 2,0-2,5 mg% należy rozważyć zaprzestanie jego podawania.

Inną opcją terapeutyczną w ograniczonym podtypie ZW jest leczenie kombinowane GS i Biseptolu. Z dotychczas poczynionych obserwacji wynika, iż jest on mniej skuteczny niż MTX pod względem częstości nawrotów, natomiast może być użyteczny, gdy w podtrzymaniu aktywności ZW odgrywa istotną rolę współistniejące zakażenie, w tym zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis carinii*. Ma to również znaczenie w podtypie ciężkim przy jednoczesnym podawaniu GS i CFS, gdy niekiedy zaleca się, aby dla zapobieżenia infekcji *Pneumocystis carinii* podawać Biseptol trzy razy w tygodniu.

**Postać ciężka ZW.** W ciężkiej postaci choroby standardowym leczeniem jest jednocześnie podawanie GS (zwykle 1 mg/kg/dzień prednizonu) oraz CFS (2 mg/kg/dzień) ze zmniejszaniem dawki prednizonu do schematu jego podawania co drugi dzień przez łącznie 6 miesięcy oraz utrzymywania w leczeniu CFS przez okres 12 miesięcy po uzyskaniu całkowitej remisji. Przy takim sposobie leczenia u 91% z grupy 158 chorych obserwowano kliniczną poprawę, a 75% osiągało całkowitą remisję. U połowy chorych remisja utrzymywała się przez okres dłuższy niż 5 lat. Nierozstrzygnięta nadal jest kwestia optymalnego wyboru między doustnym, codziennym podawaniem CFS a leczeniem dożylnym w postaci pulsów. Z jednej strony w otwartych badaniach na niewielkiej liczbie chorych mniejsza częstość nawrotów była obserwowana u osób pobierających ten lek w formie doustnej. Są to jednak wyniki, które wymagałyby potwierdzenia na większej grupie pacjentów. Natomiast powikłania infekcyjne częściej obserwuje się podczas doustnego podawania CFS.

Odrębnym problemem jest długość podawania CFS po uzyskaniu remisji. Niektórzy autorzy zalecają, aby już w okresie 3-6 miesięcy zastąpić CFS metotreksatem. Gdy stężenie kreatyniny przekracza 2 mg/dL, zaleca się zamiast MTX azatioprynę (AZA) w dawce 2 mg/kg wagi ciała przez okres roku. Jeśli obserwuje się zaostrzenie aktywności choroby w postaci ograniczonej, można czasowo zwiększyć dawkę prednizonu lub zastosować większą dawkę MTX lub AZA. Jeśli jest to zaostrzenie ciężkiej postaci ZW, należy rozważyć ponowne włączenie CFS.

Wśród chorych na ZW często obserwuje się różne powikłania mające charakter zmian związanych z samą chorobą i podawanymi lekami. Dlatego próbuje się nowych sposobów leczenia, które by poprawiły dotychczasowe wyniki leczenia i zmniejszyły odległą śmiertelność.

Należy przypomnieć opisywane już poprzednio strategię stosowania mykofenolanu mofetilu, przeciwciał przeciw TNF $\alpha$ , leflunomidu czy dużych dawek dożylnych immunoglobulin. TNF $\alpha$  odgrywa rolę w patogenezie ZW. Podwójnie randomizowane kontrolowane badanie u 180 chorych na ZW leczonych etanerceptem nie przyniosło jednak istotnych różnic pod kątem częstości nawrotów u osób, u których dodatkowo podawano etanercept lub placebo. Wyniki tych ostatnich badań sugerują więc, że etanercept nie odgrywa poważnej roli w terapii ZW. Z kolei podawanie infliksimabu u chorych na ZW wprawdzie wywołało znaczący odsetek remisji choroby w ciągu 6,5 tygodni, to jednak w tej chorobie istotna jest częstość nawrotów i obecność ciężkich zakażeń (8). Biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia w leczeniu infliksimabem należy unikać podawania tego leku jednocześnie z CFS, gdyż zwiększa to ryzyko poważnych infekcji. W trakcie podawania infliksimabu konieczne jest uwzględnienie współwystępowania infekcji i rozważenie profilaktycznego podawania antybiotyku (17).

Przytoczenia wymaga również próba zastosowania dożylnego AZA w dużych dawkach u dwóch chorych z nawracającą postacią ZW, nie poddającą się ani leczeniu konwencjonalnemu, ani z użyciem blokerów TNF $\alpha$ . AZA podawana była we wlewie i.v. 1200 mg (17 mg/kg m.c.) raz w miesiącu. Ponadto stosowana była doustnie (100 mg/24h) w okresie między pulsami. Po ukończeniu cyklu 6 takich pulsów, kontynuowano podawanie AZA w dawce 100-150 mg/24h. Stosując ten schemat leczenia udało się osiągnąć remisję w opornej dotąd postaci choroby (18). Postulowany mechanizm działania AZA odbywa się na poziomie DNA. Zarówno sam lek, jak i jego metabolity odgrywają rolę w apoptozie limfocytów T, pośrednio poprzez oddziaływanie na geny NF- $\kappa$ B i bcl-XL. Obiecujące wydaje się być podawanie rituksymabu, które zostało opisane w pojedynczym przypadku jako skuteczne zarówno w uzyskaniu remisji, jak i zapobieżeniu kolejnemu nawrotowi (19).

Metodą przyszłości są próby tworzenia fuzyjnego białka zawierającego proteinazę 3 (proteazę serynową, przeciwko której skierowane są charakterystyczne dla ZW przeciwciała ANCA) oraz

angiogenną, które poprzez indukcję apoptozy eliminowałyby autoreaktywne limfocyty B.

### Olbryziokomórkowe zapalenie tętnic (OZT)

OZT jest jedną z najczęstszych postaci ZN. U 40-60% pacjentów współistnieje z nią polimyalgia reumatyczna (PM). Konwencjonalna terapia GS, choć skuteczna w wielu przypadkach, wiąże się długim okresem leczenia (trwającym nierzadko 3 lata i więcej) oraz ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych. Najczęściej wymienianym, spośród leków modyfikujących przebieg choroby, preparatem o prawdopodobnej skuteczności w OZT jest metotreksat (MTX). Najczęściej porównywano skojarzenie MTX+GS vs monoterapia GS. Wśród różnych schematów podawania, zwykle stosowano MTX w dawce 10 mg/tydz. Jakkolwiek podkreślano korzystniejszy efekt leczenia skojarzonego, to rola jego nadal pozostaje niejasna i wymaga dalszych badań.

Ostatnie badania nad etiopatologią OZT podkreślają udział IL-1. W próbkach materiału (tętnicy skroniowej) pobranych od chorych, po poprzedniej stymulacji lipopolisacharydami, obserwuje się wzrost poziomu IL-1 oraz zmniejszoną produkcję TNF $\alpha$  (20). Sugeruje to korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu antagonistów receptora IL-1. Istnieją doniesienia o dobrych wynikach leczenia OZT infliksimabem wg schematu podobnego jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Aby jednak potwierdzić rzeczywistą skuteczność, należy przeprowadzić badania na dużej grupie pacjentów.

### Piśmiennictwo:

1. William E., Clair St.: Vasculitis. (w:) Treatment of the Rheumatic Diseases. Second Edition. W.B. Saunders Company, 2001: 323-344.
2. Hunder G.G. i wsp.: Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. Ann. Intern. Med. 1975, 82: 613-618.
3. Bengtsson B.A., Malmvall B.E.: An alternate-day corticosteroid regimen in maintenance therapy of giant cell arteritis. Acta Med. Scand. 1981, 209: 347-350.
4. Langford C.A. i wsp.: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. Arthritis. Rheum. 2004, 2: 278-283.
5. Daina E. i wsp.: Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. Ann. Intern. Med. 1999, 130: 422-426.
6. Wiland P.: The role of intravenous immunoglobulins preparations (IVIG) in therapy of autoimmune diseases. Centr. Eur. J. Immunol. 2003, 1: 1-6.
7. Metzler C. i wsp.: Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. Rheumatol. 2004, 43: 315-320.
8. Booth A. i wsp.: Prospective study of TNF $\alpha$  blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15: 717-721.
9. Ferri C. i wsp.: HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: An update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. Clin. Exp. Rheumatol. 2003, 21 (Suppl. 31): 78-84.
10. Ferri C. i wsp.: Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia. Clin. Exp. Rheumatol. 1991, 9: 621-624.
11. Giannelli F. i wsp.: Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. Blood 2003, 102.
12. Zaja F. i wsp.: Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinaemia. Blood 2003, 101: 3827-3834.
13. Sansonno D. i wsp.: Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinaemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. Blood 2003, 101: 3818-3826.
14. Guillevin L. i wsp.: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A retrospective study of 66 patients. Ann. Med. Interne

1992, 143 (Suppl 1): 63-74.

15. Guillevin L. i wsp.: Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchange to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. Arthritis. Rheum. 2004, 51: 482-7.

16. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's Granulomatosis. Baseline data on Patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. Arthritis. Rheum. 2003, 8: 2299-2309.

17. Keystone E.C.: The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan disease. Ann. Rheum. Dis. 2004, 63 (Suppl II): 79-83.

18. Aries P.M. i wsp.: High-dose intravenous azathioprine pulse treatment in refractory Wegener's granulomatosis. Rheumatol. 2004, 43: 1307-1308.

19. Specks U. i wsp.: Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis. Rheum. 2001, 12: 2836-40.

20. Nuenninghoff D.M., Matteson E.L.: The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis. Clin. Exp. Rheumatol. 2003, 21 (Suppl.32): 29-34.