

Systemový lupus erythematosus – prehľad nových poznatkov v patogenéze, v klinickom obraze a liečbe

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRPC^{1,2}, doc. Ing. Stanislava Blažíčková, PhD.^{3,4}, MUDr. Ivana Stiborová^{3,5}

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

²Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM v Trnave

³Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita, Trnava

⁴Laboratóriá Piešťany s. r. o., Piešťany

⁵Zdravotní ústav, Centrum imunologie a mikrobiologie, Ústí nad Labem, ČR

Systemový lupus erythematosus (SLE) patrí k závažným autoimunitným ochoreniam, charakterizovaným mnohopočetným orgánovým postihnutím (koža, kĺby, obličky, krvné bunky a nervový systém). Vyskytuje sa častejšie u žien ako u mužov v pomere 1 : 10, hlavne v druhej a tretej vekovej dekáde. Napriek tomu, že za posledných 30 rokov sa liečba ochorenia dramaticky zlepšila, je riziko úmrtia vyššie ako v bežnej populácii. Príčina vzniku SLE súvisí s komplexnou poruchou imunitného systému (abnormalita funkcie regulácie a interakcií buniek imunitného systému, lymfocytov T, lymfocytov B, makrofágov a dendritických buniek), ktorá má za následok ukládanie vznikajúcich imunokomplexov a následné poškodenie tkaniva orgánov. Pri vývoji choroby pravdepodobne nastávajú interakcie medzi abnormálnymi imunologickými štruktúrami (hyperaktívne B bunky) a systémami, napr. komplementmi, ktoré potom vyvrcholia postihnutím tkaniva a klinickou manifestáciou. Z klinických príznakov sú pre určenie diagnózy známe revidované kritériá SLE (ARA/ACR), ide o zostavu 11 kritérií (8 klinických a 3 laboratórnych), o diagnóze SLE svedčí prítomnosť 4 z 11 kritérií s citlivosťou a špecifickosťou 96 %. K tradičnej terapii SLE patria nesteroidné antireumatiká, antimalariká, kortikoidy, cyklofosfamid a cyklosporín, ale aj vysoké dávky intravenózných imunoglobulínov. V poslednom čase do terapie vstupuje cieľová liečba, ktorá spočíva v inhibícii plne humánnou monoklonovou protilátkou – belimumabom, ktorá viaže solubilný BlyS a inhibuje jeho spätnú väzbu na TACI, BCMA a BAFF-R. Uvedená liečba predstavuje novú cestu v manažmente tohto závažného ochorenia.

Kľúčové slová: systemový lupus erythematosus, nové poznatky v patogenéze, klinický obraz, kritériá na stanovenie diagnózy, terapeutické prístupy.

Systemic lupus erythematosus – an overview of new knowledge in pathogenesis, clinical picture and treatment

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a serious autoimmune disease characterized by multiple organ involvement (skin, joints, kidneys, blood cells and nervous system). It occurs most often in women then in men in 1:10, especially in the second and third decade of age. Although the therapy of disease has improved dramatically during the past 30 years, the risk of death is higher than in the general population. The cause of SLE is related to a complex disorder of the immune system (abnormality of the regulatory function and interactions of immune cells, T lymphocytes, B lymphocytes, macrophages and dendritic cells), resulting in storing of immune complexes and subsequent tissue damage organs. During developing of the disease probably occur abnormal immunological interactions between structures (hyperactive B cells) and systems, such as complement, which then culminate in affecting of tissue and clinical manifestation. The clinical signs for diagnosis are known those described in the revised criteria for SLE (ARA / ACR), this is a set of 11 criteria (8 clinical and 3 laboratory); for the diagnosis of SLE demonstrate the presence of 4 out of 11 criteria with a sensitivity and specificity of 96%. The traditional treatment of SLE includes NSAIDs, antimalarias, corticosteroids, cyclophosphamide and cyclosporin, as well as high-dose intravenous immunoglobulin. Recently, the target therapy enters into options of treatment, which consists in the inhibition by fully human monoclonal antibody that binds to soluble BlyS and inhibits its feedback on TACI, BCMA and BAFF-R. The above mentioned treatment represents a new way in the management of this serious disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, new insights in pathogenesis, clinical presentation, diagnostic criteria for therapeutic approaches.

Via pract., 2012, 9(2): 48–53

Úvod

Systemový lupus erythematosus (SLE) je **chronické multiorgánové autoimunitné ochorenie**, ktoré je charakterizované tvorbou autoprotilátok proti rôznym štruktúram bunkového jadra. Ochorenie môže mať veľmi rozmanitý klinický priebeh. Môže postihnúť akýkoľvek

orgán, ale najčastejšie postihuje kožu, kĺby, obličky, krvné bunky a nervový systém. Príčina ochorenia nie je dodnes úplne známa.

Údaje o výskyte lupusového ochorenia sa významne líšia v závislosti od etnického pôvodu obyvateľstva a geografickej polohy. Epidemiologické údaje ďalej podstatne ovplyv-

ňuje možnosť stanovenia presnej diagnózy. **Prevalencia** SLE sa odhaduje na **30 – 50** prípadov na **100 000 obyvateľov** (14). Ročná **incidencia** nových prípadov je **1 – 2/100 000 obyvateľov**. Pomer výskytu SLE u mužov a žien je približne 1 : 10, hlavne v 2. a 3. vekovej dekáde. Prežívanie pacientov so SLE sa za posledných

BENLYSTA® (belimumab): Cieľená liečba pre pacientov s vysokým stupňom aktivity SLE

Nekontrolovaná aktivita SLE
zhoršuje záťaž pacienta³

Kontrola aktivity SLE
je kľúčovým cieľom liečby⁴

BENLYSTA® je indikovaná ako prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus (SLE) s pozitívou autoprotilátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitívna anti-ds DNA protilátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe¹

BENLYSTA® 120 mg, 400 mg prášok na infúzný koncentrát.

Skrátená informácia o lieku:

Držiteľ registračného rozhodnutia: Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Spojené kráľovstvo. **Zloženie:** Jedna injekčná liekovka obsahuje 120 mg alebo 400 mg belimumabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 80 mg belimumabu na ml. Belimumab je ľudská, monoklonálna protilátka IgG1λ vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej línii (NSO). **Pomocné látky:** Monohydrát kyseliny citrónovej (E330), citrónan sodný (E331), sacharóza, polysorbát 80. **Lieková forma:** Prášok na infúzný koncentrát. **Farmakoterapeutická skupina:** selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA26. **Terapeutické indikácie:** Benlysta je indikovaná ako prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus (SLE) s pozitívou autoprotilátok a s vysokým stupňom aktivity ochorenia (napr. pozitívna anti-dsDNA protilátok a nízke hladiny komplementu) napriek štandardnej liečbe. **Dávkovanie:** Liečbu Benlystou má začať a viesť kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s diagnostikovaním a liečbou SLE. Infúzie Benlysty má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vyškolený na podávanie infúznej liečby. Podanie Benlysty môže mať za následok závažné alebo život ohrozujúce reakcie z precitlivosti a reakcie na infúziu. U pacientov bolo hlásené objavenie sa príznakov akútnej precitlivosti po niekoľkých hodinách od podania infúzie. Pozorovaný bol aj návrat klinicky významných reakcií po začiatkovej náležitej liečbe príznakov. Preto sa má Benlysta podávať v prostredí, v ktorom sú okamžite k dispozícii prostriedky na zvládnutie takýchto reakcií. Pacienti liečení Benlystou majú byť upozornení na možné riziko vzniku závažnej alebo život ohrozujúcej precitlivosti a na možnosť jej oneskoreného nástupu alebo návratu

príznakov. Písomná informácia pre používateľov sa má pacientovi poskytnúť zakaždým, keď mu je podávaná Benlysta. Pred podaním infúzie Benlysty sa môže podať premedikácia zahŕňajúca antihistaminikum, s antipyretikom alebo bez neho. Odporúčaná dávkovacia schéma je 10 mg/kg Benlysty v 0., 14. a 28. deň a následne v 4-týždňových intervaloch. Stav pacienta sa má priebežne vyhodnocovať. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu kontroly ochorenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Benlystou. **Starší pacienti (> 65 rokov):** nie je potrebná úprava dávky. **Porucha funkcie obličiek:** nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa však kvôli nedostatočným údajom odporúča obozretnosť. **Porucha funkcie pečene:** Pacienti s poruchou funkcie pečene pravdepodobne nebudú potrebovať úpravu dávky. **Deti a dospievajúci:** Bezpečnosť a účinnosť Benlysty u detí (mladších ako 18 rokov) nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Spôsob podávania:** Benlysta sa podáva intravenózne infúziou a pred podaním sa musí rekonštituovať a nariediť. Benlysta sa má podávať infúziou trvajúcou 1 hodinu. Benlysta sa nesmie podávať formou intravenózneho bolusu. Ak u pacienta vznikne reakcia na infúziu, rýchlosť infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Ak u pacienta vznikne potenciálne život ohrozujúca nežiaduca reakcia, podávanie infúzie sa musí ihneď ukončiť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Benlysta nebola sledovaná v nasledujúcich skupinách pacientov a neodporúča sa pri: závažnom aktívnom lupuse s postihnutím centrálného nervového systému; závažnej aktívnej lupusovej nefritíde; HIV; hepatitíde B alebo C v anamnéze alebo v súčasnosti; hypogamaglobulinémii (IgG < 400 mg/dl) alebo deficiencii IgA (IgA < 10 mg/dl); transplantácii životne dôležitého orgánu alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek/kostnej drene alebo transplantácii obličiek v anamnéze. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Benlystou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke. Benlysta sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Nie je známe, či sa Benlysta vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po požití systémovo absorbuje. Keďže materské protilátky (IgG) sa

Benlysta®
(belimumab)

prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: hnačka, nauzea; časté: bronchitída, vírusová gastroenteritída, cystitída, faryngitída, nazofaryngitída, leukopénia, reakcie z precitlivosti, depresia, insómnia, migréna, bolesť v končatine, reakcie súvisiace s infúziou, pyrexia; menej časté: anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária, vyrážka. **Balenie:** 1 injekčná liekovka. **Uchovávanie:** Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C) v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke. **Rekonštituovaný roztok:** Po rekonštitúcii pomocou vody na injekciu sa má rekonštituovaný roztok, ak sa nepoužije ihneď, chrániť pred priamym slnečným žiarením a uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C alebo pri izbovej teplote (15 °C - 25 °C). Celkový čas od rekonštitúcie Benlysty po ukončenie infúzie nemá presiahnuť 8 hodín. **Výdaj lieku** je viazaný na lekársky predpis.

Dátum poslednej revízie textu: 03/2012

Pred predpisovaním sa oboznáňte s úplnou informáciou o lieku.

Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie:

GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A
821 04 Bratislava 2, tel.: 02/48 26 11 11, fax: 02/48 26 11 10
www.gsk.sk

Referencie:

1. SPC Benlysta marec 2012
2. Navarra SV et al. *Lancet* 2011; **377**:721-731
3. Stoll T et al. *Rheumatology* 2004; **43**:1039-1044
4. Kalunian K, Merill JT. *Curr Med Res Opin* 2009; **25**:1501-1514

30 rokov dramaticky zlepšilo. V 50. rokoch minulého storočia prežilo 4 roky iba 50 % pacientov a v súčasnosti až 80 % pacientov prežije 20 rokov. Napriek tomu majú pacienti so SLE vyššie riziko úmrtia ako bežná populácia. Ak je pacientovi diagnostikovaný SLE vo veku 20 rokov, riziko, že sa nedožije 35 rokov, je až 1 : 6 (18). Riziko predčasného úmrtia zostáva stále vysoké oproti bežnej populácii. Na zvýšenej mortalite pri SLE sa podieľajú kardiovaskulárne choroby, nádory, infekcie a postihnutie obličiek (4).

Etiopatogenéza SLE

Podobne ako pri iných autoimunitných ochoreniach aj pri SLE je zatiaľ etiológia predmetom rôznych hypotéz. V skutočnosti pri SLE ide o komplexnejšiu poruchu imunitného systému. Abnormality funkcií, regulácie a interakcií buniek imunitného systému (lymfocytov T, lymfocytov B, makrofágov, dendritických buniek) vedú k ukladaniu vznikajúcich imunokomplexov a následnému poškodeniu tkanív a orgánov. Ako najpravdepodobnejšia sa javí hypotéza o poruchách apoptózy, v dôsledku ktorej dochádza k odkrytiu a štrukturálnym zmenám bunkových organel, ktoré za normálnych podmienok nie sú v kontakte s imunitným systémom. V prípade SLE ide predovšetkým o štruktúru bunkového jadra, z ktorých sú najvýznamnejšie zložky chromatinu a ich komplexy. Bolo dokázané, že autoprotiilátky tvoriace sa proti týmto apoptotickým produktom sú významné ako z patogenetického hľadiska, tak i pre diagnostiku ochorenia. Ide najmä o protiilátky proti dvojláčkovej DNA (dsDNA) a protiilátky proti nukleozómom. Pri vývoji choroby pravdepodobne nastávajú interakcie medzi abnormálnymi imunologickými štruktúrami (napr. hyperaktívnymi B-bunkami) a systémami (napr. komplementom), ktoré potom vyvrcholia postihnutím tkaniva a klinickou manifestáciou. Je známe, že v čase aktivácie choroby sú zapojené alebo aj narušené mechanizmy bunkovej imunity. Spoločným znakom je poškodenie cievnej steny od arteriol až po cievy strednej veľkosti vrátane žilového systému. Charakteristickým nálezom v poškodených orgánoch je nález fibrinoidu a hematoxylínových teliesok. Býva prítomná aj lymfoidná hyperplázia a infiltrácia. Medzi novozistené cievne zmeny patrí nezápalová vaskulopatia postihujúca tepny a žily, ktorá je vyvolaná pôsobením antifosfolipidových protiilátok.

O tom, že SLE je ochorenie výrazne podmienené geneticky, svedčí aj štúdia, skúmajúca aktivácie génov, ktorých expresiu ovplyvňujú interferóny. Tento tzv. interferónový podpis

môže byť využitý ako marker ťažkej formy SLE (6).

Štúdie expresných profilov génov interferónového podpisu ukázali, že pre osoby so SLE je charakteristická zvýšená regulácia IFN I génov, čoho dôsledkom je vyššia produkcia IFN I. U pacientov so SLE boli opísané tiež genové polymorfizmy zodpovedné za vyššiu produkciu IFN I. Expresia týchto genových modifikácií je však podmienená prítomnosťou autoprotiilátok špecifických pre SLE. Na základe toho bol navrhnutý model „gén + autoprotiilátka = vysoké IFN I“ (15).

U pacientov s inkompletným SLE (spĺňajú menej ako 4 body z diagnostických kritérií ACR) môže byť interferónový podpis prediktívnym markerom ďalšieho priebehu ochorenia. Ak bola porovnávaná produkcia autoprotiilátok s expresnými profilmi génov interferónového podpisu u pacientov s inkompletným SLE, bola nájdená i významná korelácia vysokého stupňa expresie týchto génov s panelom autoprotiilátok v triede IgG (predovšetkým protiilátky proti dsDNA, RNP, SS-A a SS-B). Nizky stupeň ich expresie bol dokázaný u pacientov s prevažujúcou produkciou autoprotiilátok v triede IgM (13). Asi polovica pacientov s ťažkým priebehom SLE vykazovala v porovnaní so skupinou zdravých osôb dysreguláciu v expresii génov interferónovej cesty (2).

Garcia-Romo a spol. (7) opísali nové spojenie medzi autoprotiilátkami rozpoznávacími nukleové kyseliny a produkciou IFN I u SLE. Zvýšená produkcia a dostupnosť IFN I, najmä interferónu alfa a s nimi asociované odchýlky v homeostáze dendritických buniek súvisia s patogenézou lupusu. Autori zistili, že zrelé neutrofile pacientov so SLE sú *in vivo* aktivované interferónom typu I a odumierajú, ak sú v kontakte s protiilátkami proti ribonukleoproteínom. Dôsledkom ich rozpadu je vypustenie tzv. neutrofilných extracelulárnych pascí (*Neutrophil Extracellular Traps* – NETs). Tieto komplexy sú produkované aktivovanými neutrofilmi, ktoré podobne ako v prípade sepsy tvoria NETs a spúšťajú aktiváciu nezrelých plazmatických dendritických buniek pomocou Toll-like receptoru 9 (TLR9). U týchto pacientov boli dokázané protiilátky proti vlastnej DNA i proti mikrobiálnym peptidom prítomným v NETs. Je možné predpokladať, že tieto komplexy môžu tiež slúžiť ako autoantigény aktivujúce B lymfocyty. Cirkulujúce neutrofile pacientov so SLE uvoľňujú viac NETs v porovnaní so zdravou kontrolou. U niektorých SLE pacientov je degradácia NETs narušená inhibíciou enzýmu Dnase I a protiilátkami proti NETs (12).

Tabuľka 1. Revidované kritériá SLE ARA/ACR

1. **Motýľovitý erytém**
2. **Diskoidný erytém**
3. **Fotosenzitivita**
4. **Orálne ulcerácie**
5. **Artritída** (neerozívna)
6. **Serozitída:** pleuritída a/alebo perikarditída
7. **Renálne postihnutie:**
 - a) perzistujúca proteinúria > 0,5 g/24 hod.
 - b) granulované a/alebo zmiešané valce v sedimente
8. **Neurologické poruchy:**
 - a) záchvaty kŕčov alebo
 - b) psychóza (ak sa vylúčili iné možné príčiny)
9. **Hematologické poruchy:**
 - a) hemolytická anémia alebo
 - b) leukopénia < 4 x 10⁹/l
zistená dva – alebo viackrát, alebo
 - c) lymfopénia < 1,5 x 10⁹/l
zistená dva – alebo viackrát, alebo
 - d) trombocytopénia < 100 x 10⁹/l,
ak nie je z inej príčiny
10. **Imunologické nálezy:**
 - a) zvýšené hodnoty protiilátok proti natívnej DNA, alebo
 - b) nález autoprotiilátok anti-Sm, alebo
 - c) pozitívny nález antifosfolipidových protiilátok založený na:
 - abnormálnej hladine antikardiolipínových protiilátok IgG alebo IgM,
 - pozitívite testu na lupusový antikoagulant zistenej štandardnou metódou
 - falošnej pozitívite sérotestu na syfilis počas aspoň 6 mesiacov a potvrdenej *Treponema pallidum* imobilizačným testom alebo fluorescenčným treponémovým absorpčným testom
11. **Antinukleárne protiilátky vo vyššom titri** (nie indukované liekmi)

Pre dg SLE svedčí prítomnosť 4 z 11 kritérií s citlivosťou a špecifickosťou 96 %.

Otázkou zostáva, či je NETóza markerom alebo prediktorom orgánových porúch u pacientov so SLE alebo či je ako pri iných autoimunitných ochoreniach faktorom asociovaným s produkciou autoprotiilátok, interferónovým podpisom a z toho vyplývajúceho poškodenia tkanív (5).

Klinický obraz a diagnostika

Z klinických príznakov sú pre určenie diagnózy SLE **najvýznamnejšie artralgie a artritída, zvýšené teploty, kožné príznaky, nefritída, leukopénia, vysoká sedimentácia a dôkaz protiilátok proti intracytoplazmatickým antigénom** (tabuľka 1) (8). Pri SLE je časté mnohonásobné postihnutie vnútorných orgánov. Podľa prevažujúcich klinických symptómov sa rozlišuje niekoľko základných **subtypov ochorenia:**

1. SLE s prevahou kožných príznakov (subakútne kožné LE),
2. SLE bez postihnutia viscerálnych orgánov,
3. SLE s postihnutím životne dôležitých orgánov (obličky, CNS),
4. SLE osôb staršieho veku,

5. SLE s antifosfolipidovým syndrómom,
6. SLE indukovaný liekmi,
7. SLE s poruchou akválnej mikrocirkulácie,
8. SLE s inými systémovými chorobami spojivového tkaniva (prekrytý syndróm),
9. SLE s vrodeným deficitom komplementu.

Antifosfolipidový syndróm (APLS) sa spája s prejavmi oklúzie vén a artérií a postihnutím endokardu. Prejavuje sa opakovanými trombozami, tromboembolickými komplikáciami, spontánnymi potratmi a trombocytopeniou s prítomnosťou antifosfolipidových protilátok (APLA) v sére chorých. Cievne zmeny sa môžu manifestovať vo viacerých orgánoch (srdce, CNS, koža a iné). APLA sa najčastejšie diagnostikujú vyšetrením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času ako tzv. „lupusové antikoagulanty“ (LA) alebo metódou ELISA ako antikardiolipínové protilátky v triede IgG a IgM. Okrem toho sa zisťuje aj nešpecifická pozitivita BWR. V mechanizmoch sa predpokladá účinok APLA na endotelové bunky, trombocyty, prirodzené antikoagulanty, ako aj na fibrinolýzu vrátane inhibítora aktivácie plazminogénu. APLS sa veľmi často vyskytuje pri SLE a iných SCHS, malignitách, pri užívaní niektorých liekov, orálnych kontraceptív, pri polycytémii, Crohnovej chorobe, ale môže byť aj primárny.

Liečba SLE

U pacientov s ťažkými formami SLE sú vyhladky na predĺženie života lepšie zásluhou včasnej imunosupresívnej a imunomodulačnej liečby (glukokortikoidy, cyklofosamid, cyklosporín). Týka sa to najmä najväčšieho prejavu pri SLE – lupusovej nefritídy, ktorá je najčastejšou príčinou smrti. Prognózu ohrozujú komplikácie. Patrí k nim stafylokoková sepsa s prípadnou plesňovou infekciou a tuberkulóza, pretože pacienti sú nositeľmi sekundárneho imunodeficitu (vyvolaného chorobou a imunosupresívnou liečbou), a preto sú vnímaví na oportúnne sekundárne infekcie.

Vzhľadom na veľkú klinickú rozmanitosť, ktorá vychádza zo širokého spektra abnormalít, sa terapia SLE riadi aktivitou choroby a typom orgánového postihnutia. K tradičnej terapii SLE patria antimalariká, kortikoidy, cyklofosamid a cyklosporín A; pri ťažkých formách nachádzajú uplatnenie okrem azatioprínu i vysoké dávky imunoglobulínov. U pacientov s miernou formou choroby nie je imunosupresia nevyhnutná.

Nesteroidné antireumatiká (NSA) zvyčajne stačia na potlačenie epizodickej artritídy, artralgií a subfebrilit, i keď nie sú tak účinné ako glukokortikoidy. Pri ťažších formách SLE nie sú

NSA dostatočne účinné. Pri SLE sa pozoroval vyšší výskyt hepatotoxickosti a nefrotoxickosti po NSA ako pri iných reumatických chorobách. Po NSA sa ojedinele opísali prípady aseptické meningitídy. NSA sa opatrne indikujú u pacientov s aktívnou nefritídou a obličkovým zlyhávaním.

Hydroxychlorochíny v dávke 200 – 400 mg denne môžu účinne ovplyvniť lupusový erytém, fotosenzitivitu, artralgie, artritídy, vypadávanie vlasov a celkovú slabosť, ktoré súvisia so SLE. Priaznivo pôsobia i pri liečbe diskoidného a subakútneho kožného lupus erythematosus. Stav kožných lézií sa po hydroxychlorochínoch môže zlepšiť už v priebehu niekoľkých dní, no kľbové symptómy sa zmiernia až po 6 – 10 týždňoch. Tieto prípravky nie sú účinné pri teplotách, poruchách hemopoézy a postihnutí životne dôležitých orgánov.

Indikáciou na celkové podávanie **glukokortikoidov** je vysoká zápalová aktivita (teploty, humorálna aktivita, autoprotilátková aktivita), prejavy SLE ohrozujúce život, ako je glomerulonefritída, postihnutie CNS, vaskulitída, trombocytopenia a hemolytická anémia. Prolongovaná liečba glukokortikoidmi prispieva k ateroskleróze nepriamo – zvýšením počtu rizikových faktorov (hypertenzia, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, DM, obezita, homocysteinémia) alebo priamo poškodením cievnej steny. V Hopkinsovej kohorte mali pacienti so SLE 3 – 4 bežné rizikové faktory aterosklerózy. Hypertenzia sa vyskytovala hlavne u pacientov s postihnutím obličiek, hyperlipidémia u pacientov s aktívnym SLE, u pacientov s protilátkami proti kardiolipínu – nízke hladiny HDL, apoproteínu A1 a vysoké hladiny VLDL; u pacientov liečených glukokortikoidmi – vysoké hladiny TG, cholesterolu a LDL. Novšie sledovania potvrdzujú, že podávanie antimalarik má antitrombotický účinok a tiež význam v prevencii vývoja aterosklerózy (včasnej aj neskorej) (20). **Intravenózna pulzná liečba** metylprednizolónom sa pri SLE používa v situáciách ohrozujúcich život, ako je rýchlo postupujúce obličkové zlyhávanie, akútne prejavy postihnutia CNS a závažná trombocytopenia. Intravenózne infúzie 500 mg metylprednizolónu v 0,9 % fyziologickom roztoku alebo 5 % roztoku dextrózy sa podávajú viac ako 30 min. každých 12 hod. celkovo 3 až 5 dní alebo v jednej dávke 1 000 mg raz za 24 hod. – celkovo tri infúzie. U pacientov s hypertenziou možno podať metylprednizolón v roztoku 5 % glukózy s malou dávkou inzulínu (8 j.). Pacienti, ktorých stav sa pri tejto dávke nezlepšuje, pravdepodobne na kortikosteroidy nereagujú, a teda treba zvážiť iné

liečebné postupy. Po skončení pulznej liečby sa prechádza na perorálne podávanie prednizónu v dávke 20 – 60 mg denne podľa aktuálneho stavu. Keď to klinický nález umožní, možno dávku prednizónu postupne znižovať. Pri väčšine takýchto chorobných stavov treba glukokortikoidy kombinovať s cytostatikami.

Imunosupresívne prípravky sa používajú predovšetkým u pacientov s postihnutím viscerálnych orgánov, ktorí nereagujú na glukokortikoidovú liečbu, netolerujú ju, vyžadujú vysoké udržiavacie dávky glukokortikoidov, alebo ak sa pri tejto terapii opakovane reaktivuje choroba. Tieto liečivá predpisuje reumatológ. Dávka sa má určovať individuálne, aby sa predišlo toxickým prejavom, najmä útlmu krvotvorby. Krvný obraz sa má vyšetrovať pri zavádzaní liečby alebo po zvýšení jej dávky každých 10 – 14 dní, ak pacient užíva stabilizovanú dávku, raz mesačne. Dávka sa zvyčajne upravuje tak, aby počet bielych krviniek neklesol pod 3 500/mm³, z toho aspoň tisíc neutrofilov. Po dosiahnutí supresie choroby sa ďalej podáva najnižšia možná účinná dávka prípravku. Objektívne dôkazy zlepšenia stavu sa môžu objaviť po 2 – 12 týždňoch liečby. Treba zvážiť potenciálny krátkodobý účinok imunosupresíva a riziko možného výskytu malignít (lymfóm, leukémia) pri jeho dlhodobom podávaní. Je možné, že na zvládnutie aktivity choroby bude potrebná dlhodobá alebo intermitentne podávaná imunosupresia.

Azatioprin. Na začiatku sa podáva v množstve približne 1,5 mg/kg/deň p. o., a to buď v jednej dennej dávke alebo rozdelenom do dvoch dávok. V 8- až 12-týždňových intervaloch pri dobrej tolerancii sa môže dávka zvýšiť na maximum 2,5 mg/kg/deň, ak sa nevyskytne útlm krvotvorby alebo zvýšenie aktivity AST, ALT a GMT. Ak sa azatioprin podáva súčasne s alopurinolom, ktorý blokuje jeho metabolické štiepenie, redukuje sa dávka azatioprínu o 60 – 75 %.

Cyklofosamid. Na začiatku sa podáva v dennej dávke 1,0 – 1,5 mg/kg p. o. ráno. Pri dobrej tolerancii možno dávku zvýšiť na maximum 2,5 mg/kg/deň. Pacientov treba poučiť, aby liek zapíjali veľkým množstvom tekutín, často vyprázdňovali močový mechúr, osobitne pred spaním, aby sa znížilo riziko hemoragickej cystitídy. Pri aktívnej lupusovej nefritíde sa niekedy uprednostňuje i. v. pulzná liečba cyklofosamidom (0,5 – 1,0 g/m²) v mesačných intervaloch. Pulznou terapiou cyklofosamidom sa môžu dosiahnuť lepšie výsledky ako pri podávaní glukokortikoidov. Krvný obraz by sa mal kontrolovať po každých 10 – 14 dňoch, aby sa zistil stupeň supresie hemopoézy. Pri tejto liečbe

by nemal celkový počet bielych krviniek klesnúť pod 3 500/mm³ s aspoň 1 000 neutrofilmi. Dávka pre následnú pulznú alebo perorálnu liečbu by sa mala riadiť týmito hodnotami. Nevýhodou pulznej liečby cyklofosfamidom je častý výskyt infekčných komplikácií a zvýšený výskyt malígnych ochorení.

Cyklosporín A. Podáva sa v prípadoch SLE s postihnutím obličiek alebo iných životne dôležitých orgánov:

- pri rezistencii na iné imunosupresíva,
- pri výskyte nežiaducich účinkov po iných imunosupresívach,
- pri pretrvávajúcej anémii, leukopénii a trombocytopénii pri základnej chorobe za súčasného podávania glukokortikoidov.

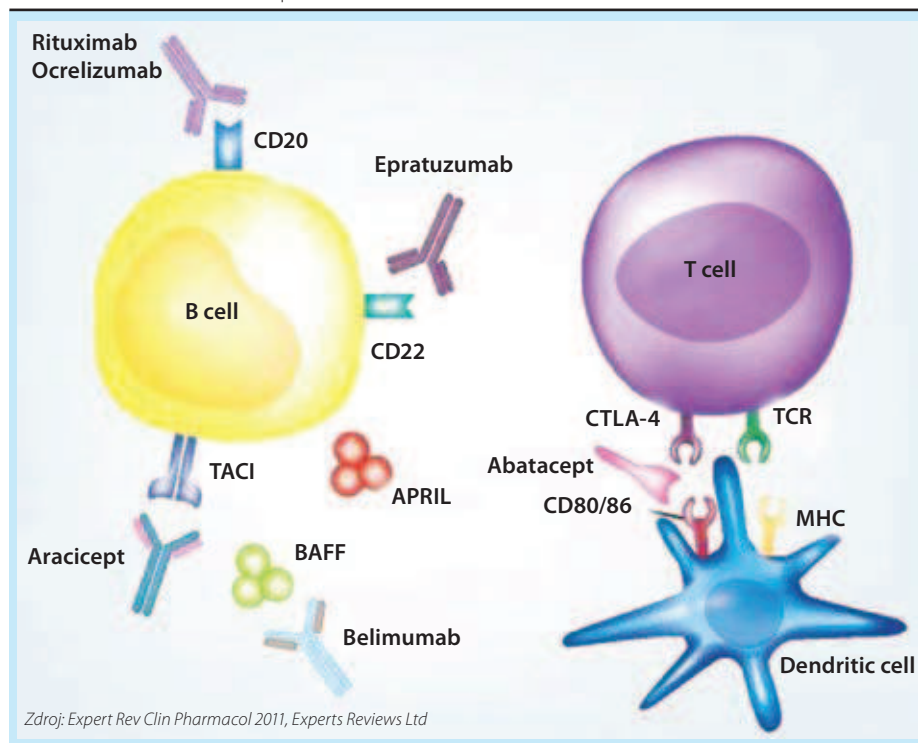
Dávkovanie, monitorovanie liečby a nežiaduce účinky cyklosporínu A sú rovnaké ako pri RA.

Liečba vysokými dávkami intravenózne podávaných imunoglobulínov (IVIg) je liečbou voľby pri SLE s lupusovou nefritídou rezistentnou proti imunosupresívnej liečbe, pri SLE s antifosfolipidovým syndrómom a opakovanými potratmi (túto terapiu možno podávať i počas tehotnosti), pri SLE s trombocytopenickou purpurou a pri vážnych infekčných komplikáciách pri SLE a iných systémových chorobách spojivového tkaniva. Podáva sa 400 mg imunoglobulínu/kg hmotnosti/deň päť dní za sebou.

Najnovšie možnosti a perspektívy farmakoterapie SLE

Intenzívny výskum patogenézy SLE objavil v posledných rokoch ďalšie možné ciele pre terapeutický zásah (obrázok 1). Pre SLE je charakteristická nielen polyklonová hyperaktivita lymfocytov B, ale aj výrazná porucha ich homeostázy (obrázok 2). Ukázalo sa, že B lymfocyty nie sú len pasívnymi producentmi protilátok, majú centrálnu úlohu v autoimunitných procesoch cestou nekonvenčných mechanizmov zahrňujúcich prezentáciu antigénu a moduláciu ostatných imunokompetentných buniek. Preto sa B lymfocyty stali terčom záujmu pri hľadaní nových terapeutických možností. **Cielená terapia na ovplyvnenie lymfocytov B** (tabuľka 2) je zameraná na depléciu lymfocytov B blokádou receptorov na lymfocytoch B, inhibíciou kostimulačných receptorov, inhibíciou produkcie cytokínov ovplyvňujúcich B lymfocyty a na elimináciu autoreaktívnych lymfocytov B (obrázok 1) (19). Pacienti so SLE majú v periférnej krvi znížený počet B lymfocytov, ale ich abnormálny fenotyp poukazuje na výraznú aktiváciu týchto buniek. Zistilo sa, že je výrazne

Obrázok 1. Potenciálne terapeutické ciele



Obrázok 2. Mechanizmus poškodenia tkanív prostredníctvom tvorby protilátok



Tabuľka 2. Nové liečebné prostriedky pri systémovom lupus erythematosus testované v klinických skúškach

Molekula	Mechanizmus účinku
A-623	inhibícia B lymfocytov (blokuje BlyS-APRIL)
Abatacept (CTLA4-Ig)	blokáda kostimulácie B lymfocytov (blokuje interakciu CD28/B7)
AMG 577	blokáda kostimulácie B lymfocytov (inhibuje ICOS)
AMG 811	blokuje aktivitu IFN- γ (anti-IFN- γ mAb)
Atacicept	inhibícia B lymfocytov (blokuje BlyS-APRIL)
Epratuzumab	inhibícia B lymfocytov (anti-CD22 mAb)
Glutathione	antioxidant (N-acetylcysteine)
Laquinomod	imunomodulátor (syntetický tolerogen)
Lupuzor	imunomodulátor (syntetický tolerogen)
NNC 0152	blokuje aktivitu IFN- α (anti-IFN- α mAb)
Rapamycin	inhibícia mTOR
Rontalizumab	blokuje aktivitu IFN- α (anti-IFN- α mAb)
Vitamín D	imunomodulátor

Vysvetl.: APRIL – A proliferation-inducing ligand; BlyS – B-lymphocyte-stimulator protein; ICOS – Inducible costimulator; mAb – Monoclonal antibody.

znižený počet najmä naivných B lymfocytov (CD27-bunky), kým počet pamäťových buniek je zvýšený (CD27⁺ bunky B) (17). Polyklonová hyperaktivita B lymfocytov má v patogenéze SLE významnú úlohu. Nielen samotné B lymfocyty, ale aj faktory ovplyvňujúce prežívanie B lymfocytov sú predmetom záujmu. Medzi ne patrí najmä interakcia BlyS a BAFF-R, ktorá je rozhodujúca pre prežívanie buniek B. V prípade poruchy by autoreaktívne alebo polyreaktívne B lymfocyty mohli mať zvýšené prežívanie, dochádzalo by k poruche ich odstránenia apoptózou. Primárnym zdrojom sekrécie BlyS sú dendritické bunky, ktoré sa často nachádzajú v sliznici a koži (9). Pretože SLE sa prejavuje kožnými a sliznicovými zmenami, je oprávnené predpokladať, že hyperaktivita dendritických buniek sa môže podieľať i na zvýšení sérovej koncentrácie BlyS u pacientov so SLE. Preparátom, ktorý selektívne inhibuje biologickú aktivitu solubilného BlySu, a tak vedie autoreaktívne B lymfocyty k apoptóze, je monoklonová protilátka anti-BAFF/ LyS (belimumab) (3).

Belimumab je plne humánna monoklonová protilátka (IgG1), ktorá viaže solubilný BlyS, a tak inhibuje jeho väzbu na TACI, BCMA a BAFF-R. Polčas rozpadu je 11 – 14 dní. Posledné výsledky štúdie multicentrickej, randomizovanej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdie z 90 centier v 13 krajinách v Ázii, Latinskej Amerike a východnej Európe ukázali dobrú účinnosť, bezpečnosť a tolerabilitu belimumabu v kombinácii so štandardnou liečbou u pacientov so séropozitívnym SLE (15). Liečba belimumabom bola spojená aj s kortikoidšetriacim účinkom a redukovala použitie steroidov o viac ako 50 %. Súčasne redukovala závažné relapsy a výrazne normalizovala koncentrácie C3, C4 a anti-dsDNA protilátok. Výskyt nežiaducich účinkov v 52. týždni terapie bol porovnateľný s placebo skupinou. Výsledky tejto štúdie dokázali

bezpečný profil a účinnosť belimumabu v kontrole SLE v širokom rozsahu pacientov. Inhibícia solubilného BlySu belimumabom predstavuje novú cestu v manažmente tohto závažného autoimunitného ochorenia.

Záver

Cieľom všetkých nových preparátov biologickej liečby (10) je:

- nájsť správnu liečbu na ochorenie na dosiahnutie predĺženia obdobia, kedy dôjde k orgánovému poškodeniu;
- upraviť primeranú úroveň liečby s cieľom kontroly alebo zastavenia aktivity zápalového ochorenia a minimalizovania vedľajších účinkov a rizika infekcie;
- predchádzať ďalšiemu orgánovému poškodeniu;
- upraviť denný výkon pacienta a jeho kvalitu života.

Literatúra

1. Arbuclle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1526–1533.
2. Baechler EC et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. In *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100(5): 2610–2615.
3. Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3253–65.
4. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550–7.
5. Bosch X. Systemic Lupus Erythematosus and the Neutrophil. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(8): 758–760.
6. Buc M, Rovenský J. Systémový lupus erythematosus – súčasný pohľad na genetickú determináciu, imunopatogénu a liečbu. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2009; 58(1): 3–14.
7. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011; 3(73): 7320.

8. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40(9): 1725.
9. Jego G, Pascual V, Palucka AK et al. Dendritic cells control B growth and differentiation. *Curr Dir Autoimmun* 2005; roč. 8.
10. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1501–14
11. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody Determination in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 227–235.
12. Lande R et al. 2011. Neutrophils Activate Plasmacytoid Dendritic Cells by Releasing Self-DNA-Peptide Complexes in Systemic Lupus Erythematosus. *Science of Translational Medicine* 2011; 3(73): 7319.
13. Li Q-Z et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 159(3): 281–291.
14. Lukáč J, Rovenský J, Lukáčová O, Kozáková D. Systémový lupus erythematosus. *Vnitř Lék* 2006; 52: 7–82.
15. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–31.
16. Niewold TB. Interferon Alfa as a Primary Pathogenic Factor in Human Lupus. *Journal of Interferon and cytokine Research* 2011; 31(12): 887–892.
17. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165(10): 597–599.
18. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 9929–39.
19. Rovenský J, Blažičková S. Nová cieľová terapia proti B-bunkovému stimulátoru pri systémovom lupus erythematosus. *Rheumatologia* 2010; 2: 59–62.
20. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–218.
21. Wandinger K-P, Stangel M, Witte T et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric SLE and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 1198–1200.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

Návodný ústav reumatických chorôb
Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany
rovensky.jozef@nurch.sk



František Perlík

ZÁKLADY FARMAKOLOGIE

Druhé, prepracované a doplnené vydání

Farmakologický výzkum a vývoj přináší nová léčiva, která působí na širší spektrum terapeutických cílů. Rozšiřují se tím léčebné možnosti, ale zároveň se znesnadňuje orientace ve velkém množství léčiv, jejich farmakologickém působení, nežádoucích účincích a interakcích. První část knihy shrnuje základy klinické farmakologie, použitelné v běžné terapeutické praxi. Text speciální části je pak zaměřen na skupinovou charakteristiku vybraných léčiv, cílelou na možnost farmakoterapeutického využití.

Druhé vydání oblíbené učebnice si klade za cíl usnadnit studentům i lékařům v praxi opakování farmakologie na nezbytné úrovni a vzbudit o tuto problematiku zájem.

Galén, 2011, 182 s. – Druhé, prepracované a doplnené vydání



Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, fax: 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz