



Crna Gora
Ministarstvo zdravlja

*Nacionalna komisija za kvalitet i
bezbjednost zdravstvene zaštite*



*Interna klinika
Odjeljenje za reumatologiju*

TERAPIJSKI PROTOKOL ZA LIJEČENJE SYSTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

Podgorica, maj 2019. godine

TERAPIJSKI PROTOKOL ZA LIJEČENJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

U donošenju odluke o liječenju *sistemskog eritemskog lupusa (SEL)*, odnosno o tretmanu manifestacija ove multisistemske bolesti, učestvuju brojni faktori od kojih su najvažniji: težina bolesti (blagi, umjereni ili teški SEL), komorbiditetni status, starosna dob bolesnika, bezbjedonosni profil lijekova koji se koriste u liječenju ove bolesti.

U literaturi se navode brojne preporuke za liječenje SEL, ali se čini najsveobuhvatnijim i najpreciznijim Vodič za liječenje SEL od strane Britanskog društva reumatologa iz 2017.godine:

SEL, kao bolesti, a i samo **pogoršanje SEL**, se prema kliničkim manifestacijama dijele na:

- **Blagu bolest:** slabost, malarni raš, difuzna alopecija, oralne ulceracije, artralgijske, mialgije, trombocitopenija ranga preko 50x10 na 9/L
- **Umjerenu bolest:** febrilnost, lupus-povezani raš koji zahvata do 2 od 9 regija tijela, kutani vaskulitis, alopecija sa inflamacijom poglavine, artritis, pleuritis, perikarditis, hepatitis, trombocitopenija ranga 25-50x10 na 9/L
- **Tešku bolest:** lupus-povezani raš koji zahvata više od 2 od 9 regija tijela, miozitis, ozbiljni pleuritis i/ili perikarditis sa efuzijom, ascites, enteritis, mijelopatija, psihoza, akutna konfuzija, optički neuritis, trombocitopenija ranga manje od 25x10 na 9/L.

Preporuke za liječenje:

BLAGA BOLEST

- **Inicijalni tretman i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**
Kortikosteroidi: topijski ili oralni **Prednizolon** ≤20mg dnevno p.o. 1-2 nedjelje ili i.m.
i
Hidroksihlorokvin (HHQ) ≤6.5mg/kg/dan
i/ili **Metotreksat (MTX)** 7.5-15mg/nedjeljno
i/ili **Nesteroidni antireumatski lijekovi (NSAIL)** nekoliko dana do nedjelja
- **Terapija održavanja i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**
Prednizolon ≤7.5mg/dan
i **HHQ** 200mg/dan
i/ili **MTX** 10mg/dan

UMJERENA BOLEST:

- **Inicijalni tretman i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**
Prednizolon p.o. ≤0.5mg/kg/dan
ili i.v. **Metilprednizolon** ≤250mg tokom 1-3 dana
ili i.m. **Metilprednizolon** 80-120mg
i
Hidroksihlorokvin (HHQ) ≤6.5mg/kg/dan
i
ili **Azatioprin (AZA)** 1.5-2.0 mg/kg/dan
ili **Metotreksat (MTX)** 10-25mg/nedjeljno

ili **Mikofenolat-mofetil (MMF)** 2-3gr/dan
 ili **Ciklosporin** ≤ 2.0 mg/kg/dan

- **Terapija održavanja i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**

Prednizolon ≤ 7.5 mg/dan
 i
Hidroksihlorokvin (HHQ) 200mg/dan
 i
 ili **Azatioprin (AZA)** 50-100mg/dan
 ili **Metotreksat (MTX)** 10mg/nedjeljno
 ili **Mikofenolat-mofetil (MMF)** 1gr/dan
 ili **Ciklosporin** 50-100mg/dan

TEŠKA BOLEST:

- **Inicijalni tretman i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**

Prednizolon p.o. ≤ 0.5 mg/kg/dan
 I/ili i.v. **Metilprednizolon** 500mg tokom 1-3 dana
 ili **Prednizolon** p.o. ≤ 0.75 - 1.0 mg/kg/dan
 i
Hidroksihlorokvin (HHQ) ≤ 6.5 mg/kg/dan
 i
 ili **Azatioprin (AZA)** 2-3 mg/kg/dan
 ili **Mikofenolat-mofetil (MMF)** 2-3gr/dan
 ili **Ciklofosamid (CYP)** i.v.
 ili **Ciklosporin** ≤ 2.5 mg/kg/dan

- **Terapija održavanja i doze lijekova (ukoliko nijesu kontraindikovani):**

Prednizolon ≤ 7.5 mg/dan
 i
Hidroksihlorokvin (HHQ) 200mg/dan
 i
 ili **Mikofenolat-mofetil (MMF)** 1- 1.5 gr/dan
 ili **Azatioprin (AZA)** 50-100mg/dan
 ili **Ciklosporin** 50-100mg/dan.

Važne napomene:

Cilj je smanjenje doze lijekova i isključenje, osim HHQ koji ostaje i u stabilnoj remisiji bolesti.
 Sve vrijeme je potrebno koristiti najmanju efikasnu dozu Prednizolona ili nekog drugog kortikosteroida.

Lupusni nefritis (LN)

Oštećenje bubrežne funkcije u okviru SEL, odnosno lupusni nefritis (LN) predstavlja jednu od najozbiljnijih manifestacija bolesti i odlika je teškog oblika bolesti SEL. Takođe, veliki je nosilac i morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa SEL.

EULAR (Evropska liga za borbu protiv reumatizma)/ERA (Evropska renalna asocijacija) – EDTA (Evropska asocijacija dijalize i transplantacije) su 2012 godine objavile preporuke za liječenje lupusnog nefritisa (LN):

INICIJALNI (INDUKCIONI) TRETMAN

- *Patohistološka klasa IIIa ili IIIa/c, IVa ili IVa/c (sa/bez V):*
Mikofenolat – mofetil (**MMF**) 3 g/dan 6 mjeseci sa kortikosteroidima (KS)
ili
Mikofenolatna kiselina (**MPA**) 6 mjeseci sa KS
ili
Mali puls Ciklofosfamida (**CYP**) 3 gr za 3 mjeseca (500mg/2 nedjelje) sa KS
- *Loši prognostički faktori (akutno pogoranje bubrežne funkcije, celularni cilindri u sedimentu urina, fibrinoidna nekroza na biopsiji):*
Veliki puls **CYP** 0.75-1gr/m2 mjesečno 6 mjeseci sa KS
ili
Oralni **CYP** 2-2.5mg/kg/dan 3 mjeseca sa KS

Oba slučaja sa KS:

- ↓ Puls i.v. Metilprednizolona 500-750mg 3 dana (prethodi)
- ↓ p.o. Prednizolon 0.5mg/kg/dan 4 nedjelje
- ↓ p.o. Prednizolon redukcija doze na ≤10mg/dan tokom 4-6 mjeseci

- *Čista klasa V:*
MMF 3gr/dan (ili ekvivalent MPA) 6 mjeseci sa p.o. Prednizolon 0.5mg/kg/dan
- *Primarni non-responderi (ne reaguju na inicijalni tretman):*
Rituximab
Ciklosporin A
Tacrolimus

Napomena inicijalnog tretmana – Azatioprin (AZA) se u inicijalnom/indukcionom tretmanu razmatra:

- LN bez loših prognostičkih faktora
- Kontraindikovani su, nedostupni su ili se ne tolerišu: MMF, MPA ili CYP.

TERAPIJA ODRŽAVANJA: (najmanje 3 godine)

- MMF** 2 gr/dan sa KS
ili
- MPA** ekvivalent doze sa KS
ili
- AZA** 2mg/kg/dan sa KS

KS: p.o. Prednizolon 5-7.5mg/dan

Napomena: u slučaju planiranja trudnoće MMF ili MPA prekid u terapiji najmanje 3 mjeseca prije koncepcije i prevođenje na AZA.

U čistoj klasi V kalcineurinski inhibitori se razmatraju u terapiji održavanja (Ciklosporin A, Tacrolimus).

REFRAKTORNI LUPUSNI NEFRITIS (LN)

Prema definiciji ne prije 6mjeseci tretmana, a ne ni nakon 12 mjeseci tretmana.

Razmatraju se:

MMF/MPA nakon CYP
CYP nakon MMF/MPA
Rituksimab (RTX).

DODATNI TRETMAN BOLESNIKA SA LUPUSNIM NEFRITISOM:

- ACE inhibitori ili blokatori angiotenzin.receptora kod hipertenzije i proteinurije veće od 500mg/24h.
- Statini - target LDL manji od 2.58.
- HHQ – svi.
- Acetilsalicilna kiselina i/ili antikoagulantna terapija – kod APLA pozitivnih i izraženog nefrotskog sindroma sa serumskim Alb manjim od 20g/L.

Važno je reći da se u samim vodičima i preporukama ne nalaze lijekovi koji su kroz kliničku praksu, ali i brojne kliničke studije, pokazali efikasnost u liječenju SEL i njegovih manifestacija:

- Belimumab za nerenalne manifestacije bolesti
- Rituximab za renalne i nerenalne manifestacije bolesti (posebno hematološke)
- IVIG (intravenski imunoglobulini) i plazmafereza (terapijska izmjena plazme) za teške forme i posebno teške forme bolesti,
- itd.