



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTNFD — zespół ekspertów:
Helena Ziółkowska (koordynator grupy)¹, Irena Bałasz-Chmielewska², Ryszard Grenda³,
Kinga Musiał⁴, Iwona Ogarek⁵, Maria Szczepańska⁶, Jacek Zachwieja⁷,
Aleksandra Żurowska (przewodnicząca PTNFD)²

¹Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny³Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie⁴Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu⁵Klinika Nefrologii Dziecięcej i Zakład Dializ, Katedra Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie⁶Oddział Nefrologii Dziecięcej z Pododdziałem Dializoterapii Dzieci, Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach⁷Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym

Recommendations of Polish Society Paediatric Nephrology for the management of the child with nephrotic syndrome

►► Zalecenia dotyczą postępowania w zespole nerczycowym u dzieci powyżej 3. miesiąca życia ◀◀

ABSTRACT

The Polish Society for Paediatric Nephrology has prepared the society's first recommendations on the management of the child with a nephrotic syndrome. The recommendations have been put together by a representative group of experienced pediatric nephrologists. They are based on existing European and American guidelines and the results of reliable published trials and meta-analyses. Their aim is to aid the physician in their independent choice of the

best strategy available for the diagnosis and treatment of an individual child with NS. Due to the rapid progress in the field of glomerulonephritis the recommendations will be regularly updated by the Society in the coming years.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 4, 238–256

Key words: nephrotic syndrome, children, steroidresistant nephrotic syndrome, steroiddependent nephrotic syndrome, immunosuppressive therapy, symptomatic therapy, vaccinations

WSTĘP

Zalecenia dotyczą postępowania w zespole nerczycowym (ZN) u dzieci > 3. miesiąca życia, tj. z wyłączeniem przypadków wrodzonego zespołu nerczycowego.

W przygotowanych zaleceniach brano pod uwagę amerykańskie wytyczne opracowane przez *Kidney Disease Improving Glo-*

bal Outcomes (KDIGO) [1] opublikowane w 2012 roku oraz komentarze do tych wytycznych pochodzące z 2013 roku zarówno autorów amerykańskich [2], jak i europejskich nefrologów dziecięcych [3, 4]. W opracowaniu wytycznych uwzględniono metaanalizy oraz badania o wysokim stopniu wiarygodności klinicznej. Wszystkie były szczegółowo omawiane i konsultowane przez całą grupę ekspertów za-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.

Aleksandra Żurowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii

i Nadciśnienia

Gdański Uniwersytet Medyczny

tel.: 58 349 28 50,

kom. + 48 601 919 335

faks: 58 349 28 52

e-mail: azur@gumed.edu.pl

Tabela 1. Podstawy kategorii zaleceń

Kategoria	Jakość badań
A	Randomizowane badania kliniczne
B	Nierandomizowane badania kliniczne
C	Seria przypadków
D	Opinia eksperta

równy na spotkaniach roboczych, jak i drogą mailową, dopóki nie uzyskano zgody całej grupy na treść zawartą w zaleceniu.

W stworzonych zaleceniach zaznaczono ich wartość, opierając się na jakości badań (kategoria A, B, C i D — tabela 1) oraz sile rekomendacji (poziom 1, 2 lub „bez kategorii” — tabela 2).

WPROWADZENIE

Zespół nerczycowy powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury.

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

- utrata białka z moczem w ilości $> 50 \text{ mg/kg/dobę}$ [lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, *urine protein to creatinine ratio*) $\geq 2 \text{ mg białka/1 mg kreatyniny}$ ($\geq 200 \text{ mg białka/1 mmol kreatyniny}$), lub obecność białka w teście paskowym na 3+];
- obniżenie stężenia albuminy w surowicy $\leq 2,5 \text{ g/dl}$ ($\leq 25 \text{ g/l}$).

Powyższym objawom towarzyszy wystąpienie obrzęków i hiperlipidemii.

Wystąpienie utraty białka z moczem w ilości $> 50 \text{ mg/kg/dobę}$ [lub uPCR $\geq 2 \text{ mg białka/1 mg kreatyniny}$ ($\geq 200 \text{ mg białka/1 mmol kreatyniny}$), lub obecność białka w teście paskowym na 3+] bez obniżenia stężenia albumi-

ny w surowicy określa się mianem białkomoczu nerczycowego.

KLASYFIKACJA ZESPOŁU NERCZYCOWEGO

Pierwotny ZN — występują wyłącznie objawy ZN, bez objawów choroby ze strony innych układów. W tej grupie wyróżnia się idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) i pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN).

Wtórny ZN — ZN w przebiegu innych chorób (układowych, infekcyjnych), polekowy, po zatruciach (np. metalami ciężkimi).

Określenie **wrodzony i niemowlęcy ZN** dotyczy postaci, która rozpoczyna się u dzieci odpowiednio w wieku 0–3 miesięcy i 4–12 miesięcy.

Najczęstszą postacią ZN u dzieci jest IZN. Podłożem histopatologicznym IZN mogą być zmiany minimalne (MCD, *minimal change disease*, nefropatia submikroskopowa), rozplem mezangium lub ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*). U większości dzieci IZN rozwija się na podłożu zmian minimalnych.

EPIDEMIOLOGIA

Idiopatyczny zespół nerczycowy stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. rż. i 50% po 10. rż. [5]. Zapadalność na IZN wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci $< 15 \text{ rż.}$, a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci [6].

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

U 80% dzieci z ZN leczenie steroidami pozwala na uzyskanie remisji choroby (ZN steroidowrażliwy). Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny. Klasyfikację ZN w zależności od reakcji dziecka na leczenie steroidami przedstawiono w tabeli 3.

Ponieważ u większości dzieci przyczyną wystąpienia ZN jest nefropatia submikroskopowa i u większości z nich uzyskuje się remisję po leczeniu steroidami, nie ma konieczności wykonywania biopsji nerki przed rozpoczęciem leczenia. Wskazaniem do wykonania biopsji

▶▶Warunkiem rozpoznania ZN jest:
— utrata białka z moczem $> 50 \text{ mg/kg/dobę}$ (uPCR $> 2 \text{ mg białka/1 mmol kreatyniny}$)
lub białko w teście paskowym na 3+);
— obniżenie stężenia albuminy surowicy $< 25 \text{ g/l}$ ◀◀

Tabela 2. Interpretacja poziomu zaleceń w odniesieniu do różnych odbiorców [wg 1]

Poziom zalecenia	Implikacje	
	Dla lekarzy	Dla zarządzających
Poziom 1 „zalecamy”	U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie	Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia
Poziom 2 „sugerujemy”	U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje	Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii
Bez kategorii	Zalecenia powstałe z tzw. „zdrowego rozsądku”, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2	

Tabela 3. Klasyfikacja i definicje zespołu nerczycowego (ZN) w zależności od reakcji dziecka na leczenie steroidami

Określenie	Definicja
ZN steroidowrażliwy	Ustąpienie białkomoczu do 6–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia steroidami
ZN steroidozależny	Nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu
ZN z częstymi nawrotami	≥ 2-krotne wystąpienie nerczycowego białkomoczu w ciągu 6 miesięcy choroby lub ≥ 4-krotny nawrót białkomoczu w ciągu roku, niezależnie od roku trwania choroby
Pierwotna steroidooporność	Brak reakcji na 6–8-tygodniowe leczenie wstępne* steroidami
Wtórna steroidooporność	Brak reakcji na leczenie steroidami poprzednio steroidowrażliwego lub steroidozależnego ZN
Remisja ZN	Brak lub ślad białka w badaniu ogólnym moczu [uPCR < 0,2 mg białka/mg kreatyniny (< 20 mg białka/mmol kreatyniny) lub < 1+ w teście paskowym] przez 3 kolejne dni
Nawrót ZN	Wystąpienie białkomoczu nerczycowego utrzymującego się > 3 dni

uPCR (*urine protein to creatinine ratio*) — wskaźnik białko/kreatynina w moczu

*Leczenie wstępne: 4 tygodnie stosowania prednizonu w codziennych dawkach doustnych + 3–6 pulsów z metyloprednizonu w dawce 10–15 mg/kg masy ciała

▶▶ Reakcja na steroidy jest podstawą klasyfikacji klinicznej zespołu nerczycowego ◀◀

nerki przy pierwszym rzucie ZN jest podejrzanie innej niż IZN przyczyny wystąpienia białkomoczu nerczycowego.

Wskazania do wykonania biopsji nerki u dziecka z pierwszym rzutem ZN:

- ZN steroidooporny;
- ZN przebiegający z krwinkomoczem i/lub nadeśnieniem, i/lub hipokomplementem;
- ZN z utrzymującym się upośledzeniem filtracji kłębuszkowej;
- wskazania indywidualne.

W trakcie leczenia ZN lub po wystąpieniu kolejnych jego nawrotów biopsję nerki można wykonać w celu:

- oceny aktywności zmian i/lub progresji szkliwienia kłębuszków przed intensyfikacją lub odstawieniem leczenia immunosupresyjnego;
- ustalenia przyczyny wtórnej steroidooporności;
- oceny nefrotoksyczności stosowanych inhibitorów kalcyneuryny.

Piśmiennictwo

1. Beck L., Bomback A.S., Choi M.J. i wsp. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 403–441.
2. Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629–639.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney International Supplements 2012 (2): 139–274.
4. Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 415–426.
5. Lombel R.M., Hodson E.M., Gipson D.S. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 409–414.
6. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978; 13: 159.

1. LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU ZESPOŁU NERCZYCOWEGO

ZALECENIE 1
W leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego zaleca się zastosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m ² /dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie [1A].
1.1. Sugeruje się wydłużenie leczenia dawką 60 mg/m ² /dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) do 6 tygodni, jeśli nie uzyskano remisji ZN w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia [2D].
1.2. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu: <ul style="list-style-type: none"> — prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/dobę [1B] przez 4–6 tygodni [1B]; — dalsza stopniowa redukcja prednizonu do całkowitego odstawienia w ciągu 4 miesięcy (łącznie czas leczenia 6 miesięcy) [1A].
1.3. Zaleca się podawanie prednizonu w jednej porannej dawce [1A].
1.4. Sugeruje się ustalanie dawki prednizonu w przeliczeniu na powierzchnię ciała [2B].

KOMENTARZ

W latach 70. XX wieku grupa badawcza *The International Study of Kidney Disease In Children* (ISKDC) zaproponowała dawkę 60 mg/m²/dobę jako dawkę skuteczną w leczeniu ZN u dzieci. Nie ma dostępnych badań oceniających skuteczność innych, niższych dawek leku.

Powszechnie stosuje się prednizon w przeliczeniu na powierzchnię ciała lub masę ciała odpowiednio 60 mg/m²/dobę i 40 mg/m²/48 godz. lub 2 mg/kg/dobę i 1,5 mg/kg/48 godz.

W 2009 roku Feber i wsp. wykazali, że dawki obliczone na powierzchnię ciała i na kilogram masy ciała nie są równoważne u młodszych dzieci o wadze poniżej 30 kg, tzn. dawki przeliczane na kilogram masy ciała są niższe niż te przeliczane na powierzchnię ciała [2]. Saadeh i wsp. w 2011 roku zaobserwowali większą liczbę nawrotów w ciągu 6 miesięcy w grupie leczonej dawką wyliczaną na podstawie masy ciała [3].

Ekka i wsp. wykazali, że podawanie prednizonu w pojedynczej dawce dobowej w porównaniu z dawką podzieloną jest równie skuteczne w leczeniu nawrotów ZN, natomiast ułatwia jego stosowanie oraz może zmniejszać supresję kory nadnerczy [4].

Długość leczenia pierwszego epizodu ZN zalecana przez ISKDC wynosiła łącznie 8 tygodni: 60 mg/m²/dobę przez 4 tygodnie i 40 mg/m²/48 godz. przez kolejne 4 tygodnie. Schemat ten był modyfikowany w różny sposób poprzez wydłużanie czasu leczenia i stosowanie wyższych całkowitych dawek steroidów. W randomizowanych badaniach wykazano, że wydłużenie leczenia powyżej 8 tygodni

zmniejsza liczbę nawrotów. W metaanalizie Cochrane z 2007 roku, na podstawie 6 badań porównujących wpływ długości leczenia na ryzyko nawrotów, wykazano, że wydłużenie czasu leczenia z 2 do 3 i więcej miesięcy zmniejsza ryzyko nawrotu w okresie do 2 lat od zakończenia leczenia wstępnego o około 30%, bez wzrostu ryzyka poważnych objawów ubocznych leczenia. Stwierdzono odwrotną liniową zależność pomiędzy długością leczenia a ryzykiem nawrotu. Z analizy tej wynika, że leczenie pierwszego epizodu ZN powinno trwać co najmniej 3 miesiące, z możliwością dalszego zmniejszenia ryzyka nawrotów przy wydłużeniu leczenia do 7 miesięcy (6 miesięcy dawką co drugi dzień) [5–10]. Według autorów tej metaanalizy zmniejszenie ryzyka nawrotów w większym stopniu zależy od wydłużenia leczenia niż od zwiększenia całkowitej dawki steroidów. Badania Teeninga i wsp. nie potwierdziły tej obserwacji i sugerowały, że w celu poprawy wyników leczenia konieczne jest zastosowanie wyższej całkowitej dawki steroidów w porównaniu z dawką stosowaną w 8-tygodniowym schemacie leczenia [11]. Ponieważ brak silnych dowodów na to, który ze stosowanych obecnie schematów leczenia jest najlepszy, istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu ustalenia optymalnego sposobu leczenia pierwszego epizodu ZN u dzieci.

Niezależnie od stosowanego schematu leczenia, u dziecka z ZN należy zawsze podjąć próbę wyeliminowania ognisk infekcyjnych. Dziecko powinno być poddane kontroli stomatologicznej i laryngologicznej, a wykryte ogniska infekcji wyleczone.

▶▶ Zbyt krótka korytkoterapia zwiększa ryzyko nawrotu choroby ◀◀

1. Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 415–426.
2. Feber J., Al-Matrafi J., Farhadi E. i wsp. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome — is it equivalent? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1027–1031.
3. Saadeh S.A., Baracco R., Jain A. i wsp. Weight or body surface area dosing of steroids in nephrotic syndrome: is there an outcome difference? *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 2167–2171.
4. Ekka B.K., Bagga A., Srivastava R.N. Single- versus divided dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11: 597–599.
5. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2007 (4): CD001533.
6. Ueda N., Chihara M., Kawaguchi S. i wsp. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 1988; 112: 122–126.
7. Ehrich J.H., Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur. J. Pediatr.* 1993; 152: 357–361.
8. Książek J., Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephritic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 889–893.
9. Bagga A., Hari P., Srivastava R.N. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 824–827.
10. Hiraoka M., Tsukahara H., Matsubara K. i wsp. A randomized study of two longcourse prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: 1155–1162.
11. Teeninga N., Kist-van Holthe J.E., van Rijswijk N. i wsp. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 149–159.

Piśmiennictwo

2. LECZENIE RZADKICH NAWROTÓW STEROIDOWRAŻLIWEGO ZESPOŁU NERCZYKOWEGO

ZALECENIE 2
Zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m ² /dobę lub 2 mg/kg/dobę nie krócej niż do uzyskania remisji trwającej 3 dni (3 ujemnych badań na obecność białka w moczu) [1B].
2.1. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu: — prednizon 40 mg/m ² /48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [1B]; — stopniowa redukcja dawki prednizonu do całkowitego odstawienia w ciągu 4 tygodni [2D].
2.2. W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C].

▶▶ W leczeniu rzadkich nawrotów ZN stosuje się prednizon w dawce 60 mg/m²/dobę do czasu uzyskania 3 badań moczu bez białka◀◀

KOMENTARZ

Proponowane leczenie pierwszych i tzw. rzadkich nawrotów ZN opiera się na zaleceniach ISKDC. Niewiele jest badań porównujących skuteczność różnych schematów steroidoterapii w leczeniu nawrotów ZN. W jednym z nich stwierdzono porównywalną skuteczność proponowanego schematu ISKDC (prednizon 60 mg/m²/dobę do 3 ujemnych wyników białkomoczu, a następnie prednizon 40 mg/m²/48 godz. przez 4 tygodnie) z przedłużonym do 4 tygodni leczeniem pełną codzienną dawką prednizonu [1]. W innym badaniu wykazano lepszy efekt leczenia prednizonem podawanym co drugi dzień w porównaniu z terapią przerywaną (3 dni codzienne dawki prednizonu/tydzień) [2].

Nawroty ZN często bywają poprzedzone infekcją dróg oddechowych [3]. W kilku badaniach wykazano, że w przypadku wystąpienia infekcji zwiększenie stosowanej co drugi dzień dawki prednizonu do dawki codziennej na okres 5–7 dni zmniejsza ryzyko nawrotu ZN [4–6]. Obecnie prowadzone jest duże randomizowane badanie PREDNOS 2 mające potwierdzić tę obserwację [7].

W przypadku wystąpienia nawrotu białkomoczu w trakcie infekcji u dziecka po odstawieniu leczenia glikokortykosteroidami należy rozpocząć leczenie od próby opanowania infekcji podaniem antybiotyku, odraczając włączenie kortykosteroidoterapii do czasu wyleczenia infekcji.

Piśmiennictwo

1. Anonymous. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J. Pediatr.* 1979; 95: 239–243.
2. Anonymous. Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephritic syndrome. A report of *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie*. *Eur. J. Pediatr.* 1981; 135: 229–237.
3. MacDonald N., Wolfish N., McLaine P., Phipps P., Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J. Paediatr.* 1986; 108: 378–382.
4. Mattoo T.K., Mahmoud M.A. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 85: 343–345.
5. Abeyagunawardena A.S., Trompeter R.S. Increasing the dose of prednisolone during viral infection reduced the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child* 2008; 93: 226–228.
6. Gulati A., Sinha A., Sreenivas V., Math A., Hari P., Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 63–69.
7. Webb N.J., Frew E., Brettell E.A. i wsp., PREDNOS 2 study group. Short course daily prednisolone therapy during an upper respiratory tract infection in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (PREDNOS 2): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 147.

3. LECZENIE ZESPOŁU NERCZYCOWEGO STEROIDOZALEŻNEGO I PRZEBIEGAJĄCEGO Z CZĘSTYMI NAWROTAMI

ZALECENIE 3
W leczeniu zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m ² /dobę lub 2 mg/kg/dobę nie krócej niż do uzyskania remisji [1B].
3.1. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu: — prednizon 40 mg/m ² /48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [2B]; — stopniowa redukcja dawki prednizonu w czasie ≥ 3 miesiące [2B, C].
3.2. Sugeruje się stosowanie monoterapii steroidami, o ile nie występują objawy niepożądane leczenia [2D].
3.3. W przypadkach nawrotu o ciężkim obrazie klinicznym leczenie można zacząć od podania dożylnie 3–6 uderzeniowych dawek („pulsów”) metyloprednizolonu w dawce 10–15 mg/kg masy ciała na 24 lub 48 godz. (≤ 1,0 g/1,73 m ² powierzchni ciała i ≤ 1,0 g/dawkę) [2D].
3.4. Sugeruje się stosowanie przewlekle najniższej dawki glikokortykosteroidów utrzymujących pacjenta w remisji. Glikokortykosteroidy w takich przypadkach muszą być podawane co 48 godzin [1D].
3.5. W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C].

►► Zalecenia co do wielkości dawek i czasu leczenia w częstych nawrotach i steroidozależnym ZN są ukierunkowane na osiągnięcie pożądanego efektu minimalną skuteczną dawką ◀◀

KOMENTARZ

Zalecenia co do wielkości dawek i czasu stosowania steroidów w nawrotowym i steroidozależnym ZN są ukierunkowane na osiągnięcie pożądanego efektu minimalną skuteczną dawką.

Niepowodzenie tego postępowania, objawiające się utrzymywaniem się lub zwiększe-

niem częstości nawrotów lub pojawieniem się objawów ubocznych leczenia, jest wskazaniem do rozszerzenia terapii o inne leki (zalecenia poniżej).

Zwiększenie dawki steroidów w okresie zakażenia dróg oddechowych u dzieci z nawrotowym ZN (w okresie remisji) wydaje się dobrym zabezpieczeniem przed nawrotem.

1. Lombel R., Gipson D., Hodson E. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 415–426.
2. Nakanishi K., Iijima K., Ishikura K., for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 756–762.
3. Hodson E.M., Knight J.F., Willis N.S., Craig J.C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004 (2): CD001533.
4. Gulati A., Sinha A., Sreenivas V., Math A., Hari P., Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 63–69.
5. Webb N.J., Frew E., Brettell E.A. i wsp. for PREDNOS 2 study group. *Trials* 2014; 15: 147.

Piśmiennictwo

4. LECZENIE ZESPOŁU NERCZYCOWEGO STEROIDOZALEŻNEGO I PRZEBIEGAJĄCEGO Z CZĘSTYMI NAWROTAMI LEKAMI INNYMI NIŻ GLIKOKORTYKOSTEROIDY

ZALECENIE 4
4.1. Zaleca się włączenie leczenia cyklofosfamidem (CYC) u dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami [1B]. Zalecana dawka: 2 mg/kg/dobę przez 8–12 tygodni (maks. dawka kumulacyjna 168 mg/kg) [1B].
4.2. Dopuszcza się zastosowanie lewamizolu w częstych nawrotach ZN oraz steroidozależnych ZN. Zalecana dawka: 2,5 mg/kg co 48 godz. przez 12 miesięcy [2B].
4.3. Zaleca się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dzieci ze steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami [1C]. Zalecana dawka dla: — cyklosporyny A (CsA): 4–6 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1A]; — takrolimusu (TAC): 0,1 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [2D] pod kontrolą stężenia we krwi [2C].
4.4. U dzieci z ZN steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami można zastosować mykofenolan mofetylu (MMF) [1C]. Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m ² /dobę w 2 dawkach podzielonych. Monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego (MPA, mycophenolic acid) w surowicy — w indywidualnych przypadkach [2C].
4.5. Stosowanie rytuksymabu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków nieskuteczności dotychczasowej terapii i/lub występowania jej bardzo nasilonych objawów niepożądanych, niemniej przed wystąpieniem objawów przewlekłej choroby nerek [2C].

►► W celu podtrzymania remisji osiągniętej kortykoidami stosuje się leki o różnym mechanizmie działania◀◀

KOMENTARZ

U dzieci leczonych przewlekle steroidami z powodu steroidozależnego ZN lub częstych nawrotów ZN poszukuje się sposobów zmniejszenia stosowanej dawki leków lub alternatywnego leczenia podtrzymującego uzyskanej steroidami remisji (ryc. 1). Do najczęstszych działań niepożądanych steroidów, które uzasadniają rozpoczęcie terapii alternatywnej, należy zaliczyć zaburzenia wzrastania, zaćmę posterooidową, zmiany uwapnienia kości, otyłość posterooidową, cukrzycę posterooidową, zmiany zachowania, nasilony trądzik lub rozległe rozstęp skóry [1].

Wybór leku alternatywnego do steroidów jest indywidualny i zależy od [1–3]:

- wieku pacjenta (znaczenie toksyczności CYC dla gonad);
- obecności schorzeń towarzyszących (pacdzka i jej przewlekłe leczenie farmakologiczne jest względnym przeciwwskazaniem do leczenia CsA);
- możliwości monitorowania stężenia leku we krwi (należy monitorować stężenie CsA i TAC u wszystkich, a MPA w indywidualnych przypadkach; nie trzeba przy stosowaniu CYC).

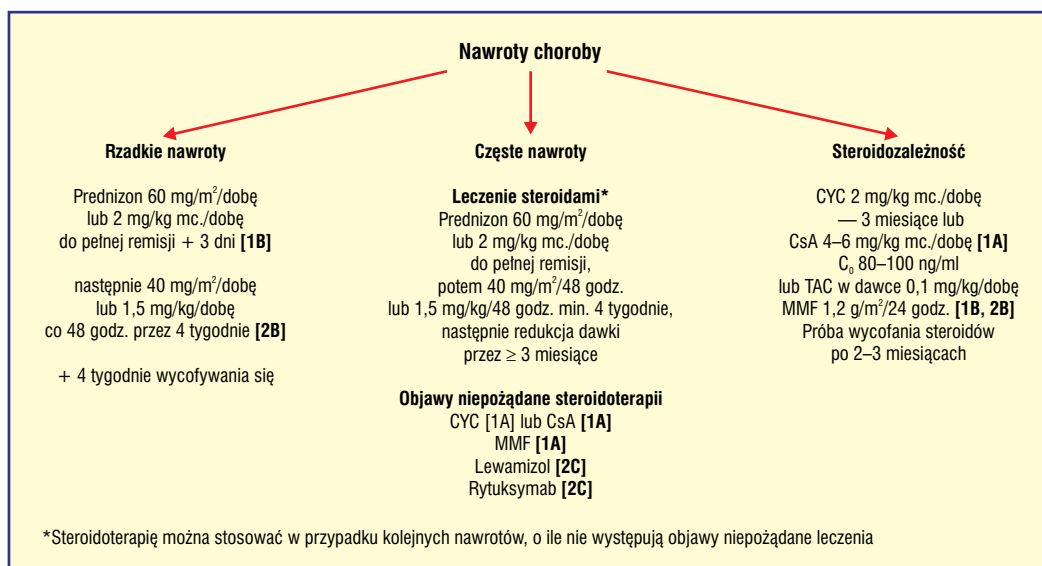
Brak tolerancji i/lub występowanie objawów niepożądanych konkretnego leku jest wskazaniem do zamiany na inny. Można podtrzymywać remisję uzyskaną steroidami, zamieniając CsA na MMF i odwrotnie. W rzadkich

przypadkach nieskuteczności CsA lub MMF w podtrzymywaniu remisji można podejmować próbę podawania obu leków łącznie, niemniej doświadczenie w tym zakresie jest (jak dotąd) ograniczone.

Lewamizol (lek obecnie niedostępny w Polsce; stosowany poza wskazaniem rejestracyjnymi) umożliwia (w trakcie podawania przez 6–12 miesięcy) zmniejszenie równolegle stosowanej dawki steroidów, a u niektórych dzieci ich całkowite odstawienie [1].

Z leków alkilujących CYC posiada szersze „okno terapeutyczne” (zakres między skutecznością i toksycznością) od chlorambucylu i jest częściej stosowany. Cyklofosfamid może być podany doustnie lub w comiesięcznych pulsach u dzieci, u których istnieją wątpliwości co do właściwego przyjmowania leku. Całkowita dawka CYC na kurację nie powinna przekroczyć 168 mg/kg, stąd leczenie to powinno być stosowane jednorazowo. Leki alkilujące są jedynymi lekami, które nie tylko podtrzymują remisję ZN, ale mogą zmniejszyć liczbę kolejnych nawrotów po zakończeniu ich podawania [4–6].

Inhibitory kalcyneuryny zastępują steroidy w podtrzymaniu remisji ZN i uwalniają chorego od uciążliwych działań niepożądanych steroidoterapii, gdyż umożliwiają całkowite odstawienie lub stosowanie niewielkiej dawki steroidów. Leki te mają jednak szereg działań niepożądanych, dlatego powinny być podawane



Rycina 1. Leczenie steroidozależnego i nawracającego zespołu nerczycowego (strategia postępowania). CYC — cyklofosfamid; CsA — cyklosporyna A; TAC — takrolimus; MMF — mykofenolan mofetylu

w najmniejszej dawce skutecznej. Bezpieczne stosowanie CsA wymaga regularnego monitorowania jej stężenia we krwi [1, 2]. Przy długotrwałym podawaniu leku może dochodzić do rozwoju przewlekłej nefrotoksyczności, objawiającej się m.in. powtarzającym się w kolejnych badaniach podwyższeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz dyskretnym, ale systematycznym obniżaniem przesączania kłębuszkowego. W wybranych przypadkach i przy planowaniu dalszego stosowania leku stanowi to wskazanie do biopsji nerki. Potwierdzenie obecności zmian naczyniowych oraz włóknienia cewek i śródmiąższu nerki jest przeciwwskazaniem do kontynuacji terapii.

Związane z podawaniem cyklosporyny zmiany kosmetyczne (przerost dziąseł, nadmierne owłosienie) oraz zmiany metaboliczne (hiperurykemia) są rzadziej obserwowane przy przewlekłym stosowaniu TAC.

Mykofenolan mofetylu jest coraz chętniej stosowanym lekiem podtrzymującym remisję u dzieci z steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami. Podaje się go w celu uniknięcia objawów zarówno steroidoterapii, jak i leczenia inhibitorami kalcyneuryny lub w razie wystąpienia działań niepożądanych po ich zastosowaniu [7–9].

Leki takie jak cyklosporyna, MMF i lewamizol podtrzymują skutecznie remisję podczas ich stosowania, ale ich odstawienie powodu-

je nawrót choroby u około połowy chorych. U niektórych dzieci skuteczne podtrzymywanie remisji wymaga leczenia skojarzonego inhibitorami kalcyneuryny i MMF.

Rytuksymab jest lekiem stosowanym w leczeniu steroidozależnego ZN oraz ZN z częstymi nawrotami u dzieci. Wydaje się, że ze względu na jego potencjalne groźne działania niepożądane (włóknienie śródmiąższowe płuc, infekcje oportunistyczne w przebiegu limfopenii) powinien być zarezerwowany dla wybranych przypadków osób z nasilonymi działaniami niepożądanymi steroidów lub innych leków immunosupresyjnych przy braku możliwości przerwania klasycznego leczenia podtrzymującego [10–12]. Zasady stosowania alternatywnych do steroidów leków w leczeniu ZN u dzieci przedstawiono w tabeli 4.

We wskazaniach rejestracyjnych CYC, MMF, TAC, lewamizolu, rytuksymabu nie ma leczenia zespołu nerczycowego, mimo wieloletniego doświadczenia z ich stosowaniem u dzieci. W Polsce CYC, lewamizol i rytuksymab nie są objęte refundacją.

Nie zaleca się stosowania innych niż wymienione leków immunosupresyjnych (azatiopryna, mizorybina) u dzieci ze steroidozależnym lub przebiegającym z częstymi nawrotami ZN. Azatiopryna nie wykazała w tym zakresie skuteczności, a mizorybinę stosuje się wyłącznie w Japonii.

▶▶Wiele leków stosowanych w leczeniu ZN nadal nie posiada rejestracji do tego wskazania◀◀

Tabela 4. Zasady stosowania poszczególnych leków

Lek	Zasady stosowania
Metylprednizolon (MP)**	Uderzeniowe dawki dożyłne („pulsy”) 10–15 mg/kg mc. na 24 lub 48 godz. (≤ 1 g/1,73 m ² powierzchni ciała i ≤ 1 g/dawkę); wlew 4-godzinny
Cyklosporyna A (CsA)*	Dawka początkowa 4–6 mg/kg mc./24 godz. w 2 dawkach podzielonych (u dzieci młodszych ze względu na szybki metabolizm leku niekiedy stosuje się 3 dawki); leczenie przewlekłe najmniejszą dawką skuteczną; stężenie leku we krwi przed podaniem kolejnej dawki zazwyczaj C ₀ : 60–100 ng/ml; w przypadku braku skuteczności można zwiększyć dawkę i utrzymywać C ₀ : 120–150 ng/ml, jednocześnie prednizon w stopniowo redukowanej dawce do 0,5 mg/kg mc./48 godz.; w razie uzyskania remisji kontynuacja leczenia co najmniej 12 miesięcy W razie braku remisji po 6 miesiącach rozważyć zmianę leczenia
Cyklofosfamid (CYC)**	Dawka początkowa 2 mg/kg mc./24 godz. tak, aby nie przekroczyć dawki całkowitej 168 mg/kg mc./3-miesięczną kurację; jednocześnie prednizon 0,5 mg/kg mc./48 godz.; kontrola raz na miesiąc morfologii i płytek krwi, transaminaz; odpowiednia podaż płynów Tabletki są niepodzielne i nie należy ich rozkruszać Dożylnie CYC
Mykofenolan mofetylu (MMF)**	Dawka początkowa 2 × 0,6 g/m ² powierzchni ciała, przy monitorowaniu utrzymanie stężenia MPA we krwi przed kolejną dawką: C ₀ : 2–3 μg/ml
Lewamizol**	2,5 mg/kg mc./24 godz. przez okres 4 tygodni, a następnie 2 razy w tygodniu przez okres 12–24 miesięcy; raz na miesiąc kontrola morfologii i płytek krwi
Rytuksymab**	Dożylnie 375 mg/m ² powierzchni ciała w odstępach tygodniowych do uzyskania deplecji CD19 (zazwyczaj 1–2 dawki); monitorowanie liczby komórek CD19
Takrolimus (TAC)**	Początkowo 0,1 mg/dobę w 2 dawkach; stężenie C ₀ (przed kolejną dawką) < 5 ng/ml
Chlorambucyl (CL)**	Dawka 0,1–0,2 mg/kg/dobę; maksymalna skumulowana dawka 11,2 mg/kg/kurację, leczenie 8 tygodni; kontrola morfologii; wykluczenie padaczki przed włączeniem leku

*Lek ma rejestrację do stosowania w zespole nerczycowym u dzieci; **lek nie ma rejestracji do stosowania w zespole nerczycowym u dzieci

▶▶Ujawnienie się choroby < 1. rż. oraz oporność na kortykoterapię jest wskazaniem do diagnostyki genetycznej podłoża choroby◀◀

Piśmiennictwo

- Hodson E., Willis N., Craig J. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2008; CD 002290.
- Ishikura K., Ikeda M., Hattori S. i wsp. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic syndrome: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008; 73: 1167–1173.
- Niaudet P. on behalf of The French Society of Paediatric Nephrology : Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 6: 1–3.
- Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L. i wsp. Cyclosporin versus cyclophosphamid for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 1326–1332.
- Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A. i wsp. Long-effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 178–184.
- Latta K., von Schnakenburg C., Ehrich J.H. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 271–282.
- Dorrestijn E., Kist-van-Holthe J., Levchenko E. i wsp. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 2013–2020.
- Gellerman J., Querfeld U. Frequently relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children and adolescents: treatment with mycophenolate mofetil (MMF) vs cyclosporine (CsA). *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1579–1582.
- Fujinaga S., Ohtomo Y., Umino D. i wsp. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 71–76.
- Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. i wsp. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1269–1279.
- Ravani P., Rossi R., Bonanni A. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015 [Epub ahead of print].
- Sellier-Leclerc A.L., Baudouin V., Kwon T. i wsp. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood-follow-up after CD19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1083–1089.

5. LECZENIE STEROIDOPORNEGO ZESPOŁU NERCZYCOWEGO

ZALECENIE 5
5.1. W przypadku rozpoznania steroidoopornego ZN zaleca się rozpoczęcie leczenia obniżającego białkomoczu [inhibitory konwertazy (ACEi, <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>) i/lub blokery receptora angiotensyny (ATRB, <i>angiotensin receptor blockers</i>)] [1B].
5.2. W każdym przypadku rozpoznania steroidoopornego ZN u dziecka zaleca się wykonanie biopsji nerki [1A].
5.3. U wszystkich dzieci ze steroidoopornym ZN zaleca się przeprowadzenie dostępnych badań genetycznych [1A].
5.4. U dzieci ze steroidoopornym IZN z rozpoznaniem zmian minimalnych, mezangialnego KZN lub ogniskowego/segmentalnego szkliwienia kłębuszków nerkowych zaleca się zastosowanie CsA jako leku pierwszego wyboru [1A]. W czasie podawania CsA u dzieci z prawdopodobnie immunologicznym podłożem ZN można utrzymać niską dawkę glikokortykosteroidów (0,5 mg/kg/48 godz.) lub wycofać się z ich stosowania [2C].
5.5. W przypadku uzyskania utrwalonej remisji w czasie stosowania CsA można z czasem dokonać zamiany inhibitora kalcyneuryny na MMF jako kolejnego leku podtrzymującego remisję [2C].
5.6. W szczególnych przypadkach w celu uzyskania i podtrzymania remisji można stosować leczenie skojarzone inhibitorami kalcyneuryny i MMF [2C].

KOMENTARZ

Przed wprowadzeniem nowej terapii steroidoopornego ZN należy wykonać biopsję nerki i ocenić uzyskany materiał, gdyż postępowanie terapeutyczne może być odmienne w zależności od rozpoznania morfologicznego.

Dodatkowym elementem diagnostyki przyczyn pierwotnej steroidooporności powinno być badanie genetyczne w kierunku mutacji genów kodujących białka związane z podocytem. Im dziecko młodsze (zwłaszcza w wieku < 1. rż.), tym częściej przyczyną steroidooporności jest defekt genetyczny [1, 2]. Najczęstszymi mutacjami po 3. miesiącu życia są mutacje podocyny oraz WT1. W Polsce badania te są obecnie dostępne i refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (Zakład Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) i należy je wykonać po rozpoznaniu steroidoopornego ZN. Potwierdzenie genetycznego podłoża choroby jest przeciwskazaniem do intensyfikacji i przedłużenia leczenia glikokortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi innymi niż cyklosporyna. Można indywidualnie podejmować próby empirycznego stosowania CsA w dawkach rzędu 2–3 mg/kg oraz ACEi/ATRB, licząc na ich działanie zmniejszające białkomoczu [3, 4].

Szybka diagnostyka pozostałych około 30 poznanych mutacji związanych z występowaniem ZN u dzieci jest chwilowo niedostępna i jest wykonywana w ramach badań naukowych. Niemniej w najbliższych latach diagnostyka genetyczna metodą *Next Generation Sequencing* (NGS) umożliwi wprowadzenie znacznie rozszerzonego skriningu genetycznego przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. Schemat postępowania z dzieckiem, u którego

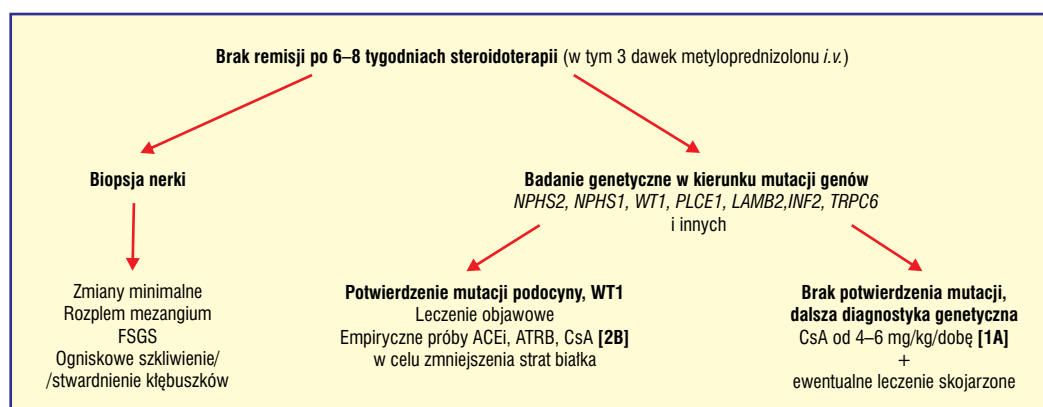
stwierdzono steroidooporny zespół nerczycowy, przedstawiono na rycinie 2.

Przy podejrzeniu podłoża immunologicznego steroidoopornego IZN leczenie można zacząć od podania dożylnie 6–12 uderzeniowych dawek („pulsów”) metyloprednizolonu w dawce 10–15 mg/kg mc. na 24 lub 48 godz. ($\leq 1,0$ g / $1,73$ m² powierzchni ciała i $\leq 1,0$ g/dawkę) [5].

Cyklosporynę należy stosować w steroidoopornych ZN przez co najmniej 6 miesięcy. O ile w tym czasie wystąpi częściowa remisja, leczenie należy przedłużyć do ≥ 12 miesięcy. Nie wykazano różnicy w skuteczności między CsA i TAC w leczeniu steroidoopornego ZN. Jeśli uzyska się utrwaloną remisję w czasie stosowania CsA, można z czasem dokonać zamiany inhibitora kalcyneuryny na MMF jako kolejnego leku podtrzymującego remisję. Taka konwersja może poprawić obniżone w trakcie leczenia CsA przesączanie kłębuszkowe [3, 6–9]. W czasie podawania CsA w przypadkach bez udokumentowanego podłoża genetycznego można dodatkowo podawać najniższą skuteczną dawkę glikokortykosteroidów (0,5 mg/kg/48 godz.) lub wycofać się z ich stosowania. W przypadkach wystąpienia swoistych powikłań kosmetycznych przy stosowaniu cyklosporyny można zamieniać terapię na takrolimus [7].

Nie ma wiarygodnych danych klinicznych potwierdzających skuteczność powtarzanej plazmaferezy w steroidoopornym IZN u dzieci, pomimo danych o skuteczności takiego leczenia (skojarzonego z immunosupresją, w tym podawaniem rytuksymabu) przy nawrotach ZN po transplantacji nerki.

Skuteczność rytuksymabu w steroidoopornych ZN nie jest jednoznacznie potwierdzona [10]. Zasady stosowania wymienionych powyżej leków w steroidoopornym ZN u dzieci podsumowano w tabeli 4.



Rycina 2. Strategia postępowania w steroidoopornym zespole nerczycowym u dzieci. FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) — segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych; ACEi (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ATRB (*angiotensin receptor blockers*) — blokery receptora angiotensyny; CsA — cyklosporyna A

Piśmiennictwo

- Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. i wsp. for the SRNS Study Group: A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* [Epub ahead of print].
- Santin S., Bullich G., Tazon-Vega B. i wsp. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1139–1148.
- Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. i wsp. A randomized controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43: 1377–1384.
- Bagga A., Mudigoudar B., Hari P., Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 45–50.
- Shenoy M., Plant N.D., Lewis M.A. i wsp. Intravenous methylprednisolone in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 899–903.
- Liebermann K., Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis in children. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 56–63.
- Choudry S., Bagga A., Hari P. i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 760–769.
- de Mello V., Rodrigues M., Mastrocinque T. i wsp. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 453–460.
- Gellermann J., Ehrlich J.H.H., Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporine A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1970–1978.
- Prytula A., Iijima K., Kamei K. i wsp. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 461–468.
- Tarshish P., Tobin J., Bernstein J., Edelman C. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10: 590–593.
- Elhence R. i wsp. pulse cyclophosphamide — a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 1–3.
- Lombel R., Gipson D., Hodson E. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 409–441.
- Tarshish P., Tobin J., Bernstein J., Edelman C. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. *Pediatr. Nephrol.* 1996; 10: 590–593.

6. LECZENIE OBRZĘKÓW NERCZYCOWYCH

ZALECENIE 6
6.1. W celu zmniejszenia obrzęków nerczycowych zaleca się stosowanie diety z ograniczeniem soli (< 35 mg/kg mc./dobę) [1B].
6.2. Przed rozpoczęciem leczenia diuretycznego sugeruje się kwalifikowanie chorego do grupy hipo- lub normo-/hiperwolemicznej. U chorych z normo-/hiperwolemią zaleca się zastosowanie diuretyków doustnie: furosemidu, hydrochlorotiazydu lub spironolaktonu [1B]. U chorych z hipowolemią zaleca się podawanie 20-procentowego roztworu albumin w dawce 0,5–2 g/kg mc./dobę w powolnym wlewie dożylnym z następowym podaniem furosemidu dożylnie [1B].

KOMENTARZ

Leczenie obrzęków w ZN jest uzależnione od stopnia ich nasilenia i patomechanizmu prowadzącego do ich powstania [1, 2]. Zalecenia dietetyczne dotyczą wszystkich dzieci w ostrej fazie ZN. W przypadku obrzęków niewielkiego stopnia wystarczy ograniczenie podaży soli w diecie do 35 mg/kg mc./dobę [1, 2]. Jeśli obrzękom towarzyszy hiponatremia, należy ograniczyć także podaż płynów [3, 4]. Obrzęki o większym nasileniu są wskazaniem do farmakoterapii [3–5]. Zastosowanie diuretyków i dożylnych preparatów zwiększających objętość łożyska naczyniowego wymaga uprzedniej oceny klinicznej i zakwalifikowania dziecka do grupy z hipowolemią lub normo-/hiperwolemią [1, 5]. Oprócz badania fizykalnego w powyższej ocenie mogą być przydatne wyniki badań laboratoryjnych (tab. 5).

Pacjenci z normo-/hiperwolemią, miernie nasilonymi obrzękami i prawidłowym przesączaniem kłębuszkowym mogą wymagać podaży doustnej leków moczopędnych [1, 4, 5]:

- furosemid 1–3 mg/kg mc./dobę w 3–4 dawkach;
- hydrochlorotiazyd 1–2 mg/kg mc./dobę w 2–4 dawkach;
- spironolakton 1–4 mg/kg mc./dobę w 2–4 dawkach.

Dawki furosemidu stosowane u pacjentów z ZN muszą być większe od standardowych, ponieważ hipalbuminemia, poprzez wtórne zwiększenie pozanaczyniowej objętości dystrybucji, zmniejsza stężenie leku we krwi i wtórnie jego sekrecję do światła cewki bliższej, gdzie furosemid blokuje wchłanianie

zwrotne sodu [1, 4, 5]. W przypadku braku zadowalającego efektu po zastosowaniu doustnego diuretyku pętlowego wskazane jest podawanie furosemidu w postaci wlewów dożylnych [1, 4, 5].

Alternatywą dla powyższej terapii skojarzonej może być łączenie furosemidu z diuretykiem hamującym wchłanianie sodu w cewce zbiorczej, np. z amilorydem, który jest inhibitorem kanału sodowego ENaC [2]. Skojarzona terapia lekami moczopędnymi wymaga ostrożności ze względu na możliwość wystąpienia hipokaliemii i alkalozji. Należy również pamiętać o ograniczeniach dotyczących pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową. Tiazidy są skuteczne jedynie u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) > 30 ml/min/1,73 m², natomiast furosemid, znajdujący zastosowanie niezależnie od wartości filtracji kłębuszkowej, pozostaje lekiem z wyboru u chorych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² [1, 2].

Pacjenci z hipowolemią wymagają zastosowania preparatów zwiększających objętość łożyska naczyniowego, podawanych w formie powolnych wlewów dożylnych, z następową podażą furosemidu w postaci dożylnych w dawce 5–10 mg/kg mc./dobę. Dostępne preparaty to:

- 20-procentowy roztwór albumin w dawce 0,5–2 g/kg mc./dobę (zazwyczaj 1 g, tj. 5 ml/kg mc./dobę), podawany u pacjentów z objawową hipowolemią i stężeniem albuminy w surowicy < 15 g/l [1, 4, 5];
- Dekstran 40 w dawce 5–10 ml/kg mc./dobę (może być stosowany przy indywidualnym doświadczeniu ośrodka) [1].

▶▶ Leczenie objawowe ZN ma głównie na celu uwolnienie chorego z obrzęków ◀◀

Tabela 5. Parametry kliniczne i biochemiczne w ocenie stopnia nawodnienia dziecka z zespołem nerczycowym

Parametry kliniczne i biochemiczne	Hipowolemia Hipoteza „underfill”	Normo-/hiperwolemia Hipoteza „overfill”
Pierwotna przyczyna obrzęków	Hipoalbuminemia → ↓ ciśnienia onkotycznego	Wzrost aktywności kanału sodowego ENaC w cewce zbiorczej → retencja Na
Zimne kończyny	+	–
Czas powrotu włósniczkowego	> 2 sekund	< 2 sekund
Tachykardia	+	–
Ciśnienie tętnicze	Paradoksalne nadciśnienie na początku, hipotensja jako późny objaw	Normotensja lub nadciśnienie tętnicze
Posturalne niedociśnienie	+	–
Ból brzucha (niedokrwienie jelit)	+	–
Filtracja kłębuszkowa	Prawidłowa	Prawidłowa/obniżona
Stężenie albuminy w surowicy	< 20 g/l	> 20 g/l
Stężenie Na w moczu	< 10 mmol/l	> 10 mmol/l
Frakcyjne wydalanie Na z moczem — FENa	< 0,2%	> 0,2%

Stosowanie powyższych preparatów wymaga szczególnej ostrożności ze względu na możliwość poważnych powikłań pod postacią obrzęku płuc w przypadku albumin lub wstrząsu anafilaktycznego podczas podawania dekstranu.

Przy braku efektu u pacjentów można podjąć próbę jednorazowego jednoczesnego podania albumin i furosemidu, ponieważ ich skojarzone podawanie drogą dożylną istotnie poprawia efekt moczopędny i natriuretyczny przez pierwsze 8 godzin takiego leczenia [6].

Piśmiennictwo

1. Wyszyńska T., Litwin M., Książek J., Borowski A., Jarmoliński T. Zespół nerczycowy. W: Sieniawska M., Wyszyńska T. (red.) Nefrologia dziecięca t. I. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2003.
2. Myśliwiec M. Obrzęki i leczenie diuretykami. W: Myśliwiec M. (red.) Nefrologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
3. General principles in the management of glomerular disease. W: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 156–162.
4. Cadnapaphornchai M.A., Tkachenko O., Shehekochikhin D., Schrier R.W. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 1159–1167.
5. Bockenhauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 1153–1156.
6. Kitsios G.D., Mascari P., Ettunsi R., Gray A.W. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *J. Crit. Care* 2014; 29: 253–259.

7. PROFILAKTYKA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH W ZESPOLE NERCZYCOWYM U DZIECI

ZALECENIE 7
7.1. U dzieci z ZN i chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie zaleca się w czasie rzutu ZN zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej 50 j./kg/dobę (podskórnie) lub kwasu acetylosalicylowego w dawce 2–3 mg/kg/dobę. Stosowanie heparyny może być ograniczone w czasie i zamienione w dalszym etapie postępowania na kwas acetylosalicylowy.
7.2. Leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych powinno być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad.

►►Bez względu na wskazanie do zastosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej jest chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie◀◀

KOMENTARZ

Większość dzieci z ZN nie wymaga stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, mimo iż w niewyrównanym ZN ryzyko zakrzepicy jest zwiększone. Bez względu na wskazanie do zastosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej jest chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie [1–3].

Leczenie przeciwzakrzepowe podejmowane jest w sytuacjach klinicznych, w których ryzyko zakrzepicy dodatkowo się zwiększa [4]. Niektórzy stosują leczenie małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w sytuacji przedłużania się ciężkiego steroidoopornego ZN [5]. Ryzyko zakrzepicy narasta wraz ze zmniejszeniem się stężenia albuminy w surowicy poniżej wartości 2,5 g/dl (25 g/l), a co za tym idzie — wiąże się z nasileniem białkomoczu.

Ponadto ryzyko zakrzepicy zwiększa się w następujących sytuacjach klinicznych [6–9]:
— zwiększona lepkość krwi, nadpłytkowość;
— unieruchomienie (masywne obrzęki);
— stosowanie diuretyków, hipowolemia;
— stężenie fibrynogenu > 6 g/l, stężenie antytrombiny III < 70%;

— hiperlipidemia;
— otyłość;
— wykonany zabieg operacyjny;
— choroba nowotworowa;
— nefropatia błoniasta, nefropatia wtórna z zespołem antyfosfolipidowym.

Wskazaniami względnymi do zastosowania profilaktyki zatorowo-zakrzepowej są [2, 3, 7, 9–12]:

— stężenie albuminy < 20–25 g/l;
— białkomocz > 10,0 g/l;
— wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) > 35 kg/m²;
— rodzinny wywiad w kierunku choroby zakrzepowo-zatorowej z udokumentowanym tłem genetycznym (trombofilia);
— niewydolność krążenia — klasa według *New York Heart Association* (NYHA) III/IV;
— niedawny zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej lub ortopedyczny;
— przedłużone unieruchomienie.

Należy pamiętać, że prowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej niesie za sobą ryzyko wystąpienia krwawienia.

Przeciwwskazaniami do profilaktycznego stosowania antykoagulantów są [7, 12]:

- brak współpracy pacjenta/rodziców;
- objawy skazy krwotocznej;
- poprzedzające krwawienie z przewodu pokarmowego;
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego grożące krwotokiem (guz mózgu, tętniak).

Nie opracowano odrębnych standardów leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych

u dzieci z ZN, ale są one włączone w wytyczne dotyczące leczenia takich powikłań w innych chorobach [8, 13].

Powikłania zakrzepowo-zatorowe, chociaż rzadko występują u dzieci z ZN, są zagrożeniem dla życia. Najczęściej opisuje się: zakrzepicę żył mózgowych, zakrzepicę płucną oraz zakrzepicę żył głębokich. Powikłania wymagają szybkiego rozpoznania i wczesnego, intensywnego leczenia [12, 14, 15].

Piśmiennictwo

1. Kerlin B.A., Blatt N.B., Fuh B. i wsp. Epidemiology and Risk Factors for Thromboembolic Complications of Childhood Nephrotic Syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J. Pediatr.* 2009; 155: 105–110.
2. Bauman M., Massicotte M.P., Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders. W: Geary D.F., Schaefer F. (red.) *Comprehensive pediatric nephrology*. 1st ed. Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc, 2008: 385–394.
3. KDIGO General principles in the management of glomerular disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 156–162.
4. Zaffanello M., Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Hematology* 2007; 12: 69–73.
5. Ziółkowska H. Zespól nerczycowy. *Pediatr. Dypl.* 2013; 17: 17–28.
6. Lilova M.I., Velkovski I.G., Topalov I.B. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15: 74–78.
7. Glasscock R.J. Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome: A Clinical Conundrum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2221–2225.
8. Grenda R., Ziółkowska H. Choroby układu moczowego. W: Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H. (red.) *Pediatrica*. PZWL, Warszawa 2013: 657–740.
9. Park S.J., Shin J.I. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J. Pediatr.* 2011; 54: 322–328.
10. Yang G.F., Schoepf U.J., Zhu H., Lu G.M., Gray J.C., Zhang L.J. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: imaging spectrum. *Acta Radiologica* 2012; 53: 1186–1194.
11. Kerlin B.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 989–997.
12. Suri D., Ahluwalia J., Saxena A.K. i wsp. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18: 803–813.
13. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. i wsp. American College of Chest P. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e737S–e801S.
14. Wright J.M., Watts R.G. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33: 261–264.
15. Wyszyńska T., Litwin M., Książek J., Borowski A., Jarmoliński T. Zespól nerczycowy. W: Sieniawska M., Wyszyńska T. (red.) *Nefrologia dziecięca, t. I. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2003.*

8. LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH U DZIECI Z IDIOPATYCZNYM ZESPOŁEM NERCZYCOWYM

ZALECENIE 8

W leczeniu zaburzeń lipidowych w przebiegu ZN zaleca się stosowanie tylko diety niskotłuszczowej.

8.1. Leczenie farmakologiczne opierające się na statynach powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków (długotrwałe i nasilone zaburzenia lipidowe) [2B].

KOMENTARZ

Hiperlipidemia towarzyszy większości przypadków ZN. Według wielu danych wystąpienie i nasilenie hiperlipidemii nie zależy od choroby leżącej u podłoża ZN, ale jest związane z wielkością proteinurii i hypoalbuminemii [1–3]. Dodatkowymi czynnikami mogącymi wpływać na te zaburzenia są wiek, stan odżywienia, stosowanie glikokortykosteroidów, środków moczopędnych i leków blokujących receptory β . U części dzieci z ZN stwierdza się podwyższenie stężeń cholesterolu (Chol), triglicerydów (TG),

lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) i lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*) również po uzyskaniu remisji ZN [2, 3].

Leczenie dietetyczne. W większości sytuacji klinicznych leczenie dietetyczne spotrzegane jest jako najbardziej fizjologiczne i powodujące (jeśli w ogóle) bardzo małe działania niepożądane. Jednak w przypadkach z nasiloną hipercholesterolemią postępowanie to może okazać się niewystarczające. Według nielicznych zaleceń z piśmiennictwa postępo-

Tabela 6. Statyny stosowane u dzieci

Nazwa	Wiek	Dawka [mg/d.]	Szlak metaboliczny	Lipofilność
Simvastatin	10–17	10–40	Substrat CYP3A3/4	+++
Lovastatin	10–17	10–40	Substrat CYP3A3/4	++
Atorvastatin	10–17	10–20	Substrat CYP3A3/4 Inhibitor CYP3A4	+
Pravastatin	8–13 14–18	20 40	Substrat CYP3A3/4 Inhibitor CYP3A4, CYP2C8/9, CYP2D6	– –

▶▶Przy stosowaniu statyn należy brać pod uwagę możliwość interakcji z cyklosporyną A◀◀

wanie dietetyczne powinno obejmować obniżenie ilości spożywanego tłuszczu do około 30% zapotrzebowania energetycznego ustroju, z ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych do 10% oraz spożycie cholesterolu poniżej 300 mg/dobę. Niekoniecznie przekłada się to na poprawę przebiegu klinicznego ZN.

Leczenie farmakologiczne. W leczeniu zaburzeń lipidowych można zastosować właściwie tylko inhibitory HMG-CoA (β -hydroksy- β -metyloglutarylo-CoA) reduktazy. Leki te od kilku lat cieszą się zasłużonym zainteresowaniem ze względu na dużą skuteczność obniżania stężenia cholesterolu w surowicy krwi przy niewielkiej liczbie notowanych działań niepożądanych. Należy także podkreślić, że możliwe jest również działanie bezpośrednie inhibitorów HMG-CoA reduktazy na rozplęm mezangium i komórki śródbłonna [4–7]. Obecnie leki z tej grupy najczęściej stosuje się w leczeniu hiperlipidemii w przebiegu ZN. Wydaje się, że u części chorych, głównie dorosłych z przedłużającym

się białkomoczem, leczenie to powinno już dzisiaj stanowić integralną część procesu leczniczego. Istnieje niewiele doniesień o stosowaniu statyn u dzieci z dyslipidemiami i prawidłową funkcją nerek. Według tych danych leki te obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL o 17–50% [8–10]. U dzieci optymalne postępowanie lecznicze w odniesieniu do hiperlipidemii w ZN nie zostało jednoznacznie określone. U dzieci z przewlekłą chorobą nerek stosowanie tych leków dopuszcza się w przypadku znacznego nasilenia zaburzeń lipidowych. Należy pamiętać, że te preparaty statyn, które są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, mogą wchodzić w interakcję z cyklosporyną. W tych przypadkach nasila się działania statyny (a nie CsA), co może skutkować działaniami niepożądanymi, w tym przede wszystkim uszkodzeniem mięśni. W czasie takiej skojarzonej terapii należy okresowo monitorować aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK) we krwi. Zalecane dawki statyn u dzieci przedstawiono w tabeli 6 [11–13].

Piśmiennictwo

1. Prescott W.A. Jr., Streetman D.A., Streetman D.S. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephritic syndrome. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 2105–2114.
2. Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629–639.
3. Saland J.M., Ginsberg H., Fisher E.A. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14: 197–204.
4. Gipson D.S., Massengill S.F., Yao L. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome PEDIATRICS 2009; 124: 47–757.
5. Avis H.J., Hutten B.A., Gagne C. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1121–1126.
6. de Jongh S., Ose L., Szamosi T. i wsp. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
7. Knipscheer H.C., Boelen C.C., Kastelein J.J. i wsp. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr. Res.* 1996; 39: 867–871.
8. McCrindle B.W., Helden E., Cullen-Dean G. i wsp. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 715–721.
9. McCrindle B.W., Ose L., Marais A.D. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2003; 143: 74–80.
10. Stein E.A., Illingworth D.R., Kwiterovich Jr. P.O. i wsp. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 137–144.
11. Pharmacological cholesterol-lowering treatment in children *Kidney International Supplements* 2013; 3: 282–283.
12. Dogra G.K., Watts G.F., Herrmann S., Thomas M.A., Irish A.B. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 62: 550–557.
13. Belay B., Belamarich P.F., Tom-Revzon C. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. *Pediatrics* 2007; 119: 370–380.

9. ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM ZESPOŁU NERCZICOWEGO

ZALECENIE 9
9.1. Zaleca się badanie stężenia 25(OH)D ₃ u dzieci z ZN.
9.2. Zaleca się podawanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę w okresie leczenia codziennymi dawkami prednizonu i 1000 IU/dobę u dzieci z ZN w okresie podawania steroidów co 48 godz., a następnie przez 3 miesiące po ich odstawieniu, jeśli następuje ono w okresie od października do marca [1A]. Suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D ₃ . Zalecana wartość to 30–50 ng/ml.
9.3. Zaleca się spożywanie przez dzieci diety z prawidłową zawartością wapnia: — u dzieci w wieku 1–3 lat — 500 mg/dobę; — u dzieci w wieku 4–8 lat — 800 mg/dobę; — u dzieci w wieku 9–18 lat — 1300 mg/dobę. W razie stosowania diet eliminacyjnych (np. hipoalergicznyc, bezmlecznych) — suplementowanie diety w wapń, dążąc do zalecanej zawartości dobowej [2B].
9.4. U dzieci przewlekle leczonych steroidami z powodu często nawracającego, steroidozależnego lub steroidoopornego ZN zaleca się kontrolne wykonywanie densytometrii 1 raz na 12 miesięcy.

KOMENTARZ

Utrata białka i minerałów w ZN, a także leczenie steroidami może powodować zmiany w tkance kostnej u chorych. W okresie rzutu ZN stwierdza się obniżone stężenie 25(OH)D₃ z powodu utraty białek transportowych witaminy D. Obniżenie stężenia 25(OH)D₃ może się także utrzymywać w okresie remisji choroby [1, 2]. Poza negatywnym wpływem białkomoczu na układ kostny dzieci z ZN narażone są także na działania niepożądane leczenia steroidami. Steroidy, hamując osteoblastogenezę i stymulując apoptozę osteoblastów, przyczyniają się do obniżenia obrotu kostnego i powstania osteoporozy. U chorych z ZN leczonych steroidami stwierdza

się zaburzenia mineralizacji (osteomalację) w badaniu biopsyjnym, zarówno u dorosłych [3], jak i u dzieci [4], oraz obniżenie gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym [5].

W nielicznych badaniach randomizowanych wykazano protekcyjną rolę podawania witaminy D i wzbogacania diety w wapń w trakcie leczenia steroidami dzieci z ZN [6–8]. Dzieci z często nawracającym i steroidozależnym ZN narażone są również na ryzyko gorszego wzrastania z powodu dużej skumulowanej dawki steroidów [9, 10]. Podawanie steroidów co 48 godz. nie wpływa istotnie na zahamowanie wzrastania i pozwala na osiągnięcie prawidłowego wzrostu ostatecznego [11, 12].

▶▶Utrata z moczem wapnia oraz białek transportowych dla witamin, a także leczenie steroidami przyczyniają się do występowania powikłań kostnych u dzieci z ZN◀◀

1. Banarjee S., Basu S., Sengupta J. Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case control study. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 1983–1989.
2. Weng F.L., Shults J., Herskovitz R.M., Zemel B.S., Leonard M.B. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 56–63.
3. Mittal S.K., Dash S.C., Tiwari S.C., Agarwal S.K., Saxena S., Fishbane S. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney Int.* 1999; 55: 1912–1919.
4. Freundlich M., Jofe M., Goodman W.G., Salusky I.B. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 400–407.
5. Gulati S., Godbole M., Singh U., Gulati K., Srivastawa A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1163–1169.
6. Choudhary S., Agarwal I., Seshadri M.S. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 1025–1032.
7. Bak M., Serdaroglu E., Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 350–354.
8. Gulati S., Sharma R.K., Gulati K., Singh U., Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1598–1603.
9. Emma F., Sest A., Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 783–788.
10. Donatti T.L., Koch V.H. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 789–795.
11. Elzouki A.Y., Jaiswal O.P. Long-term, small dose prednisone therapy in frequent relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin. Pediatr.* 1988; 27: 387–392.
12. Jabs K., Sullivan E.K., Avner E.D., Harmon W.E. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996; 61: 31–36.

Piśmiennictwo

10. SZCZEPIENIA W ZESPOLE NERCZYCOWYM

ZALECENIE 10
10.1. U dzieci z ZN w celu ograniczenia ryzyka zachorowania na ciężkie choroby infekcyjne zaleca się przeprowadzenie szczepień przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz coroczne szczepienie przeciw grypie zarówno chorych dzieci, jak i wspólnie zamieszkujących członków rodzin.
10.2. W przypadku szczepionek żywych zaleca się: — odroczenie szczepienia do czasu redukcji dawki prednizonu poniżej 1 mg/kg/dobę (< 20 mg/dobę) lub 2 mg/kg/48 godz. (< 40 mg/48 godz.); — zachowanie co najmniej 1-miesięcznego odstępu przed szczepieniem szczepionką żywą u dzieci leczonych lekami immunosupresyjnymi takimi jak inhibitory kalcyneuryny, lewamizol, mykofenolan mofetylu; — zachowanie co najmniej 3-miesięcznego odstępu przed szczepieniem szczepionką żywą u dzieci z ZN leczonych lekami cytotoksycznymi takimi jak cyklofosfamid, chlorambucil; — niestosowanie ich u pacjentów leczonych steroidami w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi; — zachowanie przez 3–6 tygodni szczególnych środków ostrożności po szczepieniu szczepionkami żywymi członków rodziny zamieszkującej wspólnie z leczonym immunosupresyjnie dzieckiem w celu minimalizacji ryzyka przeniesienia choroby.
10.3. Zaleca się, aby nieszczepione przeciwko ospie wietrznej dziecko z ZN leczone immunosupresyjnie otrzymywało immunoglobulinę przeciw wirusowi ospy w ciągu 72 godzin po kontakcie z chorym na ospę wietrzną.
10.4. Zaleca się, aby dzieci leczone immunosupresyjnie otrzymywały od początku objawów ospy wietrznej acyklowir lub walacyklowir.

►► Należy dążyć do pełnego zaszczepienia dzieci z ZN, zwłaszcza w okresie stosowania minimalnej korytkoterapii ◀◀

KOMENTARZ

Ryzyko zakażeń u dzieci z ZN jest większe niż populacyjne, co wynika z obniżenia odporności w przebiegu choroby, szczególnej podatności na zakażenia paciorkowcowe, zwłaszcza pneumokokowe choroby inwazyjne, stosowane leczenie immunosupresyjne. Obserwuje się również cięższy przebieg niektórych chorób zakaźnych, zwłaszcza ospy wietrznej, która u pacjentów leczonych immunosupresyjnie może przebiegać w sposób zagrażający życiu dziecka [1].

Według amerykańskiego Komitetu Doradczego do spraw Praktyki Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) oraz zaleceń Komitetu Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP, *American Academy of Pediatrics*) stałym przeciwwskazaniem do wykonywania szczepień ochronnych jest tylko reakcja anafilaktyczna na poprzednią dawkę szczepionki lub na jakikolwiek jej składnik.

Do czasowych przeciwwskazań zalicza się natomiast:

- ostrą chorobę o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu;
- zaostrenie przewlekłego procesu chorobowego [2].

Dzieci z ZN powinny być objęte obowiązującym w Polsce kalendarzem szczepień ochronnych z modyfikacjami wynikającymi z opisanych poniżej ograniczeń dotyczących leczenia immunosupresyjnego lub dużych dawek

steroidów. Bardzo ważne jest przestrzeganie terminów szczepień i uwzględnianie tylko faktycznych, okresowych przeciwwskazań, które są takie same, jak w populacji dzieci zdrowych. Unikanie szczepień w obawie przed nawrotem choroby może skutkować całkowitym brakiem odporności na wiele chorób zakaźnych [3].

Ponadto w obecnie obowiązującym w Polsce kalendarzu szczepień (*Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, poz. 63 z 19 października 2015 r.*):

- dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujące na nawracający zespół nerczycowy, jako grupa zwiększonego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, pozostają objęte dodatkowo obowiązkowym szczepieniem przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*;
- dzieci do ukończenia 12. roku życia z upośledzeniem odporności o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby czy przed leczeniem immunosupresyjnym pozostają objęte obowiązkowym szczepieniem przeciw ospie wietrznej (ponadto rodzeństwo dzieci z ZN do 12. roku życia, jeżeli nie chorowało na ospę). Szczepienie przeciw ospie jest bezpieczne u pacjentów leczonych małymi dawkami prednizonu;
- ponadto do szczepień zalecanych dla dzieci z ZN należy szczepienie przeciwko grypie według ogólnie obowiązujących zasad [4].

Tabela 7. Stosowanie poszczególnych szczepionek u dzieci z zespołem nerczycowym

Szczepionka	Duża dawka steroidów*	Mała dawka steroidów	Immunosupresja
DTaP/IPV/Hib	Tak	Tak	Tak
MenC	Tak	Tak	Tak
dTaP/IPV or DTaP/IPV	Tak	Tak	Tak
Td/IPV	Tak	Tak	Tak
Hep B	Tak	Tak	Tak
PCV/PPV	Tak	Tak	Tak
HPV	Tak	Tak	Tak
Grypa	Tak	Tak	Tak
Ospa	Nie	Tak	Nie
Gruźlica	Nie	Tak	Nie
Odra/świnka/różyczka	Nie	Tak	Nie

*Duża dawka steroidów: 2 mg/kg/dobę przez powyżej 1 tydzień lub 1 mg/kg/dobę przez powyżej 4 tygodnie

Tabela 8. Zasady szczepienia przeciwko pneumokokom u dzieci z zespołem nerczycowym lub inną przewlekłą chorobą nerek

Wiek przy pierwszej dawce	Wcześniej występujące dawki PCV7/PCV13	Wcześniej występujące dawki PPV23	Rekomendowany schemat szczepienia PCV13	Rekomendowany schemat szczepienia PPV23
2–23 miesiące	0–4 dawek	Nie stosuje się	Jak zdrowe dzieci	W 24. miesiącu (przynajmniej 8 tygodni po ostatnim PCV13), powtórzyć po 5 latach
24–71 miesięcy	Nieszczepieni	Nie stosuje się	2 dawki z co najmniej 8-tygodniowymi odstępami	1 dawka co najmniej 8 tygodni po PCV13, powtórzyć po 5 latach
24–71 miesięcy	Schemat poniżej 3 dawek	Nie stosuje się	1 dawka co najmniej 8 tygodni po ostatniej	1 dawka co najmniej 8 tygodni po PCV 13, powtórzyć po 5 latach
24–71 miesięcy	4 dawki PCV7	Nie	1 dawka najwcześniej 8 tygodni po ostatniej	1 dawka co najmniej 8 tygodni po PCV 13, powtórzyć po 5 latach
24–71 miesięcy	4 dawki PCV7	1 lub 2 dawki	1 dawka najwcześniej 8 tygodni po ostatniej	Powtórzyć PPV23 po 5 latach (jeśli wcześniej była tylko 1 dawka)
6–18 lat	Każde szczepienie PCV7	Nie	1 dawka	1 dawka powyżej 8 tygodni po PCV13, powtórzyć po 5 latach
6–18 lat	Każde szczepienie PCV7	1 lub 2 dawki	1 dawka	Powtórzyć PPV23 po 5 latach (jeśli wcześniej była tylko 1 dawka)

PCV7 — 7-walenta koniugowana szczepionka przeciw pneumokokom; PCV13 — 13-walenta koniugowana szczepionka przeciw pneumokokom; PPV23 — 23-walenta szczepionka polisacharydowa przeciw pneumokokom

Bezpieczeństwo poszczególnych szczepionek dla dzieci z ZN leczonych steroidami i/lub immunosupresyjnie przedstawiono w tabeli 7 [5].

Szczepienia przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej

Zgodnie z nowym zaleceniem ACIP z 2013 roku dzieci i nastolatki z wybranych grup wysokiego ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej powinny otrzymywać 13-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom PCV13. Zaleceniem objęto ponadto pacjentów w wieku 6–18 lat z niedoborami odporności, wymagających leczenia

immunosupresyjnego, z przewlekłą niewydolnością nerek oraz z ZN. Dzieciom po ukończeniu 2. roku życia z grup zwiększonego ryzyka inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w schemacie szczepień przeciw pneumokokom zaleca się dodatkowo polisacharydową szczepionkę PPV23 [5–8].

Zdaniem Komitetu szczepienie preparatem PCV13 należy przeprowadzić, nawet jeśli pacjentowi podano już skoniugowaną szczepionkę 7-walentną i/lub PPV23. Ponadto zalecane jest, aby pacjenci między 6. a 18. rokiem życia, którzy wcześniej nie otrzymali szczepienia przeciw pneumokokom PPV23, otrzymali 1 dawkę szczepionki.

Dokładne amerykańskie zalecenia dotyczące schematów szczepień przeciw pneumokokom szczepionkami PCV13 i PPV23 dzieci z ZN lub inną przewlekłą chorobą nerek w zależności od wieku oraz wcześniej stosowanych dawek szczepień przedstawiono w tabeli 8 [za AAP i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP)].

Schematy pozostałych szczepień nie odbiegają od stosowanych w populacji dzieci zdrowych.

Nieliczne prace opisujące odpowiedź na szczepienia, zwłaszcza przeciw pneumokokom oraz grypie, pacjentów z ZN leczonych steroidami i/lub immunosupresyjnie wskazują na uzyskiwanie przez nich zadowalającej odpowiedzi poszczepiennej [9–13].

STRESZCZENIE

Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej opracowało pierwsze zalecenia dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. Wytyczne, przygotowane przez doświadczonych nefrologów dziecięcych z różnych polskich ośrodków specjalistycznych, powstały na podstawie dostępnych zaleceń europejskich oraz amerykańskich oraz wyników badań i metaanaliz o wysokim stopniu wiarygodności. Wytyczne nie powinny być odczytane jako nakaz postępowania. Ich celem jest wsparcie dla

lekarzy zajmujących się dziećmi z chorobami nerek w ich wyborze najlepszej dla danego dziecka opcji diagnostycznej oraz terapeutycznej. Zalecenia będą w najbliższych latach regularnie aktualizowane, aby przybliżyć lekarzom informacje wynikające z postępu dokonującego się w dziedzinie glomerulopatii.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 4, 238–256

Słowa kluczowe: zespół nerczycowy, dzieci, steroidooporny zespół nerczycowy, steroidozależny zespół nerczycowy, powikłania zespołu nerczycowego, leczenie immunosupresyjne, leczenie objawowe, szczepienia

Piśmiennictwo

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (GN): *Kidney International Supplements* 2012; 2: 170–171.
2. Czajka H., Wysocki J. Szczepienia w profilaktyce chorób zakaźnych. *Vademecum. Helpmed*, Kraków 2010.
3. Rubik J. Szczepienia u pacjentów nefrologicznych — kiedy i jakie szczepionki są konieczne? *Klinika Pediatria* 2008; 16: 350–353.
4. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, poz. 63 z 19 października 2015 r.
5. Immunisation Guideline for Children with Chronic Kidney Disease, Renal Unit Royal Hospital for Sick Children Yorkhill Division, Nov.2011.: www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/Renal%20Unit%20
6. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010/Vol. 59/No. RR-11.
7. <http://aapredbook.aappublications.org/http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/index.html>.
8. The Section on Nephrology Newsletter AAP, 2012: www.aap.org/...aap/...Sections/Section...Nephrology/...
9. Alpay H., Yilduz N., Onar A., Temizer H., Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2002; 17: 181–183.
10. Poyrazoglu H., Dusunsel R., Gunduz Z., Patiroglu T., Koklu S. Antibody response to influenza A vaccination in children with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 57–60.
11. Ulinski T., Leroy S., Dubrel M., Danon S., Bensman A. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1107–1113.
12. Immunisation of the Immunocompromised Child Best Practice Statement February 2002. Royal College of Paediatrics and Child Health. www.rcpch.ac.uk.
13. Janus N., Vacher L.V., Karie S., Ledneva E., Deray G. Vaccination and Chronic Kidney Disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 800–807.