

Sytuacje szczególne w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego

Special aspects in the treatment of systemic lupus erythematosus

Joanna Kur-Zalewska, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układuowy, ciąża, wtórny zespół antyfosfolipidowy, tętnicze nadciśnienie płucne.

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy, secondary antiphospholipid syndrome, pulmonary arterial hypertension.

Streszczenie

W artykule przedstawiono sytuacje szczególne w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego, w tym okres ciąży, oraz istotne klinicznie choroby współistniejące, tj. wtórny zespół antyfosfolipidowy i tętnicze nadciśnienie płucne.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układuowy (TRU) jest autoimmunologiczną chorobą układuową przebiegającą z zajęciem wielu narządów i z szerokim spektrum objawów klinicznych, stwarzającą duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne [1, 2]. Trudności w leczeniu TRU wynikają m.in. ze współistnienia istotnych klinicznie chorób. Sytuacją wymagającą szczególnej uwagi jest planowanie i prowadzenie ciąży u kobiet chorych na TRU [1, 2].

Leczenie wtórnego zespołu antyfosfolipidowego u chorych na toczeń rumieniowaty układuowy

Obecnie nie ma dowodów na skuteczność pierwotnej profilaktyki zakrzepicy i niepowodzeń płożniczych u chorych na TRU z bezobjawową obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) [2–4]. W tej grupie chorych, szczególnie w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka rozwoju zakrzepicy (tab. I), należy rozważyć przewlekłe leczenie kwasem

Summary

We present special aspects in the treatment of systemic lupus erythematosus, including pregnancy and clinically significant comorbidities such as secondary antiphospholipid syndrome and pulmonary arterial hypertension.

acetylosalicylowym (*acetylsalicylic acid* – ASA) w małej dawce 75–100 mg/dobę [2–4].

U wszystkich chorych na TRU, u których obecne są przeciwciała aPL, zarówno chorych niemających objawów, jak i tych z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym (*antiphospholipid syndrome* – APS), zaleca się stosowanie hydroksychlorochiny [3–8]. Wykazano bowiem, że zmniejsza ona ryzyko wystąpienia zakrzepicy w tej grupie chorych [3, 4, 6–8].

U chorych na TRU z wtórnym APS, z niepowodzeniami płożniczymi i bez epizodów zakrzepowych w wywiadzie, wskazane jest stałe stosowanie małych dawek ASA [2–4]. Dotychczas nie wykazano korzyści z długotrwałej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi w tej grupie chorych [2–4].

U chorych na TRU z rozpoznaniem APS, z zakrzepicą żylną lub tętniczą w wywiadzie, we wtórnej profilaktyce konieczne jest przewlekłe leczenie doustnym antykoagulantem – warfaryną lub acenokumarolem [2–4, 9–11]. Intensywność leczenia przeciwzakrzepowego zależy od rodzaju i liczby przebytych epizodów zakrzepowych (tab. II) [2–4, 9–11].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Kur-Zalewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, faks +48 22 681 69 20, e-mail: jkur-zalewska@wim.mil.pl

Praca wpłynęła: 16.10.2012 r.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Tętnicze nadciśnienie płucne (*pulmonary arterial hypertension* – PAH) jest rzadkim objawem TRU, występującym u 0,5–14% chorych [12, 13]. Ze względu na istotne skrócenie czasu przeżycia w stosunku do ogólnej populacji chorych na TRU i chorych z idiopatycznym PAH grupa ta wymaga wczesnej diagnostyki i leczenia [12–14]. Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego w TRU przebiegającym z PAH obejmują: regularną aktywność fizyczną i nadzorowaną rehabilitację dostosowaną do aktualnej wydolności fizycznej chorego, opiekę psychologiczną i profilaktykę zakażeń (m.in. szczepienia przeciwko grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc) [14]. Chore z PAH nie powinny zachodzić w ciążę [14].

W leczeniu uzupełniającym u chorych na TRU z PAH należy rozważyć stosowanie leków moczopędnych (w przypadku wystąpienia objawowej prawokomorowej niewydolności serca), ciągłej tlenoterapii (w przypadku wystąpienia przewlekłej niewydolności oddechowej), leków antyarytmicznych pozbawionych ujemnego wpływu inotropowego, tj. digoksyny lub amiodaronu (w przypadkach tachyarytmii przedsionkowych) [14].

Wydaje się, że objawy PAH w przebiegu TRU mogą zmniejszyć się w wyniku leczenia choroby podstawowej [12–14]. Dlatego też należy u chorych rozważyć zastosowanie leków immunosupresyjnych, przede wszystkim

Tabela I. Czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy [5]
Table I. Risk factors of thrombosis [5]

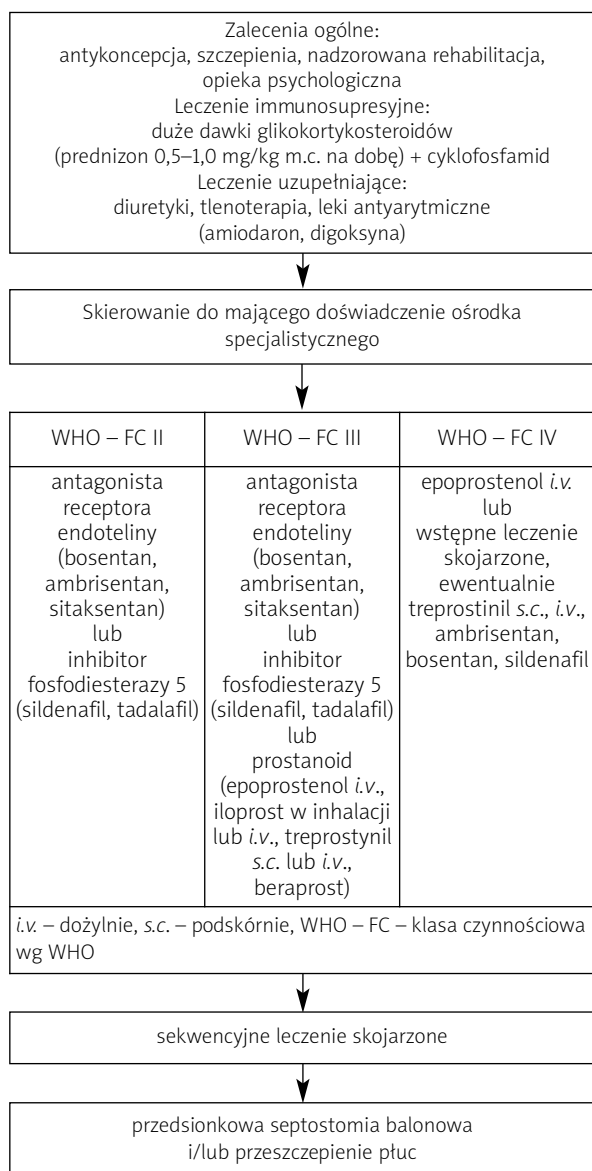
1. Wiek > 40 lat
2. Operacje, zwłaszcza duże zabiegi chirurgiczne (większość zabiegów trwających dłużej niż 45 minut, wymagających hospitalizacji, wykonywanych w znieczuleniu innym niż miejscowe i z otwarciem jam ciała) i ortopedyczne (zwłaszcza aloplastyka stawu kolanowego i biodrowego)
3. Urazy, zwłaszcza wielonarządowe, złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych
4. Niedowład lub porażenie kończyn dolnych
5. Nowotwory złośliwe i ich leczenie (chemio-, radio- i hormonoterapia)
6. Ciężkie choroby leczone zachowawczo, m.in. posocznica, niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA, niewydolność oddechowa, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół nerczycowy, zespoły mieloproliferacyjne (zwłaszcza czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość), nocna napadowa hemoglobinuria
7. Trombofilia wrodzona lub nabyta
8. Leki, tj. doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, selektywne modulatory receptora estrogenowego
9. Ciąża i potóg
10. Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela II. Długoterminowe leczenie wtórnego APS u chorych na TRU [2–4, 9–11]

Table II. Long-term treatment of secondary APS in patients with SLE [2–4, 9–11]

Sytuacja kliniczna	Leczenie
wszyscy chorzy	– wyeliminowanie lub zminimalizowanie innych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy i rozwoju miażdżycy – leczenie profilaktyczne heparyną w sytuacjach zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy – hydroksychlorochina
bezobjawowa obecność aPL	bez leczenia lub małe dawki ASA
APS z niepowodzeniami położniczymi	małe dawki ASA
APS z jednym epizodem zakrzepicy żylniej	doustny antykoagulant (INR 2–3)
APS z jednym epizodem zakrzepicy tętnicznej	doustny antykoagulant (INR 3–4) i ewentualnie ASA w małej dawce
APS z zakrzepicą, nawracającą pomimo właściwego leczenia	doustny antykoagulant (INR 3–4) + ASA w małej dawce
nieskuteczność powyższego leczenia katastroficznego APS	doustny antykoagulant (INR 3–4) + ASA w małej dawce ewentualnie dołączenie leków immunosupresyjnych, dożylnych immunoglobulin i/lub plazmaferez

aPL – przeciwi ciała antyfosfolipidowe, APS – zespół antyfosfolipidowy, ASA – kwas acetylosalicylowy



Ryc. 1. Algorytm leczenia PAH u chorych na TRU [12–14].

Fig. 1. Algorithm of PAH treatment in patients with SLE [12–14].

dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) i cyklofosfamidu (CYC) [12–14].

Oprócz leczenia ogólnego, uzupełniającego i immunosupresyjnego, u chorych na TRU przebiegający z PAH prowadzi się terapię nadciśnienia płucnego [12–14].

Wiadomo, że u chorych z PAH z dodatnią próbą wazodylatacyjną, uzyskaną w czasie cewnikowania prawego serca, korzystne może być długotrwałe leczenie wysokimi dawkami antagonistów wapnia [14]. Jednak dodatnią odpowiedź w teście wazoreaktywności i dobrą odpowiedź kliniczną

na blokery wapnia ma tylko odpowiednio ok. 10% i 5% chorych z idiopatycznym PAH, a przydatność tego testu i wartość przewlekłego stosowania inhibitorów wapnia nie są jednoznacznie określone u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej [13, 14]. Z tych powodów długotrwałe stosowanie dużych dawek antagonistów wapnia u chorych z PAH w przebiegu TRU pozostaje kontrowersyjne i nie jest zalecane [12–14].

W TRU z PAH zaleca się natomiast leczenie prostanoidami (epoprostenol, iloprost, treprostynil, beraprost), antagonistami receptora endoteliny (bosentan, sitaksentan, ambrisentan) i inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil, wardenafil) w monoterapii lub ewentualnie terapii skojarzonej [12–14].

Leczenie PAH w przebiegu TRU, w tym wybór leku pierwszego rzutu w zależności od klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), optymalny czas stosowania poszczególnych leków i ewentualnie dobór schematów skojarzonych, powinno być prowadzone w ośrodkach wysoko specjalistycznych (ryc. 1) [14].

Ciężkie PAH u chorych na TRU, zaliczonych do IV klasy wydolności WHO, z prawokomorową niewydolnością serca oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami, a także czekających na przeszczepienie płuc, może być wskazaniem do przedsionkowej septostomii balonowej [14].

W przypadkach niepowodzenia leczenia zachowawczego należy rozważyć kwalifikację chorych do przeszczepienia serca i płuc lub obu płuc [14].

U chorych na TRU należy pamiętać, że nadciśnienie płucne może być również wynikiem śródmiąższowej choroby płuc, choroby lewej części serca lub choroby zakrzepowozatorowej [12–14].

Ciąża u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Ciąża u chorych na TRU wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością zarówno matki, jak i płodu [1, 2, 15]. Czynnikiem ryzyka niepomyślnego zakończenia ciąży są: aktywna choroba podstawowa, toczeń nerkowy (*lupus nephritis* – LN), niewyrównane nadciśnienie tętnicze, wcześniejsze utraty ciąży, odstawienie hydroksychlorochiny przed ciążą lub w czasie ciąży oraz obecność przeciwciał aPL, anty-Ro, anty-La, anty-dsDNA i małe stężenie dopełniacza w surowicy [1, 2, 15]. W celu zmniejszenia tego ryzyka zaleca się planowanie ciąży u chorych na TRU znajdujących się przez minimum 6 miesięcy w okresie remisji lub przynajmniej w okresie stabilnej, niskiej aktywności choroby, a w przypadku chorych z LN – z białkomoczem < 0,5 g/dobę i przesączaniem kłębuszkowym (GFR) > 50 ml/min [1, 16].

Tabela III. Odstawianie leków przed ciążą u chorych na TRU [1, 15]**Table III.** *Withdrawal of medications before pregnancy in SLE patients [1, 15]*

Lek	Czas odstawienia leku
metotreksat	minimum 3 miesiące przed zapłodnieniem
leflunomid	minimum 2 lata przed zapłodnieniem lub procedura eliminacji leku (cholestyramina 3 × 8 g przez 11 dni, następnie dwukrotne oznaczenie stężenia leku w surowicy w ciągu 2 tygodni, jeśli stężenie wynosi > 0,02 mg/l, konieczne powtórzenie procedury eliminacji leku)
cyklofosfamid	minimum 3 miesiące przed zapłodnieniem
mykofenolan mofetylu	brak informacji
inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	najpóźniej po potwierdzeniu ciąży
antagoniści receptora angiotensyny II	najpóźniej po potwierdzeniu ciąży
warfaryna	najpóźniej przed 6. tygodniem ciąży

Tabela IV. Leczenie przeciwzakrzepowe w czasie ciąży u chorych na TRU i wtórny APS [1, 3, 4, 20]**Table IV.** *Anticoagulation treatment during pregnancy in patients with SLE and secondary APS [1, 3, 4, 20]*

Sytuacja kliniczna	Leczenie
bezobjawowa obecność aPL	bez leczenia lub małe dawki ASA
niepowodzenia potożnicze niespełniające kryteriów APS w wywiadzie	małe dawki ASA ewentualnie rozważyć leczenie heparyną
niepowodzenia potożnicze spełniające kryteria APS w wywiadzie	małe dawki ASA + heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej
zakrzepica żylna lub tętnicza w wywiadzie	małe dawki ASA + heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa w dawkach terapeutycznych
nieskuteczność powyższego leczenia	rozważyć: – doustny antykoagulant (INR 2,5) od II trymestru ciąży – dożylnie immunoglobuliny – plazmaferezy

aPL – przeciwi ciała antyfosfolipidowe, APS – zespół antyfosfolipidowy, ASA – kwas acetylosalicylowy

Przed zajściem w ciążę należy odpowiednio wcześniej odstawić wszystkie leki o potencjalnym działaniu teratogennym, m.in. CYC, mykofenolan mofetylu (MMF), metotreksat, leflunomid, inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron, acenokumarol i warfarynę (tab. III) [1, 2, 15–17].

U wszystkich chorych na TRU w okresie remisji lub niskiej aktywności choroby w czasie ciąży zaleca się kontynuację dotychczasowej terapii lekami dopuszczonymi do stosowania w ciąży, przede wszystkim hydroksychlorochiną w dawce 200–400 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem w dawce ≤ 10 mg/dobę,

rzadziej azatiopryną w dawce 1,5–2,5 mg/kg m.c. na dobę [1, 2, 16, 17].

W przypadku nieskuteczności powyższego leczenia wskazane jest stosowanie niefluorowanych GKS w dawkach pozwalających kontrolować aktywność choroby, cyklosporyny A (CsA) w dawce 2,5–5 mg/kg m.c. na dobę, dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez [1, 16].

W zaostrzeniach TRU przebiegających z zagrożeniem życia lub wydolności ważnych życiowo narządów należy rozważyć zastosowanie MMF lub CYC [1, 15, 18–21]. Stosowanie tych leków jest związane z dużym ryzykiem utraty ciąży, jednak szansa jej pomyślnego zakończenia

u chorej z ciężkim zaostrzeniem TRU, szczególnie z zajęciem nerek, jest minimalna [1, 19–21]. We wszystkich przypadkach zagrożenia życia matki chorej na TRU, związanych z zaostrzeniem choroby podstawowej, katastroficznym APS, zespołem HELLP [jednoczesne występowanie hemolizy (H), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (*elevated liver enzymes* – EL) i małopłytkowości (*low platelets* – LP)] i ciężkim stanem przedrzucawkowym należy również wziąć pod uwagę wcześniejsze zakończenie ciąży [1, 22].

U chorych z LN, szczególnie z obecnymi przeciwciałami aPL, trzeba rozważyć stosowanie w czasie ciąży ASA w małych dawkach, a w zespole nerczycowym – heparyny drobnocząsteczkowej [1, 16]. U chorych z wtórnym APS, poza leczeniem choroby podstawowej, wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe ASA w monoterapii lub w skojarzeniu z heparyną drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną (tab. IV) [1, 3, 4, 16, 17].

Leczenie przeciwzakrzepowe należy rozpocząć po potwierdzeniu ciąży, jednak nie później niż przed ukończeniem 7. tygodnia ciąży, i kontynuować do 6.–8. tygodnia po zakończeniu ciąży u chorych bez zakrzepicy w wywiadzie lub zamienić heparynę na doustny lek przeciwzakrzepowy jak najwcześniej po porodzie u chorych z przebytą zakrzepicą [1]. Leczenie przeciwzakrzepowe należy przerwać w okresie okołoporodowym [1]. Wydaje się, że wystarczające jest odstawienie heparyny na 6–24 godziny, a ASA na 7 dni przed planowanym porodem [1, 23]. Leczenie należy wznowić w ciągu 12–24 godzin po zakończeniu porodu, po uzyskaniu odpowiedniej hemostazy miejscowej [1, 23].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Kur-Zalewska J, Tłustochowicz W. Przygotowanie chorej na toczeń rumieniowaty układowy do ciąży. *Medycyna po Dyplomie* 2013; 22: 90-98.
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
- Khamashta MA, Pierangeli S, Harris EN. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Rheumatology*. Fifth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia 2011.
- Khamashta MA. Treatment of antiphospholipid syndrome. In: *Systemic Lupus Erythematosus*. Mosby Elsevier, 2007.
- Niżankowski R. Zakrzepica żył głębokich. W: *Choroby wewnętrzne*. Wydanie 1. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5: S16-S22.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 1257-1258.
- Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatment in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 924-929.
- Lim W, Crowther MA, Elkelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-1057.
- Les I, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Intensity and duration of anticoagulation therapy in antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 339-347.
- 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.
- Kähler CM, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. *Rheumatology* 2006; 45: 11-13.
- Distler O, Pignone A. Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases- from diagnosis to treatment. *Rheumatology* 2006; 45: 22-25.
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 11 (supl. 7).
- Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in the pregnant patient and neonatal lupus. In: *Rheumatology*. Fifth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia 2011.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, et al. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993; 20: 1152-1157.
- Clowse MEB, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14: 593-597.
- Petri M. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and neonatal lupus. In: *Rheumatology*. Fourth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia 2008.
- Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148-155.
- Kur-Zalewska J, Choroś D, Bujakowska O i wsp. Zespół HELLP u chorej na toczeń rumieniowaty układowy i wtórny zespół antyfosfolipidowy. *Reumatologia* 2011; 49: 456-458.
- Undas A. Długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe a planowe i doraźne zabiegi. *Med Prakt Chir* 2011; 3: 65-69.