



Magdalena Durlik<sup>1</sup>, Marcin Adamczak<sup>2</sup>, Ilona Kurnatowska<sup>4</sup>, Tomasz Stompór<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup>Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

# Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego — zasady postępowania w ciąży u kobiet z przewlekłą chorobą nerek (część I)

## Polish Society of Nephrology Working Group — management of the pregnant woman with chronic kidney disease (part I)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Durlik M, Adamczak M, Kurnatowska I et al. Polish Society of Nephrology Working Group — management of the pregnant woman with chronic kidney disease (part I). Renal Disease and Transplantation Forum 2021; 1. DOI: 10.5603/RDTF.2021.0005.

Należy cytować wersję pierwotną

### Abstract

This recommendations present diagnosis and management kidney diseases in pregnancy primary and secondary glomerular diseases, acute kidney injury, hypertension, urinary tract infections, inherited kidney disorders, kidney transplantation.

Forum Nefrol Edu 2021, vol 1, no 1, 20–46

**Key words: pregnancy, chronic kidney disease, primary and secondary glomerular diseases, immunosuppressive drugs, hypertension, urinary tract infections, renal transplantation, genetic disorders of the kidney, acute kidney injury**

▶▶Przesączanie  
kłębuszkowe  
zwiększa się o 50%  
(hiperfiltracja),  
a stężenie kreatyniny  
w surowicy  
się obniża; za  
prawidłowe wartości  
uważa się  
0,4–0,6 mg/dl◀◀

### WPROWADZENIE

**Magdalena Durlik**  
**ZMIANY W UKŁADZIE MOCZOWYM**  
**W PRZEBIEGU CIĄŻY**

W przebiegu prawidłowej ciąży zachodzą istotne zmiany hemodynamiczne. Dochodzi do wzrostu objętości krwi krążącej, zmniejszenia systemowego oporu naczyniowego i zwiększenia rzutu serca. Obserwuje się wzrost stężeń substancji wazodylatacyjnych (tlenek azotu, relaksyna) i względną oporność na substancje wazokonstrykcyjne (angiotensyna II). Obniżeniu ulega ciśnienie tętnicze — zazwyczaj najniższe wartości obserwuje się w 20. tygodniu

ciąży. Stąd łagodne/umiarkowane nadciśnienie tętnicze w okresie wczesnej ciąży może być maskowane przez zmiany fizjologiczne. Przesączanie kłębuszkowe zwiększa się o 50% (hiperfiltracja), a stężenie kreatyniny w surowicy się obniża (za prawidłowe wartości uważa się 0,4–0,6 mg/dl). Te fizjologiczne zmiany mogą maskować 2./3. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w czasie wczesnej ciąży. W okresie ciąży zaleca się ocenę czynności nerek za pomocą klirensu kreatyniny wyliczonego na podstawie dobowej zbiórki moczu; nie należy stosować wzorów na szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (MDRD, *Modification*

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej  
i Nefrologii Instytutu Transplantologii  
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa  
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

of Diet in Renal Disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Relaksacja mięśni gładkich (pod wpływem progesteronu) i mechaniczny ucisk rosnącej macicy mogą powodować fizjologiczne wodoneczerze. Wydzielanie białka z moczem w prawidłowej ciąży wzrasta z 60–90 mg/d. do 180–250 mg/d. Za górną wartość fizjologicznego białkomoczu w ciąży przyjęto 300 mg/d. Wzrost białkomoczu spowodowany jest hiperfiltracją, ale może także być związany ze zmianami w przepuszczalności błony ściennej kłębuszka. W niektórych obserwacjach wykazano również białkomocz cewkowy, będący wynikiem wzrostu stężeń białek wiążących retinol. W czasie ciąży zaleca się oznaczanie wskaźnika białko–kreatynina (UPCR, *urine protein/creatinine ratio*) jako testu przesiewowego. Przy podwyższonych wartościach UPCR należy wykonać oznaczenie białkomoczu ze zbiórki dobowej. Białkomocz powyżej 500 mg/d. występujący przed 20. tygodniem ciąży świadczy o chorobie nerek obecnej przed ciążą; mogą mu towarzyszyć aktywny osad moczu, nadciśnienie tętnicze, pogorszenie funkcji nerek, ryzyko stanu przedrzucawkowego (30%), zwłaszcza jeśli występuje nadciśnienie tętnicze, a białkomocz i nadciśnienie narastają w III trymestrze. Zespół nerczycowy rozwijający się w czasie ciąży, nawet przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym i zachowanej funkcji nerek, jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań u matki i płodu. Warto zwrócić uwagę, że podwyższona wartość UPCR jako izolowany białkomocz występuje u 15% kobiet w ciąży bez nadciśnienia tętniczego i choroby nerek [1, 2].

## PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

W PChN dochodzi do zaburzeń osi podwzgórze–przysadka–jajniki, co prowadzi do zaburzeń miesiączkowania, niepłodności i zaburzeń czynności seksualnych. Mimo tych ograniczeń reprodukcyjnych ciąża może wystąpić w każdym stadium zaawansowania PChN. W przypadku PChN ciąża powinna być planowana, a kobieta objęta interdyscyplinarną opieką specjalistyczną [3].

Przewlekła choroba nerek występuje u około 0,15–0,25% ciężarnych. Choroba nerek ma wpływ na przebieg ciąży, a ciąża wpływa na progresję choroby nerek. Nadciśnienie tętnicze, białkomocz oraz upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek są niezależnymi czynnikami ryzyka dla matki i płodu; ich negatywne oddziaływanie na przebieg ciąży ulega zsumowaniu. Im gorsza czynność ne-

rek przed ciążą, tym większe ryzyko wzrostu białkomoczu, pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego, porodu przedwczesnego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*), stanu przedrzucawkowego, pogorszenia funkcji nerek. Piccoli i wsp. wykazali, że nawet wczesne stadia PChN wpływają na wystąpienie powikłań u matki i płodu [4]. Metaanaliza 23 badań obserwacyjnych wśród ciężarnych kobiet w stadiach 1.–4. PChN wykazała większe ryzyko powikłań w ciąży u kobiet z PChN w porównaniu z kobietami bez PChN: obserwowano większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, niskiej urodzeniowej masy ciała, cięcia cesarskiego, niepowodzenia ciąży [5]. Rokowanie dla matki i płodu w PChN zależy od [6]:

- stopnia zaawansowania PChN;
- choroby podstawowej nerek i jej aktywności;
- współwystępowania nadciśnienia tętniczego;
- występowania niedokrwistości;
- współwystępowania zakażeń układu moczowego;
- stosowanego leczenia;
- wystąpienia powikłań typowych dla ciąży.

## Piśmiennictwo

1. Gonzalez Suarez M.L., Kattah A., Grande J.P., Garovic V. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73: 119–130.
2. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R. i wsp. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases. *J. Clin. Med.* 2018; 7: 415.
3. Wiles K.S., Nelson-Piercy C., Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14: 165–184.
4. Piccoli G.B., Attini R., Vasario E. i wsp. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 844–855.
5. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L. i wsp. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964–1978.
6. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R. i wsp. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 2011–2022.

## LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE U Kobiet W CIĄŻY

### Magdalena Durlik

W okresie ciąży ekspozycja na leki immunosupresyjne jest zmieniona w związku ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, wzrostem przesączania kłębuszkowego i metabo-

▶▶Wydzielanie białka z moczem w prawidłowej ciąży wzrasta z 60–90 mg/d. do 180–250 mg/d. Za górną wartość fizjologicznego białkomoczu w ciąży przyjęto 300 mg/d◀◀

▶▶Obserwowano większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, niskiej urodzeniowej masy ciała, cięcia cesarskiego, niepowodzenia ciąży◀◀

▶▶Zespół nerczycowy rozwijający się w czasie ciąży, nawet przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym i zachowanej funkcji nerek, jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań u matki i płodu◀◀

▶▶W przypadku PChN ciąża powinna być planowana, a kobieta objęta interdyscyplinarną opieką specjalistyczną◀◀

▶▶Nadciśnienie tętnicze, białkomocz oraz upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek są niezależnymi czynnikami ryzyka dla matki i płodu; ich negatywne oddziaływanie na przebieg ciąży ulega zsumowaniu◀◀

**Tabela 1.** Klasyfikacja leków immunosupresyjnych stosowanych u kobiet w ciąży według FDA

Kategoria	Definicja
<b>A</b>	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze i możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna.
<b>B</b>	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet w ciąży nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu.
<b>C</b>	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet, lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani wśród ludzi.
<b>D</b>	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne).
<b>X</b>	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub wśród ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania.

**Tabela 2.** Leki immunosupresyjne — kategorie ryzyka dla płodu

Lek immunosupresyjny	Kategoria FDA
Leki uważane za bezpieczne	
Azatiopryna	<b>D</b>
Cyklosporyna	<b>C</b>
Takrolimus	<b>C</b>
Glikokortykosteroidy	<b>B</b>
<b>Leki niezalecane w okresie ciąży</b>	
Belatacept	<b>C</b>
Pochodne kwasu mykofenolowego	<b>D</b>
Inhibitory mTOR	
Syrolimus, ewerolimus	<b>C</b>
Cyklofosfamid	<b>D</b>
Metotreksat, leflunomid	<b>X</b>
<b>Leki stosowane w indukcji i leczeniu procesu odrzucania</b>	
Bazyliksymab	<b>B</b>
Antylimfocytarne przeciwciała poliklonalne	<b>C</b>
Rytuksymab	<b>C</b>
Dożylna immunoglobulina (IVIg, <i>intravenous immunoglobulin</i> )	<b>C</b>
Ekulizumab	<b>C</b>

▶▶Leki immunosupresyjne przechodzą przez łożysko, dlatego istnieje konieczność dostosowania schematów terapii i dawek leków, tak aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia płodu◀◀

lizmem łożyskowym. Leki immunosupresyjne przechodzą przez łożysko, dlatego istnieje konieczność dostosowania schematów terapii i dawek leków, tak aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia płodu. W tabeli 1 przedstawiono zasady klasyfikacji leków immunosupresyjnych do poszczególnych kategorii bezpieczeństwa u kobiet w ciąży według amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

W grudniu 2014 roku FDA wydała nowe zalecenia, w których określiła, jak należy rozpatrywać bezpieczeństwo stosowania leków u kobiet

w ciąży, i zniósła dotychczasową klasyfikację na kategorie A, B, C, D, X. Uznano, że sama klasyfikacja literowa oraz sugerowanie się tylko i wyłącznie przynależnością do określonych kategorii są niewystarczające. Należy bardzo dokładnie przeanalizować dostępne dane na temat ewentualnego oddziaływania na ciążę i na dziecko [1].

Mimo wprowadzonych zmian w piśmiennictwie nadal stosuje się starą klasyfikację FDA, ale trzeba pamiętać o dokładnym zapoznaniu się z zagrożeniami związanymi ze stosowaniem danego leku, wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) (tab. 2).

U ciężarnej biorczyni jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez glikokortykosteroidów lub z nimi oraz azatioprynę. Nie zaleca się stosowania mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu, syrolimusu ani ewerolimusu. Co najmniej 6 tygodni przed zejściem w ciążę powinno się odstawić u pacjentki kwas mykofenolowy i inhibitory sygnału proliferacji (m-TOR).

## LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

### GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Glikokortykosteroidy (GS) są stosowane w wielu pierwotnych i wtórnych nefropatiach oraz chorobach autoimmunologicznych. Najczęściej stosuje się prednizon, prednizon oraz metyloprednizon. GS hamują ekspresję genów dla cytokin prozapalnych [interleukiny IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )]. Powodują liczne działania niepożądane, takie jak: osteoporoza, martwica aseptyczna kości, obniżona odporność na zakażenia, zaćma, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia psychiczne. Stosowanie GS w czasie ciąży jest bezpieczne. Leki te przechodzą przez łożysko, które jednak metabolizuje większość (90%) matczynej dawki i dlatego płód jest chroniony przed działaniem GS. Zaleca się, aby u kobiet w ciąży dawka prednizonu nie przekraczała 15 mg/d. Glikokortykosteroidy mogą też być podawane w dużych dawkach (pulsach), jeżeli zaistnieją wskazania kliniczne. Sporadycznie opisywano zahamowanie kory nadnerczy u noworodka, zwłaszcza w sytuacji gdy matka otrzymywała duże dawki GS. Ekspozycja na GS w mleku matki wynosi 0,1% dawki matki. Karmienie piersią przy dobowej dawce do 20 mg jest bezpieczne [2, 3].

### INHIBITORY KALCYNEURYNY (CNI) — CYKLOSPORYNA A (CSA), TAKROLIMUS

Mechanizm działania cyklosporyny i takrolimusu pomimo różnic w budowie chemicznej jest taki sam i polega na hamowaniu enzymu fosfatazy serynowo-treoninowej — kalcyneuryny. Cyklosporyna A jest cyklicznym polipeptydem wyizolowanym z grzyba *Tohyocladium*, takrolimus zaś jest antybiotykiem makrolidowym wyizolowanym ze *Streptomyces tsukubaensis*, który hamuje kalcyneurynę silniej niż CsA. Kalcyneuryna to fosfataza defosforylująca czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NFAT, *nuclear factor of activated T-cells*), który aktywuje promotory ge-

nów dla wielu cytokin aktywujących limfocyty T, m.in. IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Dochodzi do hamowania aktywacji i klonalnej ekspansji limfocytów T. Klasyczny takrolimus o natychmiastowym uwalnianiu podaje się 2 razy na dobę. Dostępna jest również postać takrolimusu o zmodyfikowanym uwalnianiu (takrolimus MR) oraz takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu LCPT (Envarsus<sup>®</sup>); dwa ostatnie preparaty, w przeciwieństwie do klasycznej postaci takrolimusu, podaje się raz na dobę. Obydwa inhibitory kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) są metabolizowane przez cytochrom P450 3A (CYP3A), zlokalizowane w układach mikrosomalnych jelit i wątroby. Obydwa leki są też substratami dla glikoproteiny P. Metabolizm w jelitach za pomocą glikoproteiny P oraz CYP3A stanowi tak zwany metabolizm pierwszego przejścia. Wątroba jest głównym miejscem metabolizmu leków, ale metabolizm jelitowy może stanowić nawet połowę przemian CNI. Obydwa leki są wydzielane głównie do żółci, w niewielkim stopniu z moczem, nie ma więc konieczności modyfikowania ich dawek u chorych z PChN. Inhibitory kalcyneuryny są lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, wykazują się również dużą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą, toteż obligatoryjne jest monitorowanie ich stężeń we krwi. Zaleca się monitorowanie najniższego stężenia leku (*trough level*,  $C_0$ ) tuż przed podaniem kolejnej dawki. Interakcje CNI z wieloma innymi lekami wymagają kontroli ich stężeń we krwi oraz przewidywania potencjalnych następstw. Każdy lek, który oddziałuje na aktywność CYP3A, jest substratem dla glikoproteiny P lub też interferuje z lekiem, który na niego wpływa, powinien być rozważany pod kątem interakcji z CNI. Nie należy spożywać żywności wpływającej na jelitowe lub wątrobowe enzymy CYP3A, owoców takich jak grejpfrut, pomelo, karambola, przypraw takich jak kurkuma i imbir, ziół, takich jak dziurawiec. CNI mogą być przyczyną hiperkalemii, hipomagnezemu, hipokalcemii, hiperurykemii czy kwasicy hiperchloremicznej. Leki te są nefrotoksyczne, neurotoksyczne, działają diabetogennie. U większości chorych występują nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia — częściej u pacjentów otrzymujących CsA.

Uważa się, że stosowanie CNI u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Inhibitory kalcyneuryny przechodzą przez łożysko do krążenia płodowego. Wykazano, że stężenie takrolimusu we krwi pępowinowej wynosi 70% stężenia matki. Niższe stężenie u dziecka tłumaczy się

►►U ciężarnej biorczyni jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez glikokortykosteroidów lub z nimi oraz azatioprynę. Nie zaleca się stosowania mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu, syrolimusu ani ewerolimusu. Co najmniej 6 tygodni przed zejściem w ciążę powinno się odstawić u pacjentki kwas mykofenolowy i inhibitory sygnału proliferacji (m-TOR)◀◀

►►Uważa się, że stosowanie CNI u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Inhibitory kalcyneuryny przechodzą przez łożysko do krążenia płodowego. Wykazano, że stężenie takrolimusu we krwi pępowinowej wynosi 70% stężenia matki◀◀



▶▶ U ciężarnej biorczyni przy niedokrwistości (RBC < 3,5 mln/ $\mu$ l) i/lub hipoalbuminemii (< 3,0 g/dl) wzrasta frakcja wolnego takrolimusu (aktywnego biologicznie) i rośnie ryzyko toksyczności (nefrotoksyczność, zakażenia, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, niska urodzeniowa masa ciała)◀◀

▶▶ Mimo zakwalifikowania do kategorii D azatiopryna może być stosowana w ciąży. Penetracja leku przez łożysko wynosi 50–90% stężeń matczynych, wątroba płodu nie wykazuje jednak aktywności pyrofosforylasy inozynowej, enzymu konwertującego azatioprynę do jej postaci aktywnej, czyli 6-merkaptopuryny◀◀

aktywnym transportem takrolimusu z płodu do matki przez łożyskową glikoproteinę P, a także różnicą w morfologii krwi matki i dziecka. Badania farmakokinetyczne stężeń takrolimusu we krwi pełnej u kobiet w ciąży wykazały ich obniżenie w II trymestrze i konieczność zwiększenia dawki takrolimusu o 20–25% w celu utrzymania terapeutycznych stężeń leku we krwi. Zazwyczaj zaleca się utrzymywanie stężeń leków immunosupresyjnych we krwi pełnej przynajmniej na takim samym poziomie jak przed ciążą. Należy jednak pamiętać, że takrolimus wiąże się z białkami i krwinkami czerwonymi (85–95%). U ciężarnej biorczyni przy niedokrwistości [czerwone krwinki (RBC, *red blood cells*) < 3,5 mln/ $\mu$ l] i/lub hipoalbuminemii (< 3,0 g/dl) wzrasta frakcja wolnego takrolimusu (aktywnego biologicznie) i rośnie ryzyko toksyczności (nefrotoksyczność, zakażenia, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, niska urodzeniowa masa ciała). U pacjentek z niedokrwistością i hipoalbuminią niedostosowywanie dawki oznacza utrzymanie niezmiennego stężenia wolnego takrolimusu. Dostosowanie dawki w celu utrzymania jego stężenia w zakresie terapeutycznym może oznaczać podwojenie stężenia wolnego takrolimusu. W praktyce klinicznej oznaczenie stężenia wolnego lub osoczowego takrolimusu jest niedostępne. Proponowane postępowanie to niezmiennianie dawki, do momentu aż stężenie obniży się o więcej niż 50% lub spadnie poniżej dolnego zakresu normy — wówczas dawkę należy podwyższyć.

Nie opisano zwiększonej częstości wad wrodzonych u dzieci matek leczonych CNI w porównaniu z populacją ogólną. Natomiast takrolimus może być odpowiedzialny za odwracalną nefrotoksyczność i hiperkaliemię u noworodka. Stężenie leku w mleku matki jest minimalne (< 1% dawki matki) [2–4].

### AZATIOPRYNA

Azatiopryna jest antymetabolitem, analogiem purynowym włączanym do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) w komórce, w wyniku czego hamuje syntezę nukleotydów purynowych, proliferację limfocytów i innych komórek szpiku. Lek nie wymaga monitorowania stężeń we krwi. Nie jest też wydalany przez nerki. Najczęstszym powikłaniem związanym ze stosowaniem azatiopryny jest jej mielotoksyczność; może także powodować zapalenie wątroby i cholestazę. Przy jednoczesnym stosowaniu azatiopryny i allopurinu należy zredukować dawkę azatiopryny o 50–75% lub

odstawić lek, aby uniknąć ciężkiego uszkodzenia szpiku [2, 3].

Mimo zakwalifikowania do kategorii D azatiopryna może być stosowana u kobiet w ciąży. Penetracja leku przez łożysko wynosi 50–90% stężeń matczynek, wątroba płodu nie wykazuje jednak aktywności pyrofosforylasy inozynowej, enzymu konwertującego azatioprynę do jej postaci aktywnej, czyli 6-merkaptopuryny. Zalecana dawka azatiopryny nie powinna przekraczać 2 mg/kg mc./d., optymalna to 1 mg/kg mc./d. Karmienie piersią jest bezpieczne, u dziecka stwierdza się 1% dawki matki.

### MYKOFENOLAN MOFETYLU I SÓL SODOWA MYKOFENOLANU SODU

Mykofenolan mofetylu (MMF, *mycophenolate mofetil*) i mykofenolan sodu (MPS, *mycophenolate sodium*) są prolekami. Aktywny składnik, który jest z nich uwalniany, to kwas mykofenolowy (MPA, *mycophenolic acid*). MPA jest odwracalnym inhibitorem enzymu dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH, *inosine-5'-monophosphate dehydrogenase*). IMPDH jest kluczowym enzymem biorącym udział w syntezie puryn *de novo* i katalizującym tworzenie nukleotydów guazynowych z inozyny. Zmniejszenie wytwarzania nukleotydów guanozynowych przez MPA stanowi względnie wybiórcze działanie antyproliferacyjne dotyczące limfocytów. Limfocyty w większym stopniu niż inne komórki są zależne od produkcji puryn *de novo* i nie posiadają alternatywnej ścieżki syntezy nukleotydów guanozynowych, stąd obserwuje się selektywne działanie antymetaboliczne leku. MPA hamuje proliferację limfocytów T i B. MPS jest dojelitową formą kwasu mykofenolowego, podczas gdy wchłanianie MMF ma miejsce w żołądku (przy pH < 5,0). Po absorpcji preparaty natychmiast ulegają hydrolizie do aktywnej cząsteczki — kwasu mykofenolowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 1–2 godzin. Następnie MPA ulega glukuronizacji do postaci nieaktywnej glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG, *mycophenolic acid glucuronide*). Krążenie jelitowo-wątrobowe oraz deglukuronizacja MPAG do MPA w jelitach przy udziale bakterii jelitowych mogą powodować powstanie drugiego szczytu MPA po około 5–6 godzinach. Nie ma konieczności modyfikacji dawek leków przy uszkodzeniu funkcji nerek. Większość działań niepożądanych dotyczy przewodu pokarmowego, z biegunką występującą nawet u 30% chorych; obserwuje się

również nudności, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, wymioty. Opisuje się także objawy uszkodzenia szpiku (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość). MPA nie wywiera natomiast efektu nefrotoksycznego, neurotoksycznego, hepatotoksycznego. Mykofenolany nie są zalecane w ciąży, są teratogenne u ludzi, powodują poronienia i wady wrodzone. Od 45% do 49% przypadków ekspozycji na mykofenolan w łonie matki kończy się poronieniem, natomiast w 23–27% przypadków ekspozycja ta powoduje wady wrodzone. Przed rozpoczęciem leczenia MPA konieczne jest uzyskanie negatywnego wyniku testu ciążowego. Mykofenolany należy odstawić co najmniej 6 tygodni przed koncepcją [2, 5].

### **INHIBITORY MTOR — SYROLIMUS, EWEROLIMUS**

Enzym mTOR jest kinazą regulującą proces podziału komórkowego. Syrolimus i ewerolimus — inhibitory kinazy mTOR — hamują progresję cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S, a tym samym zmniejszają zależną od cytokin proliferację komórek. Syrolimus podaje się raz na dobę, a ewerolimus 2 razy na dobę. Siła działania immunosupresyjnego inhibitorów mTOR odpowiada pochodnym MPA; wykazują one słabsze działanie immunosupresyjne w porównaniu z CNI. Inhibitory mTOR hamują również angiogenezę, proliferację komórek śródbłonna, wykazują właściwości przeciwnowotworowe. Są metabolizowane przez system enzymów mikrosomalnych CYP3A, wykazują więc podobne interakcje lekowe co CNI. Są to leki o wąskim indeksie terapeutycznym; wymagane jest monitorowanie ich stężeń we krwi ( $C_0$ ). Powodują hipokaliemię, hipomagnezemię, opóźnienie gojenia się ran oraz chłonnokotki, hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię, obrzęki obwodowe, białkomocz, owrzodzenia jamy ustnej, odwracalne upośledzenie spermatogenezy. Inhibitory mTOR mają potencjał teratogeny, dlatego leki te trzeba odstawić przed planowaną ciążą [2, 3].

Planując ciążę, należy odstawić mykofenolany i inhibitory mTOR. Leki te można zastąpić azatiopryną.

3. Bączkowska T., Durlik M. Leki immunosupresyjne. Zasady leczenia immunosupresyjnego. [W:] Cierpka L., Durlik M. (red.). Transplantologia kliniczna. Termedia, Poznań 2015: 196–220.
4. Hebert M.F., Zheng S., Hays K. i wsp. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation* 2013; 15: 908–915.
5. King R.W., Baca M.J., Armenti V.T., Kaplan B. Pregnancy outcomes related to mycophenolate exposure in female kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 151–160.

### **NADCIŚNIENIE TĘNICZE U KOBIET W CIĄŻY Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK**

**Marcin Adamczak**

Biorąc pod uwagę odrębności patofizjologiczne i różnice w obrazie klinicznym, nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży, podobnie jak w populacji ogólnej, u chorych z PChN, dzieli się na dwa stany kliniczne: nadciśnienie tętnicze przewlekłe (tj. występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży) i nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą (tj. rozwijające się po 20. tygodniu ciąży). W obrębie nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą wyróżnia się ponadto stan przedzręczawkowy [1, 2].

Przewlekła choroba nerek zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży [3]. Nadciśnienie tętnicze występuje u około 20–50% ciężarnych z PChN, a częstość ta ulega zwiększeniu wraz ze stopniem zaawansowania PChN [4]. Dane dotyczące odrębności patofizjologicznych nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych z PChN pochodzą z badań na zwierzętach doświadczalnych oraz badań klinicznych obejmujących małe grupy kobiet w ciąży. Wynika z nich, że główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z PChN jest niezdolność chorych nerek do fizjologicznej adaptacji do ciąży, polegającej na zwiększeniu filtracji kłębuszkowej o około 50%. W efekcie dochodzi do retencji sodu w organizmie oraz hiperwolemii i w konsekwencji do zwiększenia ciśnienia tętniczego [5]. Ponadto można przypuszczać, że podobnie jak w PChN u kobiet niebędących w ciąży, w patogenezie nadciśnienia tętniczego uczestniczy również zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego oraz układu renina–angiotensyna [6].

Wraz z zaawansowaniem PChN i wzrostem ciśnienia tętniczego zwiększeniu ulega ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących przebiegu ciąży. Gorsze jest również rokowanie dla płodu i matki. U ciężarnych kobiet z PChN i nadciśnieniem tętniczym częściej występują poronienia, stan przedzręczawkowy, rzucawka i przedwczesny poród. Ponadto po zakończeniu ciąży noworodki częściej charakteryzują się małą masą urodze-

▶▶ Inhibitory mTOR mają potencjał teratogeny, dlatego leki te trzeba odstawić przed planowaną ciążą ◀◀

▶▶ Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży u chorych z PChN, dzieli się na dwa stany kliniczne: nadciśnienie tętnicze przewlekłe (tj. występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży) i nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą (tj. rozwijające się po 20. tygodniu ciąży) ◀◀

### **Piśmiennictwo**

1. Food and Drug Administration, HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed. Regist.* 2014; 79: 72063–720103.
2. Ponticelli C., Moroni G. Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J. Clin. Med.* 2018; 7: 552.

niową (wynikającą z opóźnionego wzrostu płodu IUGR, *intrauterine growth restriction*), częściej wymagają pobytu na oddziale intensywnej terapii, większa jest również śmiertelność okołoporodowa [7, 8].

Definicja nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z PChN, podobnie jak w populacji ogólnej, opiera się na wartościach ciśnienia tętniczego uzyskanych w gabinetowych pomiarach ciśnienia tętniczego. Pomiar należy wykonać zgodnie z ogólnymi zaleceniami ustalonymi przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego [1]. Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 140$  mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze w czasie ciąży określa się jako łagodne ( $140\text{--}159/90\text{--}109$  mm Hg) lub ciężkie ( $\geq 160/110$  mm Hg) [1, 2, 9]. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego łagodnego należy potwierdzić w pomiarach pozagabinetowych (tj. w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego lub w pomiarach domowych), a jeżeli są one niedostępne, rozpoznanie należy potwierdzić w trakcie 2 osobnych porad lekarskich. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego trzeba potwierdzić w ciągu 7 dni w I trymestrze i w ciągu 3 dni w II i III trymestrze. Do rozpoznania nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży należy stosować te same wartości ciśnienia tętniczego jak w populacji ogólnej [2], tj.: średnia z okresu dnia w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz średnie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych  $\geq 135$  i/lub  $\geq 85$  mm Hg lub średnia z okresu nocy w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego  $\geq 120$  i/lub  $\geq 70$  mm Hg. W przypadku pomiarów gabinetowych i domowych preferuje się pomiar ciśnienia tętniczego aparatem automatycznym posiadającym odpowiednią rekomendację [9]. Lista rekomendowanych automatycznych aparatów do pomiarów ciśnienia zarówno gabinetowych, jak i domowych znajduje się na stronie internetowej <http://bhsoc.org/bp-monitors/bp-monitors/>. Przy wykonywaniu pomiarów ciśnienia tętniczego bardzo ważny jest prawidłowy rozmiar mankietu. Jeśli środkowa część ramienia ma obwód większy niż 33 cm, należy użyć dużego mankietu [1, 10]. U kobiety ciężarnej z PChN konieczne jest ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego (pomiar domowy — 2 pomiary dziennie, tj. rano i wieczorem; rano na czczo i przed przyjęciem leków; wieczorem przed posiłkiem i przed przyjęciem leków). U kobiet w ciąży z PChN ze względu na występujący często w PChN nieprawidłowo-

wy dobowy profil ciśnienia tętniczego (brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego), jak również częste występowanie nadciśnienia utajonego należy dążyć w miarę możliwości do wykonywania całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego zarówno przy rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego, jak i przy monitorowaniu efektów leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego u każdej kobiety w ciąży z PChN należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe. Wartości docelowe ciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych z PChN są podobne jak u ciężarnych bez PChN, tzn. u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym i PChN powinno się dążyć do docelowego ciśnienia rozkurczowego  $81\text{--}85$  mm Hg [11–14]. Taką wartość docelowego rozkurczowego ciśnienia tętniczego ustalono na podstawie wyników badania CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) [11] — jedyne randomizowanego badania oceniającego korzyści z bardziej lub mniej intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego w okresie ciąży. W badaniu tym wykazano, że bardziej intensywne zmniejszanie rozkurczowego ciśnienia tętniczego (do  $81\text{--}85$  mm Hg) wiązało się z niższą zapadalnością na ciężkie nadciśnienie tętnicze. Występowanie ciężkiego nadciśnienia tętniczego natomiast zwiększa częstość powikłań u matki i płodu. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających optymalny zakres skurczowego ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Autorzy obecnego stanowiska uznali — podobnie jak autorzy ostatnio opublikowanych wspólnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTNT/PTK/PTGiP) — za uzasadnione uznanie jako docelowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie  $110\text{--}139$  mm Hg [2]. W przypadku uzyskania w wyniku leczenia wartości ciśnienia tętniczego niższych od docelowych (tj. skurczowego ciśnienia tętniczego  $< 110$  mm Hg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego  $\leq 80$  mm Hg) należy zmniejszyć intensywność terapii przeciwnadciśnieniowej, zbyt intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego bowiem upośledzać przepływ krwi przez łożysko i powodować pogorszenie dobrostanu płodu. W przypadku uzyskania w wyniku terapii wartości ciśnienia tętniczego większych od docelowych (tj. skurczowego ciśnienia tętniczego  $> 140$  mm Hg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego  $> 85$  mm Hg) zaleca się intensyfikację leczenia przeciwnadciśnieniowego.

►►Autorzy obecnego stanowiska uważają za uzasadnione uznanie jako docelowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie  $110\text{--}139$  mm Hg◄◄



Stanem nagłym, w którym niezbędne jest skierowanie chorej w ciąży do szpitala, jest utrzymywanie się (w kilkakrotnych kolejnych pomiarach w czasie 15–30 minut) ciśnienia tętniczego  $\geq 160/\geq 110$  mm Hg [2, 14].

Postępowanie niefarmakologiczne u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym i PChN powinno polegać na całkowitym zaprzestaniu palenia tytoniu i spożywania alkoholu [15]. Brak jest natomiast zaleceń co do ilości spożywanej soli. Wydaje się, że u kobiet w ciąży z PChN, podobnie jak w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze ciężarnych bez PChN, nie powinno się zalecać istotnego ograniczanie spożycia soli kuchennej.

W doborze leków przeciwnadciśnieniowych u kobiet w ciąży z PChN należy się kierować tymi samymi zasadami jak u ciężarnych bez choroby nerek [2]. Większość badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania poszczególnych leków przeciwnadciśnieniowych w okresie ciąży przeprowadzono w ostatnich dekadach ubiegłego wieku. Lekami najczęściej ocenianymi w tych badaniach były metyldopa, labetalol i nifedypina. Inne leki przeciwnadciśnieniowe stanowiły przedmiot jedynie niewielkiej liczby badań, których wyniki nie pozwalają na ustalenie, czy ich stosowanie jest bezpieczne u kobiet w ciąży. Powyższy fakt uzasadnia zalecenie preferowania metyldopy, labetalolu i nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi u kobiet w ciąży.

Metyldopa to lek zmniejszający aktywność współczulnego układu nerwowego, działający ośrodkowo (agonista receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym). Metyldopa cechuje się udokumentowanym bezpieczeństwem w aspekcie oceny rozwoju dzieci poddanych ekspozycji na jej działanie w okresie prenatalnym w obserwacji 7-letniej [16, 17]. Czynnikiem ograniczającym jej stosowanie są: efekt uspokajający, obrzęki obwodowe, suchość w ustach, zaburzenia snu i uczucie zmęczenia. Dawkowanie: 250 mg 2–3 razy dziennie, do dawki 2 g/24 h (maksymalnie 3 g/d., doustnie) [18]. Metyldopa jest wydalana głównie przez nerki, dlatego zgodnie z ChPL u chorych z upośledzeniem czynności nerek dobową dawkę leku powinno się zmniejszyć. Zaleca się wydłużenie przerwy pomiędzy dawkami do 8 godzin przy eGFR w zakresie 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, do 8–12 godzin, gdy eGFR zawiera się w przedziale 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, oraz do 12–25 godzin przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Metyldopa ulega eliminacji z organizmu podczas hemodializy. Dla-

tego aby zapobiec zwiększeniu ciśnienia tętniczego po zakończeniu zabiegu hemodializy, zalecana jest dawka uzupełniająca 250 mg po zabiegu.

Labetalol jest antagonistą receptorów  $\beta$ - i  $\alpha$ -adrenergicznych (nie wykazuje własnej aktywności sympatykomimetycznej i nie jest kardioselektywny). Lek ten wykazuje efektywność przeciwnadciśnieniową i jest bezpieczny u kobiet w ciąży. Był stosowany jako zalecany lek pierwszego wyboru w badaniu CHIPS [11, 19]. Dawkowanie: 100 mg 2 razy dziennie, do 800 mg/d. (maksymalnie 1200 mg/d. w 2–4 dawkach podzielonych, doustnie). Należy podkreślić, że stosowanie tego leku może się wiązać z ryzykiem bradykardii u matki i płodu i nie powinien on być podawany u kobiet z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego i trzeciego stopnia ani z astmą [18].

Nifedypina o przedłużonym uwalnianiu (*nifedipine sustained-release-oral*) jest antagonistą kanałów wapniowych, który ze względu na wykazane bezpieczeństwo jego stosowania u kobiet w ciąży stanowi lek pierwszego wyboru obok metyldopy i labetalolu. Należy pamiętać, że podanie nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu łącznie z siarczanem magnezu może prowadzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego [20]. Dawkowanie: 30–120 mg/d. doustnie w 2 dawkach podzielonych. Najczęstsze działania niepożądane tego leku to: nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie skóry twarzy z uczuciem gorąca oraz obrzęki kończyn dolnych.

W przypadku nieskuteczności monoterapii należy stosować leczenie skojarzone za pomocą dwóch, a następnie trzech spośród powyżej omówionych leków (tj. łączenie metyldopy, labetalolu i nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu). W badaniu CHIPS leczenie skojarzone stosowano u około 35% i 30% kobiet w grupach badanych poddanych odpowiednio bardziej i mniej intensywnemu leczeniu przeciwnadciśnieniowemu [21].

Labetalol i nifedypina o przedłużonym uwalnianiu są w Polsce dostępne jedynie po wypełnieniu wniosku o import docelowy i dalszym postępowaniu zgodnie z instrukcją opublikowaną na stronie Wydziału Polityki Lekowej Ministerstwa Zdrowia (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index>).

Stanem nagłym, w którym zaleca się intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, jest utrzymywanie się ciśnienia tętniczego  $\geq 160 / \geq 110$  mm Hg. Leczenie przeciwnadciśnieniowe w takich stanach klinicznych

▶▶W doborze leków przeciwnadciśnieniowych u kobiet w ciąży z PChN należy się kierować tymi samymi zasadami jak u ciężarnych bez choroby nerek◀◀



►► U kobiet ciężarnych z PChN pomimo obecności choroby nerek niedozwolone jest stosowanie leków o właściwościach nefroprotektoryjnych (inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów receptorów aldosteronu), które są zalecane u kobiet z PChN niebędących w ciąży ◀◀

powinno zostać wdrożone w ciągu 60 minut [18]. Terapię przeciwnadciśnieniową ze wskazań nagłych należy prowadzić tak, aby uzyskać początkowo obniżenie ciśnienia tętniczego o 25%. Dalsze intensywne obniżenie ciśnienia do wartości docelowych dla intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego tj. < 160/110 mm Hg należy uzyskać w ciągu kilku godzin [22]. Po osiągnięciu tej wartości ciśnienia tętniczego należy stosować opisane powyżej leki doustne zalecane w przewlekłej terapii przeciwnadciśnieniowej u kobiet w ciąży. Trzeba podkreślić, że zbyt szybkie obniżenie ciśnienia tętniczego może być powodem poważnych powikłań u matki i płodu. Leki zalecane u kobiet w ciąży do leczenia nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych to: labetalol (dożylnie), nifedypina (doustnie) i hydrałazyna (dożylnie).

U kobiet ciężarnych z PChN pomimo obecności choroby nerek niedozwolone jest stosowanie leków o właściwościach nefroprotektoryjnych (inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów receptorów aldosteronu), które są zalecane u kobiet z PChN niebędących w ciąży.

U kobiet w ciąży w celu obniżenia ciśnienia tętniczego nie zaleca się stosowania leków moczopędnych z uwagi na możliwość zmniejszenia ilości płynu owodniowego i wystąpienia zaburzenia elektrolitowych u płodu. Niemniej wyjątkowo u ciężarnych z PChN (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby) mogą wystąpić wskazania do stosowania pętlowych leków moczopędnych. Podawanie diuretyków pętlowych można rozważyć w razie bardzo nasilonych obrzęków, głównie w przebiegu zespołu nerczycowego [3]. Należy pamiętać, że w pierwszej kolejności w celu zmniejszenia obrzęków kobietom w ciąży z PChN powinno się zalecać odpoczynek z uniesieniem kończyn dolnych, a także stosowanie elastycznych pończoch [3]. Leki moczopędne są bezwzględnie przeciwwskazane w stanie przedrzucawkowym, w którym stwierdza się zmniejszoną objętość osocza [23].

Poza leczeniem przeciwnadciśnieniowym kobiety w ciąży z PChN i z nadciśnieniem tętniczym powinny przed 16. tygodniem ciąży rozpocząć przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100–150 mg/d., który zmniejsza ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu oraz zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego — IUGR [24].

### Piśmiennictwo

1. Tykarski A., Filipiak K.J., Januszewicz A. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wy-

- tyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2019; 5: 1–84.
2. Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P. i wsp. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiol. Pol.* 2019; 77: 757–806.
3. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R. i wsp. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? This is the question). *Curr. Hypertens. Rep.* 2016; 18: 35.
4. Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 633–639.
5. Gonzalez Suarez M.L., Kattah A., Grande J.P., Garovic V. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73: 119–130.
6. Krane N.K., Hamrahan M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 336–345.
7. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964–1978.
8. Bateman B.T., Bansil P., Hernandez-Diaz S. i wsp. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 134.e1–e8.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. i wsp. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3021–3104.
10. Bello N.A., Miller E., Cleary K., Wapner R., Shimbo D., Tita A.T. Out of office blood pressure measurement in pregnancy and the postpartum period. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20: 101.
11. Magee L.A., von Dadelszen P., Rey E. i wsp. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 407–417.
12. Webster L.M., Conti-Ramsden F., Seed P.T. i wsp. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e005526.
13. Magee L.A., von Dadelszen P., Singer J. et al. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016; 68: 1153–1159.
14. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515–521.
15. Hanson M.A., Bardsley A., De-Regil L.M. i wsp. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: „Think Nutrition First”. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131 (supl. 4): S213–S253.
16. Cockburn J., Moar V.A., Ounsted M., Redman C.W. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647–649.
17. Hoeltzenbein M., Beck E., Fietz A.K. i wsp. Pregnancy outcome after first trimester use of methyl dopa: a prospective cohort study. *Hypertension* 2017; 70: 201–208.
18. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: e26–e50.
19. Clark S.M., Dunn H.E., Hankins G.D. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2015; 39: 548–555.

20. Kurtzman J.L., Thorp J.M. Jr., Spielman F.J., Mueller R.C., Cefalo R.C. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am. J. Perinatol.* 1993; 10: 450–452.
21. Magee L.A., Daddelsen P., Singer J. i wsp. Control of Hypertension In Pregnancy Study randomised controlled trial — are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG* 2015; 123: 1135–1141.
22. Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36: 416–441.
23. Krane N.K., Hamrahan M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 336–345.
24. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R. i wsp. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 2011–2022.

## CIĄŻA W PIERWOTNYCH GLOMERULOPATIACH

Ilona Kurnatowska

### EPIDEMIOLOGIA PIERWOTNYCH KŁĘBUSZKOWYCH ZAPALEŃ NEREK W CIĄŻY ORAZ WPŁYW CHOROBY NA PRZEBIEG CIĄŻY

Dane dotyczące epidemiologii pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek (KZN) u kobiet w ciąży są nieliczne [1]. Niniejsze opracowanie zawiera dane dotyczące pierwotnych glomerulopatii najczęściej występujących w okresie ciąży: nefropatii IgA, ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*), zmiany minimalnej oraz nefropatii błoniastej.

### NEFROPATIA IGA

Nefropatia IgA, będąca najczęstszą pierwotną chorobą kłębuszków nerkowych u osób młodych, jest najczęściej występującym KZN u kobiet w ciąży. Stosunkowo najwięcej informacji na temat wpływu KZN na przebieg ciąży i rokowanie dotyczy właśnie tej nefropatii. Nadciśnienie tętnicze wikała 9–40% ciąży u pacjentek z nefropatią IgA; większość opisanych ciężarnych z tym typem KZN cechuje się dobrą czynnością wydalniczą nerek (1.–3. stadium PChN). Urodzeniem żywego dziecka kończy się 70–100% ciąży (12 publikacji analizujących przebieg 10–136 ciąży), przy czym częstość pomyślnego zakończenia ciąży zwiększyła się istotnie po 2000 roku. Średnia masa ciała urodzonych dzieci wynosi 3,2 kg, wystąpienie stanu przedzucawkowego wikała zaś do 25% ciąży. W opublikowanej ostatnio pracy obserwacyjnej, w której porównano przebieg kliniczny nefropatii IgA u kobiet w ciąży i niebędących w ciąży, wykazano, że ciąża w stadiach 1.–3. PChN nie przyspiesza postępu choroby nerek, chociaż ciąża u tych chorych obarczone

są większym ryzykiem: poronienia, przedwczesnego porodu, niskiej urodzeniowej masy ciała oraz stanu przedzucawkowego. Czynniki ryzyka wystąpienia tych powikłań, jak również możliwego pogorszenia czynności wydalniczej nerek u matki są: eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, białkomocz > 1 g/d. oraz współistniejące nadciśnienie tętnicze. Jednak ryzyko zdarzeń niepożądanych u ciężarnych z nefropatią IgA jest mniejsze niż u kobiet z toczniowym zapaleniem nerek czy cukrzycą [2].

Większość pacjentek z nefropatią IgA nie wymaga leczenia immunosupresyjnego. Przed ciążą kobiety otrzymują zazwyczaj w ramach nefroprotekcji inhibitory konwertazy angiotensyny/antagonistę receptora angiotensyny II, które należy odstawić tuż przed zajściem w ciążę lub natychmiast po jej stwierdzeniu. W aktywnej postaci choroby w okresie ciąży należy stosować glikokortykosteroidy [3].

### OGNISKOWE SEGMENTOWE STWARDNIENIE KŁĘBUSZKÓW NERKOWYCH (FSGS)

Bardzo niewiele danych z piśmiennictwa dotyczy innych glomerulopatii, w tym FSGS. Podobnie jak w nefropatii IgA, przebieg ciąży oraz rokowanie matczyno-łożyskowe zależy przede wszystkim od wielkości białkomoczu, czynności wydalniczej nerek oraz prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego [4]. W badaniu obserwacyjnym, do którego zakwalifikowano 64 ciężarne z pierwotnymi KZN (z nefropatią IgA, mezangialnym rozplemowym KZN, z FSGS, nefropatią błoniastą oraz ze zmianą minimalną), porównano przebieg ciąży i wyniki ze 100 ciążami u zdrowych kobiet. Czynnikiem zwiększającym ryzyko dla matki był białkomocz > 3,5 g/d., którego konsekwencje obejmują zmniejszenie stężenia albumin w surowicy, pojawienie się obrzęków, gorszą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz skłonność do zakrzepicy. Jednocześnie do powikłań należą zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko, hipoperfuzja i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*). Białkomocz > 3,5 g/d. był również czynnikiem ryzyka dla płodu, podobnie jak wysokie ciśnienie tętnicze (≥ 160/110 mm Hg) oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego (≥ 363 μmol/l) [4]. W przypadku rozpoznania FSGS należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w kierunku jego wtórnych postaci. Pierwotne FSGS zazwyczaj manifestuje się wystąpieniem zespołu nerczycowego, wtórne zaś częściej subnerczycowym białkomoczem oraz pogorszeniem czynności wydalniczej nerek.

▶▶ Nefropatia IgA jest najczęściej występującym KZN u ciężarnych. Większość cięż pacjentek z tą nefropatią kończy się pomyślnie. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań jest wyjściowo upośledzona czynność nerek, białkomocz > 1g/d. oraz współistniejące nadciśnienie tętnicze ◀◀

▶▶ W przypadku rozpoznania FSGS należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w kierunku jego wtórnych postaci. W leczeniu pierwotnego FSGS u kobiet w ciąży należy rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów i/lub inhibitorów kalcyneuryny ◀◀

►►Wykonanie biopsji u ciężarnej jest zalecane, jeśli wynik wpłynie istotnie na leczenie. Biopsja powinna być wykonana w przypadku pojawienia się znaczącego białkomoczu lub zespołu nerczycowego *de novo*, nagłego pogorszenia czynności nerek lub dużego prawdopodobieństwa GN we wczesnej ciąży (I/II trymestr). Jeśli natomiast odracza się wykonanie biopsji na okres poporodowy, to dobrze jest odczekać 4-6 tygodni do ustąpienia fizjologicznych zmian śródłonkowych◀◀

►►Pozostałe nefropatie pierwotne, w tym zmiana minimalna, rzadko występują u ciężarnych. Nefropatia błoniasta w ciąży ma częściej charakter wtórny◀◀

W leczeniu pierwotnego FSGS u kobiet w ciąży należy rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów i/lub CNI [3, 5].

### ZMIANA MINIMALNA I NEFROPATIA BŁONIASTA

Zmiana minimalna jest dość rzadko opisywaną nefropatią u ciężarnych, która manifestuje się zespołem nerczycowym z niskim stężeniem albumin w surowicy. W leczeniu powinno się stosować glikokortykosteroidy. W nawrocie, który może mieć miejsce w czasie ciąży, można stosować azatioprynę lub CNI [3].

Nefropatia błoniasta w czasie ciąży ma częściej charakter wtórny, występuje w toczniu rumieniowatym, może być powikłaniem nadużywania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leczenia biologicznego, stanowić efekt zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, kiły lub (rzadziej u ciężarnych) towarzyszyć nowotworom. Do leków, które można zaordynować w leczeniu pierwotnej postaci nefropatii błoniastej u kobiety w ciąży, należą glikokortykosteroidy oraz CNI. W ciężkim przebiegu tej nefropatii można rozważyć podanie rytuksymabu [3].

W porównaniu z ciążami u zdrowych kobiet cięższe u kobiet z KZN częściej kończyły się występowaniem stanu przedzrzucaawkowego, poronieniem, porodem przedwczesnym, IUGR. Nie zaobserwowano różnicy w rokowaniu co do przebiegu ciąży w zależności od rodzaju KZN [6].

### DIAGNOSTYKA BIAŁKOMOCZU ORAZ KZN U Kobiet W CIĄŻY

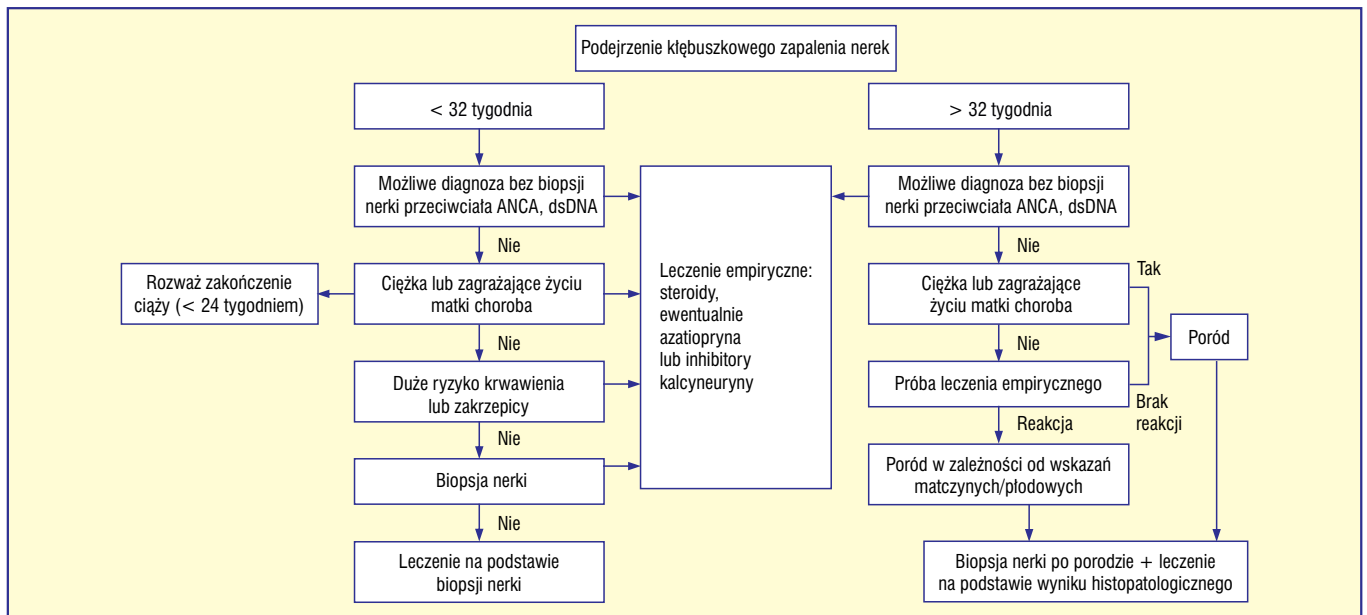
Białkomocz obok pogorszenia czynności wydalniczej nerek jest głównym wskaźnikiem uszkodzenia nerek w przebiegu KZN. Jego dopuszczalna wielkość w ciąży zwiększa się do 300 mg/d. w związku z fizjologicznie występującą hiperfiltracją. Przesiewowo w celu wykrycia białkomoczu zalecane jest oznaczenie stężenia białka do kreatyniny w przygodnej, porannej próbce moczu (UPCR) lub albuminy do kreatyniny (ACR, *albumin/creatinine ratio*). Wartość UPCR > 500 mg/g lub ACR > 300 mg/g u ciężarnej bez cukrzycy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedzrzucaawkowego i wcześniejszego porodu, aczkolwiek może ona być nieprawidłowa u około 15% ciężarnych bez choroby nerek [7]. Każdy podwyższony wynik UPCR/ACR nakazuje ocenić wielkość dobowego wydalania białka z moczem. Izolowany białkomocz może się przejściowo pojawić w czasie ciąży i może być traktowany jako „białkomocz wywołany ciążą”. Może on po-

przedzać stan przedzrzucaawkowy albo wskazywać na pierwotną lub wtórną chorobę kłębuszków nerkowych. Białkomocz, nawet jeśli jest izolowany, wskazuje na ryzyko niekorzystnych wyników ciąży, w tym IUGR i porodu przedwczesnego i porodu przedwczesnego [8, 9]. Dlatego istotne jest ustalenie, czy jest to białkomocz indukowany ciążą, czy też spowodowany pierwotnymi lub wtórnymi KZN, a także czy nie jest zwiastunem stanu przedzrzucaawkowego.

Konieczne jest zatem uważne monitorowanie wielkości białkomoczu w okresie ciąży, a jego zwiększenie stanowi wyzwanie terapeutyczne dla lekarza. Wpływ ciąży na progresję pierwotnych KZN nie jest jasny. We wczesnej ciąży narastanie białkomoczu wymaga postępowania diagnostycznego podobnego jak u kobiety nieciężarnej. Brak jest danych dotyczących przydatności oznaczania w czasie ciąży biomarkerów takich jak np. przeciwciała przeciw receptorowi dla fosfolipazy A2 (anty-PLA2R) [1, 7]. Ciąża stanowi swoistą odpowiedź ostrej fazy, stąd stężenia składowych dopełniacza wykorzystywane w diagnostyce przyczyn KZN mogą pozostawać w granicach normy [1]. Proponowany schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku podejrzenia KZN przedstawia rycina 1.

### BIOPSJA NERKI

W związku z obawą przed powikłaniami u matki, ale i zagrożeniem dla płodu wykonanie biopsji jest zalecane, jeśli jej wynik mógłby istotnie wpłynąć na leczenie. Biopsja powinna zostać wykonana w przypadku pojawienia się znaczącego białkomoczu lub zespołu nerczycowego *de novo*, nagłego pogorszenia czynności nerek lub dużego prawdopodobieństwa KZN we wczesnej ciąży (I/II trymestr). Procedura jest dość bezpieczna, występowanie powikłań opisano u około 4,5–7% bioptowanych ciężarnych, przy czym w większości były one nieistotne klinicznie (ból pleców, krwiomocz). W bardziej zaawansowanej ciąży (23.–26. tydzień) opisano poważne krwawienia po biopsji, co wiązało się z przedwczesnym porodem, a nawet obumarciem płodu. Ponieważ biopsja nerki może być niebezpieczna w przypadku stanu przedzrzucaawkowego, głównie z powodu współistniejących zaburzeń krzepnięcia, i jej wynik nie wpłynie na postępowanie w tym okresie, nie zaleca się jej wykonania w stanie przedzrzucaawkowym. Ponadto pacjentka w bardziej zaawansowanej ciąży nie będzie mogła przyjąć



**Rycina 1.** Proponowany schemat postępowania diagnostyczno-leczniczego przy podejrzeniu kłębuszkowego zapalenia nerek [7]

odpowiedniej pozycji do wykonania tej procedury; w takiej sytuacji należałoby przeprowadzić biopsję w pozycji siedzącej, a rozpoznanie rodzaju KZN w 32.–36. tygodniu ciąży nie wpłynie na sposób leczenia i rokowanie. Stąd w późnej ciąży (> 30. tygodnia) procedura ta nie jest zalecana, ale podkreśla się, że każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie. Jeśli natomiast odracza się wykonanie biopsji na okres poporodowy, to dobrze jest odczekać 4–6 tygodni, do ustąpienia fizjologicznych zmian śródbłonkowych [7].

## LECZENIE PIERWOTNYCH KZN W CIĄŻY — ZALECENIA OGÓLNE

### PLANOWANIE CIĄŻY, ANTYKONCEPCJA U CHOROJ Z KZN

Ciąża u pacjentki z KZN powinna być zaplanowana. Zalecane jest więc przeprowadzenie z pacjentką rozmowy dotyczącej antykoncepcji. Pacjentki zarówno z pierwotnymi, jak i wtórnymi KZN nie powinny przyjmować preparatów antykoncepcyjnych opartych na estrogenach. Środki te powodują pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego, mogą nasilać białkomocz oraz zwiększają ryzyko zakrzepicy. Można natomiast zalecać środki antykoncepcyjne zawierające zarówno progesteron w postaci tabletek, jak i progestagen domięśniowy w formie *depot*. Można zalecić również wkładki wewnątrzmaciczne (bardziej wskazane dla wieloródek). Mechaniczne środki są mniej skuteczne i dlatego niezalecane jako jedyna metoda kontroli urodzeń [9].

Ciążę należy planować u pacjentki, u której od co najmniej 3–6 miesięcy występuje remisja choroby, a dodatkowo w tym czasie zostały odstawione leki potencjalnie teratogenne, w tym immunosupresyjne, lub też zamieniono je na leki bezpieczne dla kobiet w ciąży. W odniesieniu do stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny/antagonistów receptora angiotensyny II dane pochodzą tylko z nielicznych badań przeprowadzonych u kobiet ciężarnych z cukrzycową chorobą nerek. Stosowanie ich do momentu zajścia w ciążę (wykazują teratogenność w II/III tryestrze ciąży) stabilizowało białkomocz oraz zwiększało urodzeniową masę ciała dziecka. Brak jest jednak takich obserwacji u pacjentek z pierwotnymi KZN. Należy odstawić inne leki teratogenne, np. hipolipemizujące [7].

Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego stanowi uznany sposób zmniejszenia białkomoczu i zahamowania progresji choroby nerek. Jak dotąd nie ustalono jednolitych zaleceń co do wartości ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z KZN. Sugeruje się, że powinno się dążyć do rekomendowanego „idealnego” celu: < 135/85 mm Hg (poziom akceptowalny: < 140/90 mm Hg) [8].

### LECZENIE OBJAWOWE ZESPOŁU NERCZYCOWEGO U KOBIET W CIĄŻY

Do typowych objawów zespołu nerczycowego należą obrzęki, hipoalbuminemia, nadkrzepliwość oraz zaburzenia lipidowe. Jeśli jest to możliwe, należy wdrożyć leczenie przyczynowe, ale również objawowe. Im wcześniej

▶▶Ciążę należy planować u pacjentki, u której od co najmniej 3–6 miesięcy występuje remisja choroby, a dodatkowo w tym czasie zostały odstawione leki potencjalnie teratogenne, lub też zamieniono je na leki bezpieczne dla kobiet w ciąży◀◀



▶▶ Pacjentkom z obrzękami należy zalecić noszenie pończoch uciskowych, unikanie długotrwałego stania, odpoczynek z uniesionymi kończynami dolnymi, ograniczenie spożycia soli. Objawowo, u chorych z bardzo dużymi obrzękami, ostrożnie można stosować diuretyki pętłowe, zaś w ciężkiej hypoalbuminemii podawać wlewy z albumin. Konieczne jest wówczas profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej◀◀

▶▶ U kobiet z białkomoczem zaleca się włączenie od 12. tygodnia ciąży kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (75-150 mg/d), co w znaczący sposób zmniejsza częstość występowania stanu przedrzucawkowego◀◀

pojawi się zespół nerczycowy, tym bardziej zagrożony jest przebieg ciąży (lepiej rokuje, gdy rozwinie się u ciężarnej w III niż w I i II trymestrze ciąży) [7].

Pacjentkom z obrzękami w przebiegu zespołu nerczycowego należy zalecić noszenie pończoch uciskowych, unikanie długotrwałego stania, odpoczynek z uniesionymi kończynami dolnymi, ograniczenie spożycia soli. Objawowo, u chorych z bardzo dużymi obrzękami, można ostrożnie stosować diuretyki pętłowe, należy jednak zwracać uwagę na możliwość zmniejszenia objętości płynu owodniowego i ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych u matki i płodu. Pacjentkom z ciężką hypoalbuminemią można podać wlew albumin [7]. Hypoalbuminemia zwiększa także ryzyko zakrzepowe, a sama ciąża jest już stanem prozakrzepowym [10]. W związku z tym w ciężkim zespole nerczycowym, przy stężeniu albumin < 20–25 g/dl, konieczna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, niektórzy zaś zalecają ją przy mniej nasilonej hypoalbuminemii, ale przy współistnieniu czynników ryzyka: otyłości, unieruchomienia czy nefropatii błoniastej. Lekiem zalecanym u kobiet w ciąży jest podskórna heparyna drobnocząsteczkowa. Warfaryna przenika przez łożysko i może powodować zaburzenia kostne oraz zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego [7, 11]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna zostać przerwana tuż przed porodem, aby zapobiec nadmiernemu krwawieniu, ale wznowiona tuż po rozwiązaniu i kontynuowana przez pierwsze 6 tygodni, podczas których występuje bardzo duża gotowość prozakrzepowa [12].

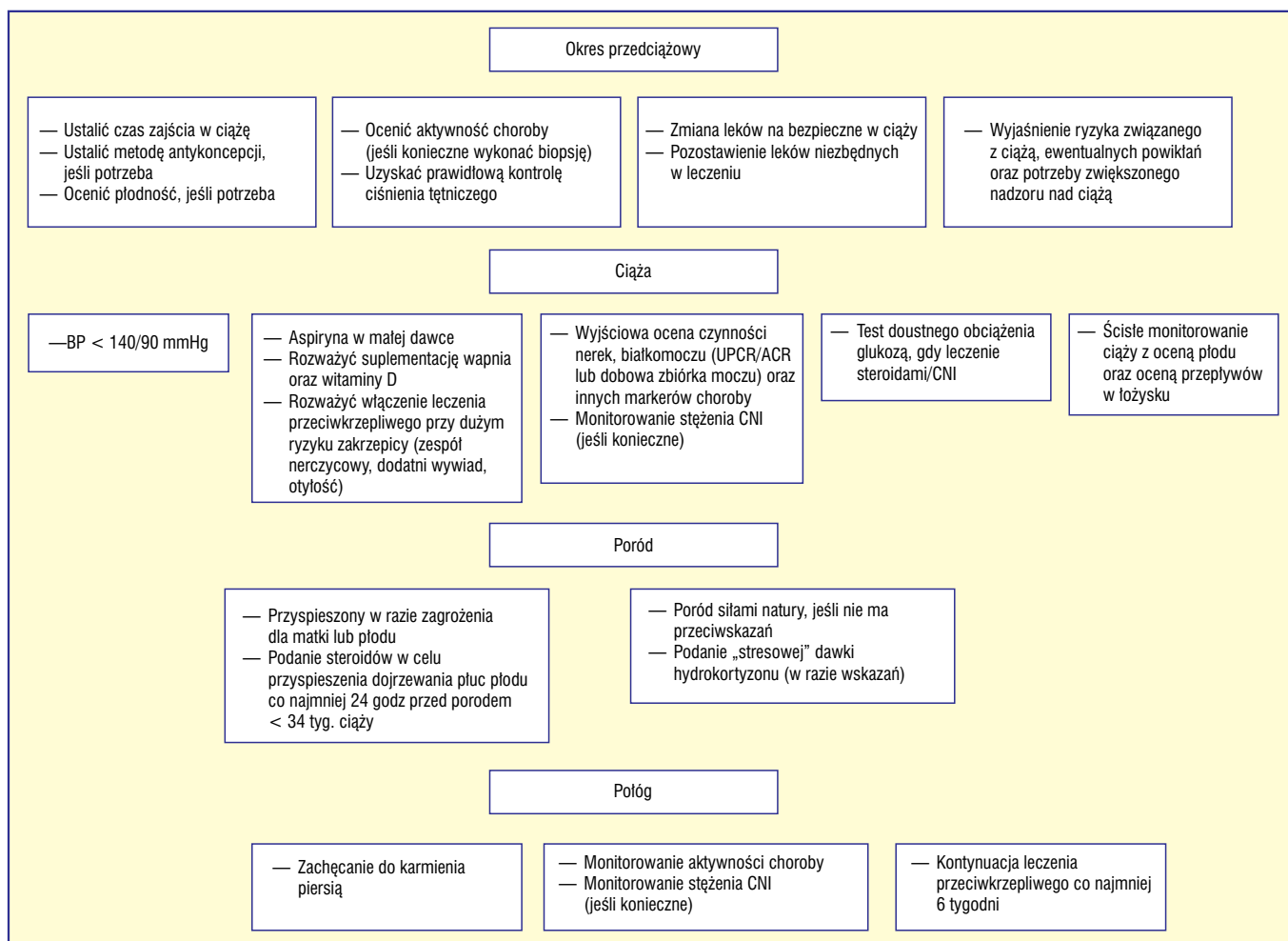
Sama ciąża powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego o około 43%, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) o 36%, ale przede wszystkim 2,7-krotne zwiększenie stężenia triglicerydów; obecność zespołu nerczycowego zdecydowanie nasila te zaburzenia. Statyny stosowane w leczeniu hiperlipidemii zostały uznane przez FDA za teratogenne i nie są zalecane w czasie ciąży, chociaż ostatnie publikacje wskazują, że ta grupa leków jest bezpieczna dla kobiet w ciąży (nie ma jeszcze oficjalnych wytycznych). Zastosowanie fibratów, ezetymibu i niacyny jest dyskusyjne. Jedyną klasą leków, które uznano za bezpieczne, są środki wiążące kwasy żółciowe. Biorąc pod uwagę brak bezpiecznych leków do podawania u kobiet w ciąży, hiperlipidemii związanej z zespołem nerczycowym w okresie ciąży zazwyczaj się nie leczy [7, 13].

W razie występowania w czasie ciąży zespołu nerczycowego związanego z pierwotnymi KZN istnieją wskazania do szybkiego włączenia terapii immunosupresyjnej. Za leczenie ratunkowe można uznać podanie wlewów metyloprednizolonu oraz wykonanie plazmaferezy, gdy nie wystarcza postępowanie objawowe w oczekiwaniu na uzyskanie odpowiedzi na wdrożone leczenie immunosupresyjne [7].

Zaleca się włączenie od 12. tygodnia ciąży kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (75–150 mg/d.), co w znaczący sposób zmniejsza częstość występowania stanu przedrzucawkowego, IUGR, a także ryzyko przedwczesnego porodu [1, 8, 9]. Mała dawka kwasu acetylosalicylowego powinna być zalecana również w okresie karmienia piersią [9]. Wykazano też, że suplementacja wapnia w dawce co najmniej 1 g/d. zmniejsza ryzyko stanu przedrzucawkowego, oznaczanie jego stężenia i suplementacja są więc konieczne u ciężarnych z KZN [8, 9]. Zalecenia dotyczące postępowania u kobiety w ciąży z KZN umieszczono na rycinie 2.

## LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

**Glikokortykosteroidy.** Leki z tej grupy wykorzystywane są do hamowania odpowiedzi immunologicznej w stanie zapalnym w chorobach autoimmunologicznych, stanowią również podstawę leczenia po przeszczepieniu narządów. Prednizon jest metabolizowany przez łożyskową dehydrogenazę 11- $\beta$ -hydroksysteroidową do nieaktywnego kortyzonu (deksametazon podawany w celu przyspieszenia dojrzewania płuc nie jest dezaktywowany i osiąga u płodu stężenie wynoszące około 30% dawki zastosowanej u matki). Uważa się go za lek dość bezpieczny w ciąży, choć zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy ciężarnych, pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego, zwiększenia masy ciała, porodu przedwczesnego oraz zakażeń, w tym układu moczowego. Dlatego steroidy należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Podanie parenteralne steroidów w okresie okołoporodowym należy rozważyć u kobiet, które otrzymywały > 7,5 mg/d. prednizonu przez ponad 2 tygodnie, natomiast rekomenduje się je przy dawce > 20 mg stosowanej przez ponad 3 tygodnie (zazwyczaj hydrokortyzon). Nie ma specyficznych dla ciąży zaleceń co do dawek, choć większość autorów nie zaleca przekraczania dawki 15 mg/d. prednizonu w terapii podtrzymującej. Dawki 1 mg/kg doustnie lub wlewy dożylnie (500 mg/d. przez kolejne 3 dni) powinny być zarezerwowane dla ciężkich zaostrzeń choroby. W trak-



**Rycina 2.** Postępowanie w kłębuszkowych zapaleniach nerek przed, podczas i po zakończeniu ciąży [1]. BP – ciśnienie tętnicze, CNI – inhibitory kalcyneuryny

cie leczenia steroidami należy suplementować wapń oraz rozważyć podawanie witaminy D (400–2000 j.m./d.), aby zapobiegać osteopenii. Prednizon przenika do mleka matki (ok. 1%). Nie obserwowano działań niepożądanych steroidów u dzieci karmionych piersią przez matki leczone w tym czasie tymi lekami [14].

**Azatiopryna.** Często jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym KZN. Nie wykazano jej teratogennego działania, choć dawka nie powinna przekraczać 2 mg/kg/d. Wątroba płodu pozbawiona jest enzymu pirofosforylasy inozynowej, którego obecność jest wymagana do konwersji azatiopryny do jej aktywnego metabolitu — 6-merkaptopu-ryny. W związku z działaniem mielotoksycznym podczas leczenia wskazane jest monitorowanie morfologii krwi oraz stężenia transaminaz (po 2 tygodniach przy włączaniu leku, co 3 miesiące przy stabilnej dawce) [7, 9, 14].

**Inhibitory kalcyneuryny — cyklosporyna (CsA) i takrolimus.** Jest to grupa leków bezpieczna w czasie ciąży oraz w okresie karmie-

nia [14]. Duże doświadczenie z tymi lekami u ciężarnych mają transplantolodzy, gdyż są one rutynowo stosowane po przeszczepieniu narządów, również u kobiet w ciąży [15]. Obydwa leki wymagają monitorowania stężenia we krwi. Sugeruje się kontrolę stężenia CNI co 2 tygodnie w I i II trymestrze, a w III nawet co tydzień oraz w 1. tygodniu po porodzie [16]. CNI wymagają zazwyczaj w okresie ciąży zwiększenia dawki o około 20–25%, aby można było utrzymać to samo stężenie co przed ciążą, prawdopodobnie w związku ze zwiększeniem ich metabolizmu wątrobowego. Po zakończeniu ciąży konieczna jest ponowna modyfikacja dawek [17]. Takrolimus jest silnie wiązany z białkami osocza i erytrocytami. W czasie ciąży fizjologicznie nasilają się niedokrwistość, hipalbuminemia, zwiększa się klirens kreatyniny, co może wpływać na stężenie wolnego leku. Niskie stężenie leku wykazane we krwi pełnej może nie odpowiadać rzeczywistemu stężeniu wolnej, działającej frakcji. Dlatego należy bardzo ostrożnie zmieniać dawkowanie, aby z jed-

►► W razie występowania zespołu nerczycowego w ciąży istnieją wskazania do szybkiego włączenia leczenia immunosupresyjnego. Wlewy metyloprednizolonu uznaje się za leczenie ratunkowe. Większość autorów nie zaleca przekraczania 15 mg/d. prednizonu w terapii podtrzymującej. Lekami immunosupresyjnymi bezpiecznymi u ciężarnych są również: azatiopryna, cyklosporyna oraz takrolimus◀◀

▶▶ Należy zachęcać kobiety do karmienia piersią. Większość leków uważanych za bezpieczne w ciąży można również stosować w czasie karmienia piersią. Karmienie jest przeciwwskazane w trakcie stosowania cyklofosfamidu/ mykofenolanów ◀◀

nej strony uniknąć zbyt małych stężeń leku, a z drugiej jego toksycznego działania [18]. Inhibitory kalcyneuryny — szczególnie takrolimus — predysponują do rozwoju cukrzycy, należy więc uważnie monitorować ciężarne pod kątem wystąpienia tego powikłania, zwłaszcza po 28. tygodniu ciąży [9].

Leki z grupy CNI przechodzą przez łożysko, przedostając się do krążenia płodowego. Wykazano, że stężenie takrolimusu u płodu osiąga 71% stężenia matczynego. Być może ma to związek z aktywnym transportem leku w łożysku przez glikoproteinę P [19].

**Rytuksymab (Rtx).** Jest to przeciwciało monoklonalne opsonizujące i niszczące limfocyty B poprzez wiązanie z receptorem CD20, coraz powszechniej wykorzystywane do leczenia pierwotnych i wtórnych postaci KZN. Jego czas półtrwania wynosi około 22 dni, ale deplecja limfocytów B trwa około 6 miesięcy [20]. Płód może być więc narażony na jego działanie, mimo że lek był podany przed ciążą. Przeciwciało łatwo przechodzi przez łożysko, ale nie wykazuje toksycznego działania u płodu. Opisano deplecję limfocytów B u noworodków, które były narażone na ekspozycję na Rtx w ciąży, nie obserwowano jednak żadnych wad wrodzonych u tych dzieci. Zastosowanie leku wydaje się więc bezpieczne u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I trymestrze, kiedy lek pasywnie przechodzi przez łożysko [21]. Trzeba pamiętać, że dzieci, które były narażone na działanie Rtx podczas ciąży, nie mogą być szczepione szczepionkami żywymi przed ukończeniem 6. miesiąca życia [9]. Długotrwałe efekty działania Rtx u dzieci narażonych w okresie płodowym na działanie leku nie są jednak znane.

**Cyklofosfamid oraz mykofenolan mofetylu/sodu.** Są to leki teratogenne, należy unikać ich stosowania w trakcie ciąży. Konieczne jest ich wycofanie ze schematów leczenia co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą [7, 9].

## KARMIENIE

Należy zachęcać kobiety do karmienia piersią. Większość leków uważanych za bezpieczne w czasie ciąży można stosować również w okresie karmienia piersią pomimo zawartych w ChPL informacji o przeciwwskazaniach do karmienia [7–9]. Prednizon i azatiopryna przenikają do mleka matki w minimalnej ilości. Jeśli chodzi o CNI, to CsA zazwyczaj nie była obecna w mleku matki, takrolimus zaś w minimalnym ułamku w porównaniu ze stężeniem we krwi matki [1, 22]. Trzeba jednak pamiętać o konieczności uważnego monitorowania stę-

żeń tych leków u matki oraz ponownego dostosowania dawek ze względu na zmieniające się fizjologicznie procesy wchłaniania i metabolizmu po zakończeniu ciąży.

Nieliczne dane wskazują, że Rtx przenika do mleka matki w niewielkiej ilości, choć absorpcja jest mało prawdopodobna; lek powinien ulec strawieniu w przewodzie pokarmowym dziecka. Stąd karmienie piersią nie jest przeciwwskazane po podaniu tego przeciwciała [9].

W razie zaostrzenia przebiegu KZN i konieczności zastosowania cyklofosfamid czy mykofenolanów karmienie piersią jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również u kobiet karmiących stosowania diuretyków, które powodując odwodnienie, mogą zmniejszać ilość pokarmu. W okresie karmienia można bezpiecznie stosować enalapryl, kaptopryl oraz chinapryl; można je włączyć tuż po zakończeniu ciąży, zwłaszcza przy współistniejącym białkomoczem [1, 7].

## PODSUMOWANIE

Nefrologi i ginekolodzy powinni wspólnie monitorować ciążę pacjentek z KZN. Rokowanie w pierwotnych KZN jest lepsze niż w postaciach wtórnych. Główne zagrożenia dla matki i płodu obejmują poronienie, przedwczesny poród, wystąpienie stanu przedrzucawkowego, zahamowanie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, niską urodzeniową masę ciała, a także pogorszenie czynności wydalniczej nerek u matki. Do czynników ryzyka wymienionych powikłań należą niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, białkomocz oraz pogorszona wyjściowo czynność nerek. U ciężarnych chorych z KZN należy więc uważnie monitorować ciśnienie tętnicze, wielkość białkomoczu, stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. W razie narastania białkomoczu we wczesnej ciąży konieczne jest rozważenie wykonania biopsji nerki, w zaważonej zaś włączenie leczenia empirycznego. Multidyscyplinarna opieka i ścisła obserwacja kliniczna stanowią podstawę opieki nad matką i płodem.

## Piśmiennictwo

1. Blom K., Odutayo A., Bramham K., Hladunewich M.A. Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 1862–1872.
2. Wang F., Lu J.D., Zhu Y., Wang T.T., Xue J. Renal outcomes of pregnant patients with immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Nephrol.* 2019; 49: 214–224.

3. Gonzalez Suarez M.L., Kattah A., Grande J.P., Garovic V. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73: 119–130.
4. Yuehong L., Wei W., Yujuan W., Qi Ch. Fetal risks and maternal renal complications in pregnancy with preexisting chronic glomerulonephritis. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 10081016.
5. De Castro I., Easterling T.R., Bansal N., Jefferson J.A. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int.* 2017; 91: 1464–1472.
6. Oliverio A.L., Zee J., Mariani L.H. i wsp. Renal complications in pregnancy preceding glomerulonephropathy diagnosis. *Kidney Int. Rep.* 2018; 4: 159–162.
7. Hladunewich M.A., Bramham K., Jim B., Maynard S. Managing glomerular disease in pregnancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (supl. 1): i48–i56.
8. Wiles K., Chappell L., Clark K. i wsp. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 401.
9. Wiles K.S., Nelson-Piercy C., Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14: 165–184.
10. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. i wsp. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 81: 190–195.
11. Basude S., Hein C., Curtis S.L. i wsp. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. *BJOG* 2012; 119: 1008–1013.
12. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. i wsp. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1307–1315.
13. Bateman B.T., Hernandez-Diaz S., Fischer M.A. i wsp. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1035.
14. Colla L., Diena D., Rossetti M. i wsp. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *J. Nephrol.* 2018; 31: 361–383.
15. Webster P., Lightstone L., McKay D.B., Josephson M.A. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017; 91: 1047–1056.
16. Shah S., Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients. *Int. J. Nephrol.* 2016: 4539342.
17. Garcia-Donaire J.A., Acevedo M., Gutiérrez M.J. i wsp. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3754–3755.
18. Zheng S., Easterling T.R., Umans J.G. i wsp. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 2012; 34: 660–670.
19. Vanhove T., Annaert P., Kuypers D.R.J. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab. Rev.* 2016; 48: 88–112.
20. Lu T.Y.T., Ng K.P., Cambridge G. i wsp. A retrospective 7-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 482–487.
21. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A. i wsp. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lacta-

tion. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 795–810.

22. Constantinescu S., Pai A., Coscia L.A. i wsp. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014; 28: 1163–1173.

## CIAŻA U PACJENEK Z NEFROPATIAMİ WTÓRNYMI

**Tomasz Stompór**

### CUKRZYCOWA CHOROBA NEREK

Ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego i zgonu okołoporodowego jest u pacjentek z cukrzycą typu 1 lub typu 2 około 2–4-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. Dawniej ciąży spodziewano się przede wszystkim u kobiet z cukrzycą typu 1 (u większości kobiet z cukrzycą typu 1 choroba ta rozpoczyna się bowiem w dzieciństwie lub w wieku prokreacyjnym), jednak obecne trendy epidemiologiczne coraz częściej pozwalają oczekiwać ciąży także u kobiet chorujących na cukrzycę typu 2. Jedną na 250 ciąży dotyczy kobiety z cukrzycą typu 1 lub 2, przy czym odsetek kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 2 systematycznie rośnie. Na przykład wśród ogółu kobiet z cukrzycą zachodzących w ciążę w Wielkiej Brytanii odsetek kobiet z cukrzycą typu 2 wzrósł w ciągu dekad z 27% do ponad 40%. Wymiar epidemiologiczny cukrzycowej choroby nerek (CChN) u ciężarnych chorych na cukrzycę nie został wiarygodnie oceniony, lecz niektóre szacunki wskazują, że częstość tego powikłania u ciężarnych spada (obecnie 3–7% kobiet chorujących na cukrzycę, które zaszły w ciążę) [1, 2]. Z drugiej jednak strony CChN jest zapewne najczęściej spotykaną przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN) u kobiet w ciąży [3]. Przewidywanie dalszych trendów wydaje się trudnym wyzwaniem: optymalizacja leczenia cukrzycy, poprawa rokowania pacjentek i wprowadzanie nowych leków w terapii tej choroby będą sprzyjać dalszemu spadkowi ryzyka rozwoju CChN i opóźniać jej wystąpienie, ale należy zapewne oczekiwać dalszego opóźniania się wieku, w jakim kobiety (także chore na cukrzycę) będą zachodzić w pierwszą i kolejne ciąży.

### WPŁYW CIAŻY NA PRZEBIEG CUKRZYCOWEJ CHOROBY NEREK

Na wstępie należy zaznaczyć, że materiał kliniczny umożliwiający wnioskowanie na temat wpływu ciąży na zdrowie kobiet z cukrzycą i powikłaniami nerkowymi jest bardzo skromny i opiera się na badaniach obserwacyjnych grup liczących kilkadziesiąt (maksymalnie kil-



kaset) kobiet. Najczęściej porównuje się losy kobiet z CChN o podobnym nasileniu i stopniu zaawansowania, u których wystąpiła ciąża lub wiele ciąż, z tymi, które nie zachodziły w ciążę. W przypadku CChN analizy są dodatkowo utrudnione poprzez odmienny sposób definiowania tej choroby (np. jakkolwiek białkomocz, albuminuria  $\geq 30$  mg/d.,  $\geq 200$  mg/d.,  $\geq 300$  mg/d. itp.).

Obecność CChN z prawidłową wartością GFR (a więc ograniczonej do albuminurii), przy zapewnieniu optymalnej terapii hipotensyjnej przed ciążą i w trakcie jej trwania, nie wiązała się z większym ryzykiem pogorszenia czynności nerek lub pogorszeniem odległego rokowania w porównaniu z kobietami z CChN, które nie zachodziły w ciążę. Uważa się, że ciąża nie wywiera negatywnego wpływu na czynność nerek, jeżeli wystąpi u kobiety chorej na cukrzycę, u której stężenie kreatyniny nie przekracza 1,4 mg/dl, białkomocz mieści się w przedziale  $< 1$  g/d., a ciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane. Przeciwnie, ryzyko progresji uszkodzenia nerek, jak również powikłań podczas ciąży gwałtownie wzrasta, jeżeli ciąża dotyczy kobiety ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 2 mg/dl, białkomoczem nerczycowym i złą kontrolą ciśnienia tętniczego [2, 3]. O ile sama cukrzyca i CChN nie przyspieszają tempa progresji CChN po zakończeniu ciąży (przy spełnieniu opisanych powyżej warunków dobrego rokowania), to progresji takiej (łącznie ze znacznie zwiększonym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek po wielu latach obserwacji) można oczekiwać u tych spośród kobiet z cukrzycą i CChN, u których rozwinął się stan przedzucawkowy [4].

Sam przebieg ciąży z towarzyszącą CChN jest bardzo często powikłany nadciśnieniem tętniczym (u ok. 1/3 kobiet nadciśnienie występuje przed ciążą; w III trymestrze leczenia hipotensyjnego wymaga 60–80% kobiet). Ocenia się ponadto, że nawet u 50–75% kobiet z CChN w III trymestrze ciąży należy się spodziewać wzrostu białkomoczu do przedziału spełniającego definicję zespołu nerczycowego; w większości przypadków przyrostowi białkomoczu nie towarzyszy jednak utrata wartości GFR [1]. Ryzyko to jest znacząco zredukowane u kobiet intensywnie leczonych lekami blokującymi oś renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w okresie poprzedzającym zajście w ciążę (patrz niżej).

Białkomocz przekraczający 3 g/d. (niezależnie od przyczyny uszkodzenia nerek) oraz eGFR  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> w chwili ewentu-

alnego zajścia w ciążę to uniwersalne czynniki progresji PChN — u około 40% kobiet należy się liczyć z nieodwracalnym pogorszeniem czynności nerek podczas ciąży. Wszystkie kobiety z chorobami nerek, niezależnie od podłoża choroby, powinny być objęte poradnictwem dotyczącym płodności oraz konsekwencji ciąży dla nerek; zasada ta dotyczy w szczególności sposób tych spośród nich, u których obecne są wymienione wyżej wykładniki niepomyślnego rokowania [4].

### WPLYW CUKRZYCOWEJ CHOROBY NEREK NA PRZEBIEG CIĄŻY

Na wstępie należy wspomnieć, że CChN nie jest czynnikiem ryzyka wyższej częstości wad wrodzonych u płodu. Ryzyko to zależy jednak od złego wyrównania metabolicznego cukrzycy, a osiągnięcie celów terapeutycznych jest trudniejsze do osiągnięcia w CChN. Ocenia się, że ryzyko rozwoju wad wrodzonych zwiększa się aż o 30% na każdy 1% wzrostu wartości HbA<sub>1c</sub> [1]. Ryzyko obumarcia płodu także w największej mierze zależy od kontroli metabolicznej cukrzycy (sięgając 10% u kobiet z HbA<sub>1c</sub>  $> 10\%$ ), nie korelując wprost z obecnością i nasileniem CChN. Współczesna, zintegrowana opieka wielospecjalistyczna (położnik, diabetolog, nefrolog-hipertensjolog) pozwala na zakończenie ponad 95% ciąży u kobiet z CChN pełnym sukcesem w postaci urodzenia zdrowego dziecka [2].

Odległy rozwój psychomotoryczny dzieci urodzonych przez matki z CChN może być nieznacznie opóźniony, głównie wskutek rozwoju takich powikłań, jak: stan przedzucawkowy i poród przedwczesny (przed 24. tygodniem ciąży) oraz związane z nimi niska urodzeniowa masa ciała noworodków i wcześniactwo [2]. Stan przedzucawkowy u kobiet z CChN jest bardzo częsty, dotykając nawet 30–60% ogółu ciąż kobiet z albuminurią w chwili poczęcia (preeklampsja występuje u ok. 10–15% kobiet ciężarnych z cukrzycą bez CChN i u 2–8% kobiet w populacji ogólnej). Jego wystąpieniu sprzyjają zwłaszcza: upośledzona czynność nerek, białkomocz (przede wszystkim nerczycowy) i źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze przed ciążą (mamy tu więc do czynienia najczęściej z nałożonym stanem przedzucawkowym — *superimposed preeclampsia*) [4]. Mikroalbuminuria także zwiększa ryzyko rozwoju stanu przedzucawkowego. Niezależnie od obecności CChN wystąpieniu preeklampsji sprzyjają również wysokie wartości HbA<sub>1c</sub>, głównie w I trymestrze [3]. Szczegół-

▶▶ Ciąża nie wywiera negatywnego wpływu na czynność nerek, jeżeli wystąpi u kobiety chorej na cukrzycę, u której stężenie kreatyniny nie przekracza 1,4 mg/dl, białkomocz mieści się w przedziale  $< 1$  g/d., a ciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane◀◀

▶▶ Przebieg ciąży z towarzyszącą CChN jest bardzo często powikłany nadciśnieniem tętniczym (u ok. 1/3 kobiet nadciśnienie występuje przed ciążą; w III trymestrze leczenia hipotensyjnego wymaga 60–80% kobiet◀◀

▶▶ U 50–75% kobiet z CChN w III trymestrze ciąży należy się spodziewać wzrostu białkomoczu do przedziału spełniającego definicję zespołu nerczycowego◀◀

nym wyzwaniem jest różnicowanie pomiędzy progresją CChN w późnym okresie ciąży i pre-eklampsją (ta sama trudność dotyczy też różnicowania stanu przerzucawkowego z rzutem nefropatii toczniowej czy innych pierwotnych lub wtórnych glomerulopatii). Niestety, oznaczanie potencjalnie przydatnych biomarkerów, jakimi są łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF, *placental growth factor*) czy rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*), lub ich wzajemnych relacji (*sFlt-1/PIGF ratio*) w różnicowaniu tych stanów chorobowych nie zostało dotąd poddane walidacji u pacjentek z cukrzycą a tym bardziej z CChN.

Stan przedrzucawkowy jest niezależną przyczyną licznych powikłań dla matki i płodu. Wystąpienie pre-eklampsji zwiększa na przykład ryzyko porodów przedwczesnych u kobiet z cukrzycą typu 1 i mikroalbuminurią — dotyczy one wówczas aż 45% ciąż.

## **POSTĘPOWANIE W OKRESIE POPRZEDZAJĄCYM CIAŻĘ I W CIAŻY U KOBIET Z CCHN — WYBRANE ASPEKTY**

Jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień dotyczących postępowania u kobiet z cukrzycą planujących zajście w ciążę jest podejście do terapeutycznej blokady osi RAA. Niektóre grupy ekspertów uznają, że z uwagi na potencjalny niepożądany wpływ na rozwijający się płód leki z grup inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (sartanów) nie powinny być w ogóle stosowane u kobiet aktywnych seksualnie w okresie prokreacyjnym (a jeżeli jest to niezbędne, kobiety te powinny stosować najskuteczniejszą możliwą antykoncepcję). Stanowisko takie zajmuje m.in. *American Diabetes Association* [5]. Tymczasem badania wskazują, że stosowanie leku blokującego oś RAA u kobiet z CChN przez okres 6 miesięcy poprzedzających zajście w ciążę i odstawienie tej terapii w momencie otrzymania informacji o ciąży (czyli natychmiast po pozytywnym teście ciążowym) zwiększają szanse na zakończenie ciąży sukcesem (m.in. w postaci znacznego zmniejszenia ryzyka porodów przedwczesnych). Dane na temat teratogennego wpływu stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny/sartanów we wczesnym okresie ciąży (blisko 3-krotny wzrost ryzyka wad wrodzonych) są obecnie kwestionowane. Podkreśla się raczej szkodliwość ich stosowania w III trymestrze (kiedy wpływają niekorzystnie na rozwój serca i nerek płodu i sprzyjają wystą-

pieniu małowodzia). Coraz częściej można się spotkać z twierdzeniem, że blokada osi RAA jest bezwzględnie przeciwwskazana w II i III trymestrze ciąży. Co za tym idzie, zdecydowanie nie zaleca się przerywania ciąży motywowanego obawą przed rozwojem wad wrodzonych w związku z ekspozycją na inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany w okresie organogenezy [3]. Oczywiście zgodnie z obecnym stanem wiedzy należy bezwzględnie zaprzestać przyjmowania wspomnianych leków po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu ciążowego, natomiast w świetle aktualnych badań nie ma dobrych podstaw do zakazu ich stosowania w okresie przed poczęciem (co więcej, coraz więcej danych wskazuje, aby leczenie takie rekomendować u chorych z CChN planujących ciążę). Eksperti wskazują na korzyści wynikające z przyjmowania blokady RAA „do ostatniej chwili”, a więc do zajścia w ciążę. Za szczególnie wskazane uważa się w tej grupie pacjentek częste wykonywanie testów ciążowych w przypadku aktywności seksualnej, tak aby móc dostatecznie wcześnie rozpoznać ciążę (zwłaszcza u kobiet z nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi). Należy jednak w tym miejscu podkreślić, że powyższe rozważania są w całości oparte na opiniach ekspertów, które z kolei są formułowane na podstawie danych niskiej jakości w hierarchii dowodów EBM (*evidence-based medicine*). Dlatego podczas ciąży w CChN lekami z wyboru są (jak w przypadku każdego przypadku nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży): metyldopa, labetalol, niektóre beta-adrenolityki i antagoniści wapnia oraz (w przypadkach skrajnego przewodnienia, przy uwzględnieniu poważnych potencjalnych działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem) diuretyki. Zagadnienie to omówiono bardziej szczegółowo w innych częściach niniejszego opracowania.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego podczas ciąży powikłanej nadciśnieniem, cukrzycą lub CChN nie zostały precyzyjnie zdefiniowane. Wydaje się jednak, że pacjentki z cukrzycą i CChN odnoszą korzyści w postaci mniejszej częstości powikłań położniczych i lepszego rokowania dla płodu z obniżenia ciśnienia < 130/80 mm Hg i białkomoczu < 300 mg/d. w okresie prekonceptyjnym [2].

Choć stres oksydacyjny jest niezwykle ważnym czynnikiem leżącym u podstaw patogenezy zaburzeń czynności śródłonka zarówno w cukrzycy, jak i w pre-eklampsji, jak dotąd nie wykazano, aby substancje, którym przypię-

suje się potencjał antyoksydacyjny (witaminy C i E), miały jakikolwiek korzystny wpływ na redukcję ryzyka tego powikłania ciąży u kobiet z cukrzycą.

Jak wspomniano, kontrola glikemii jest ważnym celem terapeutycznym podczas ciąży. Zagadnienie to, doskonale zdefiniowane dla ogółu kobiet z cukrzycą, nie stanowi przedmiotu oddzielnych rekomendacji w przypadku występowania CChN. Wydaje się jednak, że kontrola glikemii powinna zapewniać odsetek HbA<sub>1c</sub> nieprzekraczający 7%, a nawet 6% [3]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca HbA<sub>1c</sub> < 6%, o ile dążenie do tej wartości nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii [6]. *American Diabetes Association* wartość HbA<sub>1c</sub> < 6% uważa za „idealną”, ale dopuszcza — w celu uniknięcia zagrożenia hipoglikemią — wartość < 7% [5]. Omówienie zasad leczenia hipoglikemizującego cukrzycy podczas ciąży wykracza poza ramy niniejszego opracowania — czytelnik powinien sięgnąć do wytycznych towarzystw diabetologicznych. Należy podkreślić, że w odniesieniu do kobiet w ciąży z CChN nie opracowano osobnych rekomendacji — żadne z wymienionych zaleceń nie wypowiedają się na ten temat i są uniwersalne dla ogółu pacjentek z cukrzycą.

Śród leków powszechnie stosowanych w cukrzycy i CChN na pewno nie należy podczas ciąży kontynuować podawania statyn (ze względu na ich potencjalną teratogenność). Jak w przypadku każdej ciąży wysokiego ryzyka, także w cukrzycy i PChN (a więc także w CChN) za korzystne uważa się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (LDA, *low dose aspirin*), tj. 75 mg, począwszy od 12. tygodnia ciąży (lub według innych ekspertów z włączeniem przed 16. tygodniem ciąży i odstawieniem na ok. 1 tydzień przed planowanym rozwiązaniem). Nie jest znany dokładny wiek ciąży, w którym najlepiej jest rozpocząć podawanie LDA (ale powinno się to stać przed 16. tygodniem); kobiety przyjmujące kwas acetylosalicylowy przed ciążą mogą kontynuować jego przyjmowanie po zajściu w ciążę [2].

Obserwowana w cukrzycy typu 1 znacznie wyższa częstość rozwoju wad cewy nerwowej u płodów w szczególny sposób predestynuje tę grupę kobiet do przyjmowania suplementacji kwasem foliowym.

U kobiet w okresie prokreacyjnym, aktywnych seksualnie i nieplanujących zajścia w ciążę zaleca się stosowanie antykoncepcji opartej na progestagenach (z uwagi na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ry-

zyko sercowo-naczyniowe oraz działanie mogące nasilić albuminurię nie powinno się stosować antykoncepcji zawierającej estrogeny) [1].

Na zakończenie warto przytoczyć wyniki metaanalizy, w której oceniono wpływ przebiegu ciąży na chorobę nerek i przebiegu choroby nerek na ciążę — objęto nią 23 badania obserwacyjne, w których opisano losy 506 340 kobiet w ciąży (z PChN lub bez niej). W 7 spośród 23 badań analizą objęto wyłącznie pacjentki z CChN (cukrzyca typu 1 lub 2), a w wielu pozostałych takie chore także zostały uwzględnione. Różne definicje PChN i nie zawsze dostępna wiedza dotycząca podłoża uszkodzenia nerek pozwoliły na przeprowadzenie jedynie ogólnego porównania chorych z cukrzycową i niecukrzycową chorobą nerek. Okazało się, że ryzyko wystąpienia zarówno stanu przedrzucawkowego, jak i porodu przedwczesnego było niższe u kobiet z CChN w porównaniu z PChN o innym podłożu. Co ciekawe, ciąża nie wywierała niekorzystnego wpływu na czynność nerek zarówno w CChN, jak i w PChN o innym podłożu (w badaniach włączonych do metaanalizy było jednak bardzo niewiele kobiet, u których stężenie kreatyniny przy zajściu w ciążę przekraczało 1,2 mg/dl). Najbardziej uniwersalnym czynnikiem powikłań położniczych (niezależnie od etiologii choroby) był jawny białkomocz [7].

## CCHN A CIĄŻA — PODSUMOWANIE

Lektura dostępnego piśmiennictwa powoduje pewną dezorientację, ponieważ źródła literaturowe w większości twierdzą, że sama CChN nie jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań ciąży oraz pogorszenia rokowania matki i płodu. Czynnikiem takim są: źle wyrównana cukrzyca, źle wyrównane nadciśnienie tętnicze, masywny białkomocz i wystąpienie stanu przedrzucawkowego. Wszystkie te obciążające okoliczności są jednak zdecydowanie częstsze i bardziej nasilone w CChN — oznacza to, że **wystąpienie powikłań nerkowych w cukrzycy typu 1 lub typu 2 jest poważnym zagrożeniem dla ciąży** — w porównaniu zarówno z ogółem kobiet w ciąży, jak i z tymi, które chorują na cukrzycę bez afektu nerkowego.

## NEFROPATIA TOCZNIOWA (LN) I ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY (APS)

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) i nefropatia toczniowa (LN, *lupus nephritis*) to choroby wystę-

►►Ryzyko wystąpienia zarówno stanu przedrzucawkowego, jak i porodu przedwczesnego było niższe u kobiet z CChN w porównaniu z PChN o innym podłożu◀◀

►►Jak w przypadku każdej ciąży wysokiego ryzyka, także w cukrzycy i PChN (a więc także w CChN) za korzystne uważa się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (LDA, *low dose aspirin*), tj. 75 mg, począwszy od 12. tygodnia ciąży (lub według innych ekspertów z włączeniem przed 16. tygodniem ciąży i odstawieniem na ok. 1 tydzień przed planowanym rozwiązaniem)◀◀



pujące w przytłaczającej większości u młodych kobiet (w okresie prokreacyjnym). Dlatego zagadnienia dotyczące płodności i ciąży w tej grupie pacjentek wymagają szczególnej uwagi i są — w porównaniu z innymi chorobami autoimmunologicznymi, „wtórnymi” nefropatiami, a także „pierwotnymi” chorobami kłębuszków nerkowych — znacznie lepiej poznane i opisane. Zespół antyfosfolipidowy nie zawsze występuje u chorych z SLE (może mieć wiele innych przyczyn wtórnych oraz charakter idiopatyczny). Większość źródeł zazwyczaj omawia jednak kwestie płodności i ciąży u kobiet z SLE/LN i zespołem antyfosfolipidowym (APS, *antiphospholipid syndrome*) łącznie i taką konwencję postanowiono przyjąć także w niniejszym opracowaniu. Omówiono w nim szerszą ciążę u kobiet z SLE, podkreślając szczególnie aspekty związane z LN. Analizując przebieg ciąży, jej powikłania oraz ryzyko np. wad wrodzonych u noworodków (związanych z samą chorobą, jak również z jej leczeniem), należy pamiętać o „ryzyku bazowym”: w ogólnej populacji kobiet w ciąży dochodzi do samoistnego poronienia przeciętnie w 10–15% przypadków, a około 2–5% dzieci ma wady wrodzone. W odniesieniu natomiast do samego leczenia niezwykle ważne (i trudne) jest wyważenie ryzyka wynikającego z terapii farmakologicznej i ekspozycji na leki oraz ryzyka, jakie wiąże się z niekontrolowaną chorobą podstawową.

### WPŁYW SLE, LN I APS NA PRZEBIEG CIĄŻY I AKTYWNOŚĆ CHOROBY PODSTAWOWEJ

Płodność kobiet z SLE jest przedmiotem dyskusji: niektórzy autorzy uważają, że SLE i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych nie upośledzają samej zdolności zajścia w ciążę; z drugiej jednak strony powszechne jest przekonanie, że aktywny toczeń, a zwłaszcza nefropatia toczniowa utrudniają zajście w ciążę [8].

Pacjentki z SLE ogólnie cechują się około 2–4-krotnie wyższym ryzykiem powikłań położniczych. Dotyczy to: stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, zaburzeń wzrostania płodu (IUGR), obumarcia płodu i zgonu noworodka. Ryzyko zgonu kobiety w ciąży może być u chorych z toczeniem aż 20-krotnie wyższe w porównaniu z ogółem kobiet w ciąży. Dwie główne przyczyny zgonów kobiet z SLE podczas ciąży stanowią LN i powikłania infekcyjne. Z drugiej strony należy podkreślić ogromny postęp w tej dziedzinie: w latach 80. XX wieku utracie ulegało około 40% ciąż u kobiet z SLE, obecnie jest to około

15–20% (przy średniej populacyjnej na poziomie ok. 10–15%). Nie wszystkie wskaźniki uległy jednakowej poprawie, np. liczba porodów przedwczesnych na przestrzeni dekad w tej grupie pacjentek w Stanach Zjednoczonych utrzymuje się na poziomie > 30%, podczas gdy średnia populacyjna to około 10–12%; analogiczne dane dla Norwegii to 22% u chorych na SLE i 6% w populacji ogólnej. Również odsetek dystrofii wewnątrzmacicznej (IUGR, *intrauterine growth retardation*) i związanej z tym niskiej urodzeniowej masy ciała noworodków jest około 3-krotnie wyższy u kobiet z toczeniem [8, 9].

Aktywny SLE lub rzuty choroby w okresie 6–12 miesięcy poprzedzających ciążę zwiększają ryzyko rzutu podczas ciąży (ponad 2-krotnie), wystąpienia stanu przedrzucawkowego (blisko 2-krotnie), a także utraty ciąży (niemal 6-krotnie), zaburzeń wzrostania płodu (3,5-krotnie) oraz porodu przedwczesnego (ponad 6-krotnie). Każde z tych zdarzeń wystąpi dodatkowo 2–3-krotnie częściej, jeżeli aktywna choroba lub rzut dotyczą nerek (LN); przebyty przed ciążą lub występujący podczas ciąży rzut nerkowy sprzyja także wystąpieniu najcięższych powikłań, jakimi są rzucawka i zespół HELLP. Na podstawie literatury można wywnioskować, że aktywny LN w momencie zajścia w ciążę (a nawet wywiad przebycia LN w przeszłości) jest najpoważniejszym czynnikiem złego rokowania dla matki i płodu. Niezależnie od objawów klinicznych ryzyko powikłań podczas ciąży rośnie u pacjentek z serologicznymi wykładnikami aktywności choroby (spadek stężeń składowych C3 i C4 dopełniacza, wzrost miana przeciwciał anty-dsDNA). W badaniu PROMISSE, poświęconym analizie przebiegu ciąży u kobiet z SLE, wykazano, że niezależnym predyktorem powikłań położniczych w SLE jest także liczba płytek krwi < 100 000/ $\mu$ l [10]. Niektóre dane z literatury wskazują, że różna konstelacja wskaźników serologicznych ma nieco odmienną wartość predykcyjną dla wystąpienia rzutów choroby w czasie ciąży: niskie stężenie C3 i wysokie miano przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) na początku ciąży wskazują na ryzyko rzutu LN w dowolnym okresie ciąży, podczas gdy niskie stężenie C4 i wysokie stężenie przeciwciał przeciwko składowej dopełniacza C1q (anty-C1q) — na zagrożenie rzutem LN w I i II trymestrze. Częstość występowania wczesnych (I i II trymestr) oraz późnych (III trymestr, okres po porodzie) rzutów jest podobna [11, 12]. Obecność przeciwciał anty-SSA lub anty-SSB (*anti-Sjogren syndrome antigen A anti-*

▶▶Przebyty przed ciążą lub występujący podczas ciąży rzut nerkowy sprzyja także wystąpieniu najcięższych powikłań, jakimi są rzucawka i zespół HELLP◀◀

▶▶W odniesieniu do leczenia niezwykle ważne jest wyważenie ryzyka wynikającego z terapii farmakologicznej i ekspozycji na leki oraz ryzyka, jakie wiąże się z niekontrolowaną chorobą podstawową◀◀

▶▶Pacjentki z SLE ogólnie cechują się około 2–4-krotnie wyższym ryzykiem powikłań położniczych◀◀



▶▶ Aktywna choroba (rzut) w okresie 6 miesięcy przed ciążą przekłada się na 4-krotnie wyższe ryzyko jej utraty ◀◀

▶▶ Zajście w ciążę w momencie, gdy choroba jest aktywna, wiąże się z 60-procentowym ryzykiem wystąpienia rzutu podczas jej trwania ◀◀

▶▶ Zaostrzenia nerkowe. Statystyki wskazują, że zaostrzenia LN występują podczas ciąży u 15–30% kobiet z wywiadem LN przed ciążą ◀◀

*body*, *anti-Sjogren syndrome antigen B antibodies*) może prowadzić do rozwoju wrodzonego bloku serca (CHB, *congenital heart block*; u ok. 1–2% płodów kobiet z tymi przeciwciałami) oraz rozwoju tocznia noworodkowego (*neonatal lupus*). Rokowanie dla ciąży w SLE poprawia się zwykle wraz z kolejnymi ciążami (czyli najwyższe ryzyko wiąże się z pierwszą ciążą).

W badaniu PROMISSE zidentyfikowano profile chorych z najpomyślniejszym przebiegiem oraz najgorzej rokującym przebiegiem ciąży. Pierwszą grupę stanowią białe (lecz nie latynoskie) kobiety z ujemnym antykoagulantem tocznia (LAC, *lupus anticoagulant*), niewymagające leków hipotensyjnych, z liczbą płytek krwi > 100 000/ $\mu$ l. W tej grupie ryzyko powikłań położniczych wyniosło 7,8%, a utrata ciąży lub zgon noworodka wystąpiły w 3,9% przypadków. Na przeciwnym biegunie (najwyższe ryzyko) znajdują się kobiety należące do ras innych niż biała (*non-White*) oraz latynoskiej grupy etnicznej, z dodatnim LAC i koniecznością stosowania terapii hipotensyjnej. Powikłania ciąży dotyczyły aż 58% z nich, a śmiertelność płodów i noworodków wyniosła 22%. Trzeba przy tym dodać, że do badania PROMISSE nie włączano pacjentek stosujących prednizon w dawce > 20 mg/d., z białkomoczem > 1,0 g/g kreatyniny, wałeczkami erytrocytarnymi w moczu, stężeniem kreatyniny > 1,2 mg/dl, z cukrzycą oraz ciśnieniem tętniczym przekraczającym 140/90 mm Hg. Były to zatem w większości osoby o stabilnym przebiegu choroby podstawowej i dobrym rokowaniu [10].

W odniesieniu do APS najwyższe ryzyko powikłań ciąży dotyczy kobiet, u których obserwowano w przeszłości zakrzepicę. Przebieg ciąży jest gorszy także u pacjentek z APS, u których współistnieje SLE (w porównaniu z APS pierwotnym), oraz u pacjentek z SLE i obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL, *antiphospholipid antibodies*) (w porównaniu z SLE bez ich obecności). Częstość powikłań ciąży w badaniu PROMISSE dotyczyła 15,4% ciąż pacjentek z SLE bez aPL i aż 43,8% pacjentek z SLE i aPL [10]. Dodatni LAC, obecność jednocześnie kilku przeciwciał i wysokie miano aPL to czynniki, które zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych ponad 12-krotnie, stanu przedrzucawkowego ponad 2-krotnie oraz IUGR z niską urodzeniową masą ciała blisko 5-krotnie [13].

Podstawową zasadą przy planowaniu ciąży w przypadku SLE jest uzyskanie remisji

choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy poprzedzających zajście w ciążę. Aktywna choroba (rzut) w okresie 6 miesięcy przed ciążą przekłada się na 4-krotnie wyższe ryzyko jej utraty (punktacja SLEDAI  $\geq 4$  w ocenie dokonanej w ciągu 6 miesięcy poprzedzających ciążę jest punktem odcięcia, przy którym ryzyko rzutów znacząco wzrasta) [8]. Ponadto zajście w ciążę w momencie, gdy choroba jest aktywna, wiąże się z 60-procentowym ryzykiem wystąpienia rzutu podczas jej trwania (przeciętnie ryzyko to wynosi 10–20%; ok. 25% rzutów spełnia kryteria „ciężkiego” rzutu). Do oceny aktywności choroby podczas ciąży stosuje się nieco zmodyfikowaną skalę SLEDAI (SLEDAI, *SLE Disease Activity Indices in Pregnancy*). Według jednej z metaanaliz rzut choroby wystąpił przeciętnie u 25,6% kobiet z LN, a poród przedwczesny i dystrofia wewnątrzmaciczna — odpowiednio u 39,4% i 12,7% kobiet [9]. W najważniejszym jak dotąd badaniu obserwacyjnym dotyczącym kobiet z SLE w ciąży (PROMISSE) wykazano, że zaostrzenia choroby uznane za łagodne lub umiarkowane wystąpiły u 12,7%, a ciężkie — u 2,5% pacjentek w 20.–23. tygodniu ciąży, natomiast w tygodniach 32.–35. odsetki te wyniosły odpowiednio 9,6% i 3% [10]. Wśród rzutów uznanych za ciężkie najczęstsze były właśnie zaostrzenia nerkowe. Statystyki wskazują, że zaostrzenia LN występują podczas ciąży u 15–30% kobiet z wywiadem LN przed ciążą. Za względnie korzystny należy zaś uznać fakt, że nie więcej niż 10% rzutów ma charakter „nefrytyczny” (z istotnym pogorszeniem czynności nerek), a ogromna większość ma charakter nerczycowy (ze znacznym wzrostem białkomoczu przy względnie stabilnej czynności nerek) [14]. W cytowanym tu wielokrotnie obserwacyjnym badaniu PROMISSE 32% ogółu chorych z toczniem miało LN w wywiadzie (w większości zweryfikowaną biopsyjnie). Rzut nerkowy podczas ciąży wystąpił u 11% kobiet z LN w wywiadzie (i u 1,6% kobiet bez wywiadu w kierunku LN). Najważniejszymi predyktorami nerkowego zaostrzenia SLE podczas ciąży były LN przed ciążą oraz niskie stężenie składowej C4 dopełniacza. Ryzyko rzutu nie było natomiast związane z wysokim mianem przeciwciał anti-dsDNA. Co ciekawe, w badaniu tym ani zaostrzenie nerkowe SLE, ani manifestacja LN *de novo* nie wiązały się ze wzrostem ryzyka powikłań położniczych [15].

Białkomocz w ciąży u kobiety z LN jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym — wy-

kazano, że na każdy 1 g/d. białka wydalanego z moczem ryzyko porodu przedwczesnego wzrasta o 15%. Zgodnie z przewidywaniami z obecnością LN klas III i IV wiąże się wyższe ryzyko preeklampsji w porównaniu z klasami II i V (co ma związek z ogólnie poważniejszym rokowaniem w tych właśnie klasach; zależności pomiędzy postacią histologiczną LN i rokowaniem w ciąży nie potwierdzają jednak wszystkie analizy) [16]. Rodzaj rzutu, jaki może wystąpić podczas ciąży, jest w dużej mierze zdeterminowany przebiegiem SLE przed ciążą. Jak wspomniano wcześniej, u kobiet objętych analizą PROMISSE z wywiadem LN przed ciążą 11% rzutów podczas ciąży dotyczyło nerek (zaostżenia nerkowe wystąpiły tylko u 1,6% kobiet bez LN przed ciążą). Zarówno u kobiet bez wywiadu LN, jak i u większości tych z rozpoznaną wcześniej LN najczęstsze postacią zaostżenia SLE to manifestacje pozanerkowe: skórne, stawowe i hematologiczne (z dominującą trombocytopenią). Ta sama zasada dotyczy także 1. roku po porodzie, uważanego również za okres podwyższonego ryzyka zaostżeń [8].

Aktywność choroby u kobiety planującej ciążę oznacza zastosowanie agresywnej terapii pod „osłoną” antykoncepcji. Przygotowanie do planowej ciąży obejmuje — oprócz uzyskania remisji — zoptymalizowanie terapii podtrzymującej choroby podstawowej. Zasady stosowania leków immunosupresyjnych w ciąży zostały omówione osobno, w tym miejscu warto jednak stwierdzić, że ciąża nie powinna wystąpić szybciej niż po 3 miesiącach od ostatniej ekspozycji na cyklofosfamid i po 6 tygodniach od ostatniej ekspozycji na MMF. Należy pamiętać, że u około 10–12% kobiet przestawianych planowo z MMF na azatioprynę można oczekiwać rzutu choroby podstawowej w związku ze spadkiem „siły” immunosupresji [8, 14].

Szczególnie trudnym wyzwaniem w przebiegu chorób nerek w ogóle, a LN w szczególności jest różnicowanie rzutu LN następującego po 20. tygodniu ciąży ze stanem przedrzucawkowym. Cechy wspólne obu tych chorób to narastanie białkomoczu, pogorszenie czynności nerek i kontroli ciśnienia tętniczego oraz spadek liczby płytek krwi. Różnego rodzaju manifestacje neurologiczne także należą do obrazu zarówno stanu przedrzucawkowego (rzucawki), jak i SLE z zajęciem obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Za rozpoznaniem preeklampsji mogą przemawiać brak zmian w osadzie moczu,

wzrost stężenia enzymów wątrobowych, bóle brzucha. Hiperurykemia, typowa dla stanu przedrzucawkowego, może być obecna również w LN. Pomocne są wyniki testów serologicznych: prawidłowe wartości składowych C3 i C4 dopełniacza oraz stabilne miano lub brak przeciwciał anty-dsDNA przemawiają za stanem przedrzucawkowym. Na rzut LN wskazują natomiast inne objawy SLE (np. bóle stawów, pojawienie się nowych, typowych zmian skórnych, gorączka). Diagnostyka różnicowa, choć niezmiernie trudna, ma jednak kluczowe znaczenie ze względu na odmienne postępowanie terapeutyczne [8, 9, 17]. Warto dodać, że biopsja nerki jest obciążona w czasie ciąży znacznie wyższą częstością zdarzeń niepożądanych, ale są to zdarzenia niemal wyłącznie o umiarkowanym nasileniu. Niemniej wykonywanie biopsji podczas ciąży należy zarezerwować wyłącznie dla najcięższych przypadków, w których ocena morfologii bioptatu jest absolutnie niezbędna, czyli sytuacji, gdy wynik biopsji z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na sposób dalszego postępowania [16].

Na podkreślenie zasługuje fakt, że w obserwacjach odległych (do 10 lat) nie wykazano, aby ciąża u kobiet z LN przekładała się niekorzystnie na dalszą aktywność choroby i odległe rokowanie. Przeciwnie, kobiety z LN, u których wystąpiły ciąża, cechowały się po 10 latach lepszą czynnością nerek i lepiej kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Należy jednak pamiętać, że wyniki te odnoszą się do grup kobiet, w których nawet > 90% ciąż stanowiły ciąża planowane, a więc w okresie prekoncepcji stan kliniczny i sposób leczenia choroby były zoptymalizowane [18]. Można byłoby zatem przypuszczać, że ciąża działa ochronnie na nerki, choć bardziej prawdopodobne jest, że przebycie ciąży niepowikłanej lub z niewielką liczbą powikłań jest raczej „certyfikatem” dowodzącym stabilności choroby u kobiety chorującej na SLE i LN: w ciążę zachodzą relatywnie zdrowsze kobiety i przechodzą przez nią pomyślnie.

Objawy APS są tak nierozzerwalnie związane z ciążą, że przebieg ciąż w przeszłości definiuje samą chorobę. Jej rozpoznanie jest wysoce prawdopodobne u kobiet, u których doszło do utraty co najmniej 3 kolejnych ciąż przed 10. tygodniem ciąży lub co najmniej 1 ciąży po co najmniej 10 tygodniach jej trwania, albo wystąpienia porodu przedwczesnego przed 34. tygodniem ciąży z powodu IUGR, zagrożenia życia płodu bądź stanu przedru-

▶▶ Na każdy 1 g/d. białka wydalanego z moczem ryzyko porodu przedwczesnego wzrasta o 15%◀◀

▶▶ Kobiety z LN, u których wystąpiły ciąża, cechowały się po 10 latach lepszą czynnością nerek i lepiej kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Należy jednak pamiętać, że wyniki te odnoszą się do grup kobiet, w których nawet > 90% ciąż stanowiły ciąża planowane, a więc w okresie prekoncepcji stan kliniczny i sposób leczenia choroby były zoptymalizowane◀◀

▶▶ Szczególnie trudnym wyzwaniem w przebiegu chorób nerek w ogóle, a LN w szczególności jest różnicowanie rzutu LN następującego po 20. tygodniu ciąży ze stanem przedrzucawkowym◀◀

cawkowego. Kryterium serologicznym jest stwierdzenie jednego lub więcej spośród aPL: LAC, przeciwciał antykardiolipidowych lub przeciwko beta-2-glikoproteinie I ( $\alpha\beta\text{GPI}$ , *anti-beta2-glycoprotein I*). Szczególnie źle rokują przypadki APS z towarzyszącym SLE oraz te, w których stwierdza się obecność LAC, innych przeciwciał w wysokim mianie, jednoczesną obecność wszystkich trzech aPL, a także niskie stężenie składowych dopełniacza. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne w młodym wieku oraz u kobiet z APS i przebytymi epizodami zakrzepowymi [8, 9].

### ZASADY MONITOROWANIA I LECZENIA SLE, LN I APS PODCZAS CIĄŻY

Obserwacje wskazują, że ponad 80% kobiet chorujących na LN, które zachodzą w ciążę przy stężeniu kreatyniny  $< 1,2$  mg/dl i z białkomoczem  $< 1$  g/g kreatyniny, nie doświadcza żadnych istotnych powikłań podczas ciąży, a częstość rzutów nie przekracza 2,5% w II i 3% w III trymestrze [16]. Oprócz zasady, aby zajście w ciążę dokonywało się po upływie 6 miesięcy od uzyskania remisji choroby, drugą niezwykle ważną i niebudzącą wątpliwości zasadą postępowania jest stosowanie w okresie prekonceptyjnym i podczas całej ciąży hydroksychlorochiny (HCQ). Stwierdzono bowiem, że HCQ istotnie zmniejsza ryzyko zarówno powikłań położniczych (np. porodów przedwczesnych, niskiej urodzeniowej masy ciała i IUGR), jak i rzutów SLE/LN podczas ciąży. Zaprzeszanie stosowania HCQ w okresie prekonceptyjnym lub podczas ciąży istotnie zwiększa zaś ryzyko każdego z wymienionych powikłań (zarówno maczyno-łożniowych, jak i związanych z zaostrzeniem SLE) [8]. W przypadku wystąpienia rzutu można stosować wszystkie leki uznane za bezpieczne w ciąży, a więc: niefluorowane steroidy (prednizon, metyloprednizolon, w wyjątkowych przypadkach także w dużych dawkach dożylnych) oraz azatioprynę i CNI. Steroidy, uznawane ogólnie za bezpieczne, powinny być stosowane w minimalnej skutecznej dawce, ponieważ oprócz wywoływania „typowych” (ale bardzo poważnych podczas ciąży) objawów niepożądanych (przyrost masy ciała u matki, wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych, nadciśnienie tętnicze) upośledzają one wzrastanie płodu i sprzyjają porodom przedwczesnym. Nie potwierdziły się natomiast doniesienia o zwiększonym ryzyku rozszczepu podniebienia u dzieci matek stosujących steroidy. Leczeniem „ostatniego wyboru” u kobiet w ciąży jest podanie poliklonal-

nych przeciwciał (IVIg); jest to raczej działanie *ultima ratio*, które — według większości autorów — nie wykazuje obiektywnego korzystnego działania w opanowywaniu rzutu tocznia (jest jednak rekomendowane w ciąży ze względu na brak innych, bezpiecznych leków). IVIg nie budzą istotnych zastrzeżeń w odniesieniu do ich bezpieczeństwa dla płodu [9].

W przypadku APS standardem jest jednoczesne stosowanie LDA z heparyną (dane sugerują nawet wyższość heparyny niefrakcjonowanej, ale z praktycznego punktu widzenia jest to oczywiście zazwyczaj heparyna drobnocząsteczkowa). Postępowanie takie jest zalecane, mimo że w prospektywnych badaniach randomizowanych nie wykazano jednoznacznie, że dodanie heparyny drobnocząsteczkowej do LDA znacząco zmniejsza liczbę powikłań ciąży. Heparynę należy odstawić na około 10–12 godzin przed planowanym porodem i włączyć ponownie nie wcześniej niż 4–6 godzin po porodzie. Kobiety otrzymujące inhibitory witaminy K w przewlekłej antykoagulacji powinny je odstawić (z zamianą na heparynę drobnocząsteczkową) przed zajściem w ciążę lub tuż po nim [17].

Stosowanie HCQ jest standardem w APS (również w przypadkach pierwotnych, niezwiązanych z toczniem). Także w tej chorobie długotrwałe stosowanie HCQ podczas ciąży znacząco zwiększa odsetek żywych urodzeń, zmniejszając ryzyko ewentualnych powikłań związanych z obecnością aPL [8, 9].

Bezpieczeństwo leków immunosupresyjnych u kobiet w ciąży zostało omówione w innej części niniejszego opracowania. W tym miejscu warto wspomnieć o preparacie, który znajduje zastosowanie w nefrologii na coraz większą skalę w ciężkich postaciach nefropatii toczniowej i błoniastej (choć wciąż są to zastosowania pozarejestrowane) i — zgodnie z rejestracją — w zapaleniach małych naczyń z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). Preparatem tym jest rytuksymab. Pomimo zakazu stosowania tego leku podczas ciąży rośnie liczba kobiet z różnymi rozpoznaniem, które zachodzą w ciążę (zazwyczaj nieplanowaną) podczas przyjmowania lub po zastosowaniu rytuksymabu. Doświadczenia te nie wskazują, aby ekspozycja na rytuksymab była związana z ryzykiem wad wrodzonych; najpewniej większość czynników biologicznych opartych w swojej budowie na immunoglobulinie G (IgG) nie przechodzi przez łożysko przed upływem 12. tygodnia ciąży. Z drugiej

▶▶Zaostrzenia nerkowe. Statystyki wskazują, że zaostrzenia LN występują podczas ciąży u 15–30% kobiet z wywiadem LN przed ciążą◀◀

▶▶Zaprzeszanie stosowania HCQ w okresie prekonceptyjnym lub podczas ciąży istotnie zwiększa ryzyko każdego z wymienionych powikłań (zarówno maczyno-łożniowych, jak i związanych z zaostrzeniem SLE). W przypadku wystąpienia rzutu można stosować wszystkie leki uznane za bezpieczne w ciąży, a więc: niefluorowane steroidy (prednizon, metyloprednizolon, w wyjątkowych przypadkach także w dużych dawkach dożylnych) oraz azatioprynę i CNI◀◀



jednak strony opisywano przypadki limfopenii i powikłań infekcyjnych u dzieci urodzonych przez matki ekspozowane na rytuksymab podczas ciąży. Obecnie producent zaleca, aby pomiędzy ostatnią dawką leku i zejściem w ciążę upłynęło co najmniej 12 miesięcy; eksperci skłaniają się jednak za skróceniem tego okresu do 6 miesięcy, co ma stanowić wystarczający środek ostrożności. W odniesieniu do dostępnych opisów przypadków nie ma także podstaw do uznania za teratogeny jedyne leki biologiczne zarejestrowane w terapii SLE — belimumabu [8, 9, 17]. Wspominana tu wielokrotnie HCQ przechodzi przez łożysko, ale nie stwierdzono dotąd istotnych toksyczności tego leku dla płodu [14].

Jak była mowa wcześniej, nieczęsto publikuje się wytyczne dotyczące ciąży i porodu u kobiet z relatywnie rzadkimi, omawianymi tu chorobami nerek — wynika to z braku danych wysokiej jakości w hierarchii EBM, co nie pozwala na formułowanie zaleceń. Dlatego z uwagą warto się odnieść do dwóch dokumentów poświęconych płodności i ciąży u kobiet z SLE i APS: rekomendacji EULAR z roku 2017 oraz stanowiska the *Italian Study Group on Kidney and Pregnancy* z roku 2016 [13, 14].

W omówieniu dokumentu EULAR w celu zachowania przejrzystości nie podawano siły rekomendacji zawartych tam stwierdzeń; zaznaczono jednak te, dla których poziom ewidencji jest bardzo niski. W wytycznych EULAR stwierdzono, że najwyższe ryzyko dla ciąży u kobiety z SLE stwarza choroba aktywna w chwili zjścia w ciążę lub rzut w trakcie ciąży, w tym zwłaszcza rzut LN. Szczególnymi czynnikami ryzyka są także wywiad przebytego LN oraz obecność aPL i APS [13]. Kluczowymi czynnikami ryzyka niepowodzeń podczas ciąży w samym APS są: obecność przeciwciał „wysokiego ryzyka” (LAC, jednoczesna obecność trzech przeciwciał aPL, wysokie miano aPL), współistnienie SLE, wywiad przebytych powikłań naczyniowych i zakrzepowych, wcześniejsze powikłane ciążę. W okresie prekoncepcji kluczowe znaczenie mają: uzyskanie remisji choroby, optymalna kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie podtrzymujące z minimalną skuteczną dawką steroidów oraz koniecznie stosowanie HCQ i ewentualnych innych leków uznawanych za bezpieczne podczas ciąży (patrz: leki immunosupresyjne dopuszczone do stosowania podczas ciąży). Monitorowanie ciśnienia tętniczego i profilaktyka zakrzepów z zastosowaniem leku przeciwplatekowego

(kwas acetylosalicylowy) są niezbędne u chorych zarówno z SLE, jak i z APS.

W kwestii antykoncepcji zalecenia sugerują stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych jako metody najbezpieczniejszej u kobiet z SLE/APS przy braku przeciwwskazań ginekologicznych. Metody hormonalne muszą być stosowane z wielką ostrożnością i tylko u kobiet z nieaktywnym SLE lub bardzo stabilnym przebiegiem choroby oraz gdy miano aPL jest ujemne; można rozważyć złożoną antykoncepcję hormonalną. W każdym innym przypadku preferowana powinna być antykoncepcja oparta na progestagenach, ale tylko po wnikliwej ocenie ryzyka zakrzepów [8].

Z kobietą chorującą na SLE powinno się zawsze przedyskutować zagadnienie ekspozycji na leki alkilujące w kontekście przyszłej możliwości zjścia w ciążę. U kobiet otrzymujących w terapii cyklofosfamid można rozważyć podawanie analogu gonadoliberyny (GnRH), aby zmniejszyć ryzyko bezpłodności. U kobiet ze stabilnym lub nieaktywnym toczniem można stosować techniki wspomaganego rozrodu: stymulację owulacji i zapłodnienie technikami *in vitro*. Siła rekomendacji dla tych stwierdzeń jest jednak bardzo słaba. Ograniczone źródła wskazują, że podczas stymulowanej owulacji obserwowano rzuty choroby u 8–30% kobiet, co nie wskazuje, aby sama procedura zwiększała ryzyko rzutu [8].

Kwas acetylosalicylowy w małej dawce powinien być stosowany u wszystkich kobiet z SLE (zwłaszcza z LN lub obecnością aPL) jako profilaktyka stanu przedzrzucawkowego. U chorych z obecnością aPL i APS oprócz LDA w czasie ciąży należy stosować także antykoagulację heparyną niskocząsteczkową. Lekami wykorzystywanymi w celu profilaktyki rzutu SLE/LN podczas ciąży są: HCQ, steroidy, azatiopryna, cyklosporyna i takrolimus. Nie należy stosować: mykofenolanu mofetylu (MMF), cyklofosfamid, metotreksatu, leflunomidu [17]. Choć zalecenie takie nie jest poparte żadnym prospektywnym badaniem, uważa się, że heparyna drobnocząsteczkowa powinna zostać włączona u każdej kobiety w ciąży, u której — niezależnie od przyczyny choroby nerek — stężenie albuminy w osoczu spada poniżej 20–25 g/l [16].

Szczególnie istotna podczas ciąży jest intensyfikacja nadzoru położniczego w postaci częstej analizy parametrów biometrycznych i badania dopplerowskiego (zwłaszcza w III trymestrze, w celu zidentyfikowania zaburzeń czynności łożyska). Bardzo ważne jest wyko-

▶▶HCQ przechodzi przez łożysko, ale nie stwierdzono dotąd istotnych toksyczności tego leku dla płodu◀◀

▶▶Kwas acetylosalicylowy w małej dawce powinien być stosowany u wszystkich kobiet z SLE (zwłaszcza z LN lub obecnością aPL) jako profilaktyka stanu przedzrzucawkowego. U chorych z obecnością aPL i APS oprócz LDA w czasie ciąży należy stosować także antykoagulację heparyną niskocząsteczkową◀◀

▶▶Czynnikami ryzyka niepowodzeń podczas ciąży w samym APS są: obecność przeciwciał „wysokiego ryzyka” (LAC, jednoczesna obecność trzech przeciwciał aPL, wysokie miano aPL), współistnienie SLE, wywiad przebytych powikłań naczyniowych i zakrzepowych, wcześniejsze powikłane ciążę◀◀



nywanie badania echokardiograficznego serca płodu przy podejrzeniu arytmii lub zapalenia mięśnia sercowego (dotyczy to szczególnie kobiet z przeciwciałami anty-Ro/SSA i anty-La/SSB) [13].

Kolejnym wartym zacytowania dokumentem jest stanowisko *Italian Study Group on Kidney and Pregnancy*. Pokrywa się ono w większości z treściami przytoczonymi powyżej. Eksperci wymieniają w nich bezwzględne przeciwwskazania do zajścia w ciążę w przypadku SLE: ciężkie postacię zajęcia płuc (restrykcja płucna), ciężkie nadciśnienie płucne, zaawansowana niewydolność serca oraz przebyte ciężkiej preeklampsji (zespołu HELLP) we wcześniejszej ciąży. Za przeciwwskazanie względne uznano stężenie kreatyniny  $> 2,5$  mg/dl. Autorzy uznają terapię IVIg w rzutach tocznia podczas ciąży za bezpieczną (co jest prawdą) i skuteczną (na co nie ma dowodów). Podkreślają konieczność zwiększania dawek steroidów w okresie okołoporodowym u kobiet z toczniem oraz zwracają uwagę na konieczność wzmożonego monitorowania kobiet po porodzie, uznając kolejne 6–12 miesięcy za okres zwiększonego ryzyka rzutów choroby [14].

### WPŁYW SLE, LN I APS NA LOSY PŁODÓW I NOWORODKÓW

Najważniejszymi konsekwencjami obecności aPL są wcześniactwo i niska urodzeniowa masa ciała, wtórna do dystrofii wewnątrzmacicznej. Wykazano, że aPL przechodzą przez barierę łożyskową, ale powikłania zakrzepowe u płodów i noworodków są niezwykle rzadkie. Rzadkim powikłaniem są także konsekwencje obecności przeciwciał anty-Ro/SSA i anty-LA/SSB. U  $< 2\%$  noworodków urodzonych przez kobiety z tymi przeciwciałami może wystąpić CHB, natomiast u 7–20% — pozasercowe manifestacje tocznia (toczeń noworodkowy; NLE, *neonatal LE*). Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia ma charakter zapalny i rozwija się na podłożu nacieku złożonego z makrofaagów i komórek olbrzymich w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego, z jego wtórnym włóknieniem i kalcyfikacją (w sercu nie stwierdza się wad zastawkowych lub innych zaburzeń struktury mogących tłumaczyć zaburzenia przewodzenia). Toczeń noworodkowy objawia się najczęściej przejściowym i w pełni odwracalnym wzrostem aktywności transaminaz, bezobjawowymi cytopeniami (najczęściej małopłytkowością) i zmianami skórnymi. Ze względu na ryzyko CHB niezwykle ważne jest

powtarzalne wykonywanie echokardiografii serca płodu pomiędzy 18. i 28. tygodniem ciąży a w leczeniu — podawanie fluorowanych steroidów, wykazujących zdolność łatwego pokonywania bariery łożyskowej i tym samym wywierania działania przeciwzapalnego u płodu (takimi steroidami są deksametazon i betametazon). Proponuje się także stosowanie HCQ, IVIg i plazmaferez (żadna z tych metod nie została obiektywnie zweryfikowana pod względem swojej skuteczności w redukcji ryzyka CHB). Kardiostymulacja jest niezbędna u ponad 75% dzieci urodzonych z tą nieprawidłowością [8, 9, 17].

### CIĄŻA U Kobiet Z ZAPALENIAMI MAŁYCH NACZYŃ (SVV)

Większość przypadków zapaleń naczyń dotyczy kobiet po 40. roku życia (poza niezajmującą nerek chorobą Takayasu). U młodszych kobiet natomiast intensywność ratującego życie leczenia immunosupresyjnego (z ekspozycją na duże dawki cyklofosfamidu) często przekreśla szanse na zajście w ciążę. Oznacza to, że ciążę u kobiet z zapaleniami małych naczyń (SVV, *small vessel vasculitis*) należą do zdarzeń rzadkich. Podobnie jak w przypadku SLE, relatywnie dobre rokowanie jest związane z tymi przypadkami, w których ciąża wystąpiła u osób z trwałą remisją (tego typu przypadki są zazwyczaj publikowane i z ich opisów czerpiemy wiedzę o przebiegu ciąży w tych chorobach) [14, 17, 19]. Nieczęste występowanie ciąż (które zdarzają się z częstością kilku przypadków na milion osób) powoduje, że trudno jest znaleźć wiarygodne statystyki dotyczące ryzyka poszczególnych powikłań. Opisano wiele przypadków występowania rzutów chorób z tej grupy oraz pierwszych (*de novo*) ich manifestacji podczas ciąży. ANCA-dodatnie SVV objawiają się w czasie ciąży po raz pierwszy częściej w porównaniu z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym [19]. Ocenia się, że zaostżenia ANCA-dodatnich SVV mogą dotyczyć nawet 35–45% ciąż w tej grupie chorych, porody przedwczesne stwierdza się w 23–36% przypadków, natomiast dane dotyczące utraty ciąż są bardzo rozbieżne (od 5 do blisko 30%). Rzuty manifestują się m.in. ciężkimi krwotokami płucnymi, gwałtownie postępującym zapaleniem nerek, zapaleniem wielonerwowym, zapaleniem mięśnia sercowego, niewydolnością serca (nie brakuje opisów przypadków, w których zaostżenie lub manifestacja cho-

roby *de novo* kończyły się zgonem ciężarnej kobiety) [17]. Pod koniec ciąży u kobiet z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń relatywnie często rozwija się potencjalnie zagrażające życiu zwężenie podgłośniowe.

W leczeniu SSV podczas ciąży nie sposób podać żadnych wytycznych opartych na EBM. Wydaje się, że remisja kliniczna w momencie zajścia w ciążę stwarza duże nadzieje na jej niepowikłany przebieg. Należy więc stosować ogólne zasady immunosupresji, podobne do tych, które omówiono dla toczenia (i za pomocą tych samych grup leków). W profilaktyce powikłań należy zawsze uwzględnić kwas acetylosalicylowy podawany przewlekłe. W przypadku rzutów chorób z kręgu SVV do dyspozycji pozostają: steroidy, azatiopryna, IVIg i plazmafereza [14]. Niemniej jednak w ciężkich, zagrażających życiu rzutach SVV niezbędne staje się czasem podanie cyklofosfamidu (przy świadomości ryzyka dla płodu). Opisano przypadki zgonów matek i płodów wywołanych przez chorobę podstawową — z powodu ciąży w leczeniu rzutu SVV poprzestawano na stosowaniu steroidów i azatiopryny, co okazywało się niewystarczające i fatalne w skutkach. Wydaje się, że w tych najbardziej dramatycznie przebiegających przypadkach choroby najlepszym wyborem jest obecnie rytuksymab (skądinąd formalnie zarejestrowany w terapii ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń) [17]. Rokowanie jest szczególnie niepomyślne w guzkowym zapaleniu tętnic, w którym opisywano bardzo wysoki odsetek zgonów w trakcie ciąży i wkrótce po jej zakończeniu, przy czym w wielu przy-

padkach chorobę rozpoznawano dopiero podczas autopsji [19].

Nowsze zestawienia pozwalają na większy optymizm przy określaniu rokowania dla ciąży u kobiet z SVV. Analiza przebiegu 51 ciąży u 29 kobiet z zapaleniami naczyń (choroba Takayasu, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, ANCA-dodatnie zapalenie nerek, plamica Schönleina–Henocha, choroba Behçeta) wykazała, że chociaż czas trwania ciąży był znacząco krótszy w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem liczby ciąży, charakterystyki demograficznej, etnicznej, wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), palenia tytoniu i innych cech (odpowiednio 36 tygodni 2 dni vs. 40 tygodni 2 dni;  $p < 0,03$ ), a urodzeniowa masa ciała dzieci była znacząco niższa (mediana 3000 vs. 3800 g;  $p = 0,004$ ), to odsetki poronień, żywych urodzeń, powikłań położniczych, a nawet epizodów stanu przedrzucawkowego nie różniły się pomiędzy grupami. Odsetek rzutów choroby wyniósł 31% (w tym u 1 pacjentki z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń w III trymestrze niezbędny był zabieg chirurgiczny w związku z rozwojem krytycznego zwężenia podgłośniowego). Należy jednak podkreślić, że tylko w przypadku jednej z analizowanych ciąży rozpoznanie choroby ustalono w trakcie jej trwania, natomiast u pozostałych chorych mediana czasu od rozpoznania do zajścia w ciążę wynosiła 3 lata i wszystkie kobiety w momencie zajścia w ciążę były w remisji [20].

▶▶W przypadku rzutów chorób z kręgu SVV do dyspozycji pozostają: steroidy, azatiopryna, IVIg i plazmafereza◀◀

▶▶Rokowanie jest szczególnie niepomyślne w guzkowym zapaleniu tętnic, w którym opisywano bardzo wysoki odsetek zgonów w trakcie ciąży i wkrótce po jej zakończeniu◀◀

## STRESZCZENIE

Niniejsze opracowanie przedstawia postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u kobiet w ciąży z przewlekłą chorobą nerek. Omówiono przebieg pierwotnych i wtórnych nefropatii, ostrego uszkodzenia nerek w okresie ciąży, leczenie immunosupresyjne, hipotensyjne, postępowanie w chorobach uwarunkowanych genetycznie. Przedstawiono prowadzenie ciąży u bior-

czyni nerki przeszczepionej. Opisano diagnostykę i leczenie zakażeń układu moczowego podczas ciąży.

Forum Nefrol Edu 2021, tom 1, nr 1, 20–46

**Słowa kluczowe:** ciąża, przewlekła choroba nerek, pierwotne i wtórne nefropatie, leki immunosupresyjne, nadciśnienie tętnicze, zakażenia układu moczowego, transplantacja nerki, choroby uwarunkowane genetycznie, ostre uszkodzenie nerek

1. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin. Nephrol.* 2017; 37: 362–369.
2. Ringholm L., Damm J.A., Vestgaard M., Damm P., Mathiesen E.R. Diabetic nephropathy in women with preexisting diabetes: from pregnancy planning to breastfeeding. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16: 12.
3. Mathiesen E.R., Ringholm L., Feldt-Rasmussen B., Clausen P., Damm P. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy — the role of antihypertensive treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2081–2088.
4. Spotti D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. *J. Nephrol.* 2019; 32: 379–388.

Piśmiennictwo

5. American Diabetes Association Guidelines. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (supl. 1): S165–S172.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2019; 5: 1–102.
7. Zhang J.J., Ma X.X., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964–1978.
8. Fisher-Bertz R., Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31: 397–414.
9. Sammaritano L.R. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68: 271–285
10. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M. i wsp. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163: 153–163.
11. Moroni G., Doria A., Giglio E. i wsp. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J. Autoimmun.* 2016; 74: 194–200.
12. Moroni G., Doria A., Giglio E. i wsp. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21<sup>st</sup> century. A prospective multicenter study. *J. Autoimmun.* 2016; 74: 6–12.
13. Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. i wsp. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 476–485.
14. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G. i wsp. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol.* 2016; 29: 277–303.
15. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M. i wsp. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/*de novo*) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 940–946.
16. Blom K., Odutayo A., Bramham K., Hladunewich M.A. Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 1862–1872.
17. Soh M.C., Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology* 2015; 54: 572–587.
18. Gianfreda D., Quaglini S., Frontini G. i wsp. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J. Autoimmun.* 2017; 84: 46–54.
19. Machen L., Clowse M.E. Vasculitis and pregnancy. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2017; 43: 239–247.
20. Sangle S.R., Vounotrypidis P., Briley A. i wsp. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1582–1586.