

Toczeń rumieniowaty układowy przyczyną przedwczesnej miażdżycy u kobiet

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Komentarz zacznę od drobnej uwagi dotyczącej tytułu pracy Yildiza i wsp. w języku polskim [1]. Zgodnie z danymi podanymi w rozdziale *Metody*, badaniom poddano kobiety w okresie przedmenopauzalnym (ang. *premenopausal women*), co nie jest równoznaczne z pojęciem kobiet miesiączkujących. Niestety, autorzy nie

podali kryteriów definiowania tego okresu. Jak wiadomo, wiek jest tylko jednym z nich.

U niektórych kobiet w okresie przedmenopauzalnym obserwuje się zmiany regularności (okresowe, niekiedy wielomiesięczne zatrzymanie miesiączki) oraz innych cech krwawienia miesięcznego (są np. skąpe). Zaburzenia te mogą być uwarunkowane wieloma czynnikami fizjopatologicznymi. Wśród nich należy wymienić między innymi stres, ostre i przewlekłe choroby ogólnoustrojowe, dyszormonozy i zespół policystycznych jajników. Z tych powodów uważam, że charakterystykę kobiet objętych omawianym badaniem lepiej oddaje powszechnie stosowane w nomenklaturze lekarskiej określenie „kobiety w wieku przedmenopauzalnym” niż użyte w tytule „kobiety miesiączkujące”.

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) jest przewlekłą chorobą układową o podłożu autoimmunologicznym, przebiegającą z zajęciem wielu tkanek i narządów. Choroba może rozpocząć się w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada między 20. a 40. rokiem życia. Kobiety chorują 9-krotnie częściej niż mężczyźni.

Z doświadczenia klinicznego wynika, że u wysokiego odsetka chorych na SLE (do 60%) proces zapalny toczy się w układzie sercowo-naczyniowym. Wykazano, że może on obejmować osierdzie, mięsień sercowy, wsierdzie, zastawki oraz naczynia wieńcowe i obwodowe. Wiele danych wskazuje, że SLE u młodych kobiet, zwykle niewykazujących cech miażdżycy naczyń wieńcowych, przyspiesza rozwój tej patologii. Pierwszy opis zawału serca u 30-letniej kobiety chorującej od 10 lat na SLE opublikowano przed 30 laty [2]. Następne opisy zawałów serca w przebiegu SLE, które pojawiły się wkrótce, wykazały, że ich bezpośrednią przyczyną była miażdżycza naczyń wieńcowych [3].

Dostępne dane sugerują, że ryzyko miażdżycy u kobiet chorych na toczeń jest 5-krotnie większe niż w populacji ogólnej i aż 50-krotnie większe wśród kobiet poniżej 45. roku życia. Decyduje o tym wiele czynników związanych zarówno z samym procesem chorobowym charakteryzującym się przewlekłą aktywacją układu immunologicznego, jak i stosowanym leczeniem. Wśród środków farmakologicznych używanych w terapii SLE działania niepożądane mogą mieć szczególnie glikokortykosteroidy. Według niektórych leki te, zwłaszcza stosowane przewlekłe w dużych dawkach, mogą indukować rozwój promiażdżycowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, mineralnej (utrata masy kostnej i zwiększenie stężenia wapnia we krwi), nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Inni badacze negują zaś związek leczenia SLE glikokortykosteroidami z akceleracją rozwoju miażdżycy.

Występowanie miażdżycy u kobiet chorych na SLE potwierdzono różnymi metodami zarówno inwazyjnymi, jak i nieinwazyjnymi. Spośród tych drugich ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych wykazała pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (ang. *intima-media thickness*, IMT) oraz częstsze występowanie blaszek miażdżycowych i przewężeń naczyniowych przekraczających 50% u chorych na SLE w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną [4]. Udowodniono, że zarówno pogrubienie IMT, jak i obecność zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych są niezależnymi czynnikami wystąpienia dużych incydentów naczyniowych (zawał serca, udar mózgu). Badania tomograficzne wykazały zaś zwiększoną częstość występowania zwapnień w naczyniach wieńcowych [5]. Z kolei autorzy komentowanej pracy, używając komputerowego systemu COMPLIOR do pomiaru szyjno-udowej prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV), wykazali, że u młodych kobiet w przebiegu SLE wartość tego wskaźnika się zwiększa [1]. Zwiększona prędkość fali tętna, tj. czas, w jakim fala tętna mija określony odcinek naczynia, jest w dużej mierze związana z upośledzoną elastycznością dużych tętnic, niezależnie od rodzaju czynnika sprawczego. Zmiana ta uważana jest za czynnik prognostyczny zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [7]. Sztywnienie naczyń tętniczych wywołane procesem miażdżycowym podwyższa ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna. W konsekwencji zwiększa się

obciążenie lewej komory i zmniejsza ciśnienie perfuzyjne w tętnicach wieńcowych. Te niekorzystne zmiany hemodynamiczne zwiększają ryzyko zawału i niewydolności serca oraz udaru mózgu.

Wybór metody oceniającej podatność naczyń tętniczych i pośrednio funkcję śródbłonna naczyniowego uważam za właściwy. Technika ta została po raz pierwszy opisana przez Asmara i wsp. w 1995 r. i od tego czasu uzyskała powszechną aprobatę ze względu na powtarzalność pomiarów wykonanych przez niezależnych badaczy (ang. *interobserver reproducibility*) i u tego samego chorego przez tego samego badacza (ang. *intraobserver reproducibility*) [8].

Lektura pracy Yildiza i wsp. nasuwa pytanie, co lekarze mogą uczynić, aby zmniejszyć ryzyko przedwczesnego rozwoju miażdżycy i jej groźnych następstw u chorych na SLE. Wydaje się, że główną drogą do zminimalizowania tego ryzyka jest agresywne leczenie choroby od chwili jej zdiagnozowania oraz monitorowanie na działania nakierowane na wczesne wykrycie procesu miażdżycowego. Ocena podatności tętnic oraz poszukiwanie zmian miażdżycowych jest tym bardziej wskazane, że u wielu młodych kobiet miażdżycy naczyń wieńcowych przebiega bezobjawowo lub nie jest brana pod uwagę.

Warunkiem niezbędnym zmniejszenia zagrożenia arteriosklerozą jest ponadto eliminowanie powszechnie znanych czynników ryzyka jej rozwoju, niezależnych od SLE i poddających się modyfikacji, takich jak palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość, hiperglikemia, mikroalbuminuria i dyslipidemia. Istnieją dowody, że występują one częściej u chorych na SLE niż w populacji ogólnej. Towarzyszy temu jednak powszechne przekonanie, że są one niedostatecznie poszukiwane i intensywnie leczone w tej grupie chorych. Podstawowym działaniem zmniejszającym ryzyko sztywnienia naczyń jest regularny wysiłek fizyczny i odpowiednia dieta. Warto zaznaczyć również, że dysponujemy obecnie dużym arsenalem leków, które atakując różne mechanizmy patoge-

netyczne odpowiedzialne za zmiany czynnościowe i morfologiczne naczyń tętniczych u chorych na SLE, mogą zwolnić, a nawet zahamować ten proces. Wśród leków nakierowanych na istotę procesu chorobowego podstawową rolę odgrywają glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne. Inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, antagoniści aldosteronu, statyny oraz leki hipoglikemizujące są wykorzystywane w walce z wymienionymi wcześniej modyfikowalnymi patologiami współistniejącymi z toczniem. Podejmowane są też nowatorskie próby terapeutyczne z zastosowaniem inhibitorów wazopeptydazy i związków rozbijających wiązania pomiędzy białkami w produktach zaawansowanej glikacji.

Piśmiennictwo

1. Yildiz M, Yildiz BS, Soy M, et al. Impairment of arterial distensibility in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Kardiol Pol* 2008; 66: 1194-9.
2. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-5.
3. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
4. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.
5. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-15.
6. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2379-80.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
8. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.