

Received: 2006.02.28
Accepted: 2006.05.06
Published: 2006.06.09

Zastosowanie cyklofosfamidu w leczeniu pacjentów z twardziną układową*

Cyclophosphamide treatment in patients with systemic sclerosis

Sylvia Chwieśko, Otylia Kowal-Bielecka, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Twardzina układowa (TU) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się włóknieniem skóry, narządów wewnętrznych i upośledzonym funkcjonowaniem naczyń krwionośnych. Etiologia TU jest nieznana, a patogenezę niejasną. Brak jest również skutecznych sposobów leczenia TU. Wśród wielu leków stosowanych w leczeniu TU, cyklofosfamid (CFX) wydaje się wywierać pewien korzystny wpływ kliniczny, zwłaszcza u chorych ze śródmiąższową chorobą płuc. Niestety należy pamiętać, że stosowanie CFX wiąże się z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. Celem obecnej pracy była analiza piśmiennictwa poświęconego leczeniu CFX chorych z TU.

Słowa kluczowe:

cyklofosfamid • twardzina układowa • śródmiąższowa choroba płuc

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic, multisystemic, connective tissue disease characterized by fibrosis of the skin and visceral organs and the impairment of blood vessels. The etiology of SSc is unknown and its pathogenesis unclear. Effective treatment of SSc is also unavailable. Cyclophosphamide (CFX) has been reported to exert some beneficial actions in SSc patients, in particular in those with interstitial lung disease. However, it should be kept in mind that CFX treatment is related to multiple side effects. The aim of this study was to review available literature concerning the use of CFX in SSc patients.

Key words:

cyclophosphamide • systemic sclerosis • interstitial lung disease

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9391.pdf

Word count: 3075

Tables: 1

Figures: –

References: 45

Adres autorki:

dr med. Otylia Kowal-Bielecka, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok; e-mail: otylia@amb.edu.pl

* Praca powstała w ramach Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku pod kierunkiem dr med. Otylii Kowal-Bieleckiej.

Wykaz skrótów: **AZA** – azatiopryna; **BALF** – płyn uzyskany podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego; **CFX** – cyklofosfamid; **CRP** – białko C-reaktywne; **DLCO** – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla; **FVC** – nasiloną pojemność życiowa; **GKS** – glikokortykosteroidy; **HRCT** – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; **LTB4** – leukotrien B4; **PASP** – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; **PH** – nadciśnienie płucne; **PIIINP** – aminopropeptyd kolagenu typu III; **ś.ch.p.** – śródmiąższowa choroba płuc; **TLC** – całkowita pojemność płuc; **TU** – twardzina układowa; **VC** – pojemność życiowa; **wwf** – czynnik von Willebranda.

Twardzina układowa (TU) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych. Śródmiąższowa choroba płuc (ś.ch.p.) - dawniej nazywana włóknieniem płuc, jest jednym z najczęstszych powikłań narządowych występujących w przebiegu TU. W zależności od badanej populacji i użytych metod diagnostycznych ocenia się, że ś.ch.p. występuje u 25–90% pacjentów z TU [43]. Niewydolność oddechowa w przebiegu TU jest obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów u chorych z TU [22,37]. Ś.ch.p. objawia się dusznością wysiłkową, zaburzeniami wentylacji o typie restrykcji wyrażającymi się obniżeniem: nasilonej pojemności życiowej (FVC), całkowitej pojemności płuc (TLC), pojemności życiowej (VC) w badaniach spirometrycznych oraz obniżeniem pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLCO) [15]. Histopatologicznie ś.ch.p. charakteryzuje się naciekami komórek zapalnych, proliferacją fibroblastów oraz wzmożonym odkładaniem kolagenu (włóknieniem) w tkance śródmiąższowej i pęcherzykach płucnych. Według teorii zapalnej w patogenezie ś.ch.p. istotną rolę odgrywa proces zapalny toczący się w dolnym odcinku układu oddechowego. Obecność odczynu zapalnego w tkance śródmiąższowej i pęcherzykach płucnych (*alveolitis*) wyraża się zmniejszeniem upowietrznienia tkanki płucnej widocznym w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (high resolution computed tomography – HRCT) jako obraz „mlecznego szkła” oraz wzrostem odsetka komórek zapalnych w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (bronchoalveolar lavage fluid – BALF). Badaniem cytologicznym BALF stwierdza się: wzrost całkowitej liczby komórek, odsetka granulocytów oraz stężenia mediatorów zapalnych. Proces zapalny może aktywować procesy włóknienia poprzez syntezę cytokin i czynników wzrostowych [20].

Cyklofosfamid (CFX) należy do grupy leków alkilujących, pochodnych iperytu azotowego. Wpływ leku na funkcję komórki polega głównie na bezpośredniej alkilacji DNA i wytworzeniu błędnych, niekodujących sekwencji przez podstawienie niewłaściwych par zasad. Jest podawany w nieczynnej farmakologicznie „postaci transportowej”, która uaktywnia się pod wpływem układu enzymów mikrosomalnych wątroby (cytochrom P-450). Metabolity CFX (m.in. 4-hydroksycyklofosfamid, akroleina i in.) powstające w wyniku powyższego procesu, są odpowiedzialne za immunomodulujące i toksyczne działania leku [19,35]. CFX hamuje aktywację limfocytów T oraz wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B. Małe dawki leku działają immunostymulująco, natomiast duże dawki immunosupresyjnie [23]. Właściwości leku są wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych, ciężkich postaci chorób autoimmunologicznych, w tym układowych chorób tkanki łącznej, tj.: toczenia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego.

Jednym z zastosowań CFX jest leczenie postępującej ś.ch.p. w przebiegu TU, gdyż hamuje aktywne zapalenie pęcherzyków płucnych.

WPLYW NA UKŁAD ODDECHOWY

Większość doniesień poświęconych stosowaniu CFX u chorych z TU dotyczy pacjentów leczonych z powodu ś.ch.p. (tabela 1). Pierwsze badania dotyczące stosowania CFX u chorych z TU pojawiły się na początku lat 60. XX wieku [5]. Kolejne próby terapii CFX w TU, to badania prowadzone przez Dau i wsp., wykazały korzyści z zastosowania CFX w terapii skojarzonej z plazmaferezą w TU [10]. Podstawą do szerszego zastosowania CFX w leczeniu ś.ch.p. w przebiegu TU były badania Silvera i wsp., którzy wykazali obecność zmian zapalnych (zapalenie pęcherzyków płucnych – *alveolitis*) w dolnym odcinku układu oddechowego u chorych z TU. Autorzy stwierdzili, iż doustna terapia CFX poprawia wyniki testów czynnościowych płuc pacjentów z zapaleniem pęcherzyków płucnych w przebiegu TU. Zaobserwowano znaczącą poprawę FVC po 6 miesiącach leczenia CFX w porównaniu do wartości wyjściowych, ponadto u 9 pacjentów poprawa wartości FVC utrzymywała się po 18-24 miesiącach. Autorzy nie zanotowali istotnych zmian w wartościach DLCO [35]. Podobne wyniki uzyskali Akesson i wsp. w grupie pacjentów leczonych CFX z powodu ś.ch.p. w przebiegu TU. Dodatkowo u połowy pacjentów po rocznej kuracji CFX zaobserwowano cofanie się zmian siateczkowych i siateczkowo-guzkowych w obrębie dolnych partii płuc, widocznych w badaniu radiologicznym klatki piersiowej [2]. O dużej skuteczności terapii CFX w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, D-penicylamina) mogą świadczyć retrospektywne badania przeprowadzone przez Steena i wsp. w grupie pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU. Wszyscy pacjenci w badaniu wyjściowym mieli obniżone wartości FVC (<70%). Tylko w grupie chorych otrzymujących CFX z prednizonem zanotowano poprawę wartości FVC. Ponadto stwierdzono, że pacjenci z wczesną postacią choroby lepiej reagują na leczenie [38]. Kolejne prace dotyczące zastosowania CFX w ś.ch.p. donoszą o znamiennej statystycznie poprawie wartości badań spirometrycznych i DLCO u pacjentów, którzy przyjmowali lek doustnie jak i w postaci comiesięcznych wlewnożylnych [3,6,11,28,31,34]. Jednakże nie wszystkie doniesienia potwierdzają powyższe obserwacje, bowiem część autorów w swoich badaniach nie wykazała znamienych różnic w wartościach DLCO [1,2,14,15,35,38,41,44] jak i FVC [9,14,19] po terapii CFX. Jedne z ostatnich doniesień porównujących działanie CFX i azatiopryny (AZA) u pacjentów TU potwierdza korzystny wpływ CFX. Badanie przeprowadzono w dwóch grupach po 30 pacjentów z wczesną postacią uogólnioną TU. W grupie pacjentów otrzymujących CFX (plus prednizo-

lon przez 6 miesięcy) wartości FVC i DLCO pozostały stabilne po 12 miesiącach terapii, natomiast w grupie otrzymującej AZA po tym samym czasie doszło do znacznego pogorszenia parametrów FVC i DLCO [26]. Najnowsze badanie przeprowadzone na dużej grupie 142 pacjentów z aktywnym *alveolitis* w przebiegu TU w ramach Scleroderma Lung Study (SLS) wykazują statystyczną poprawę wartości FVC u pacjentów przyjmujących CFX przez 1 rok w stosunku do grupy chorych przyjmujących placebo, aczkolwiek poprawa kliniczna była umiarkowana [7].

Doniesienia ostatnich lat wskazują, iż badanie HRCT klatki piersiowej jest bardziej czułe w wykrywaniu wczesnych zmian morfologicznych w płucach niż tradycyjne zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej [29,32,42], zatem odgrywa główną rolę w rutynowej diagnostyce ś.ch.p. w przebiegu TU. Warrick i wsp. wykazali, że obecność „mlecznego szkła” w HRCT klatki piersiowej koresponduje z występowaniem neutrofilowego zapalenia pęcherzyków płucnych w BALF. Powyższe dane sugerują, iż zmiany morfologiczne w postaci „mlecznej szyby” w HRCT klatki piersiowej są radiologicznym równoważnikiem zapalenia pęcherzyków płucnych w BALF u pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU [42]. Autorzy prac uzyskali zróżnicowane wyniki dotyczące wpływu terapii CFX na obraz radiologiczny HRCT klatki piersiowej u pacjentów ze ś.ch.p. w przebiegu TU (tabela 1). Davas i wsp. zaobserwowali, że u części pacjentów przyjmujących CFX przez 12 miesięcy doszło do znamiennej statystycznie regresji wczesnych zmian zapalnych w postaci „mlecznego szkła” (I° wg Wellsa), natomiast w grupie chorych, u których w obrazie HRCT klatki piersiowej dominowały zaawansowane zmiany siateczkowate (III° wg Wellsa) w badaniu wyjściowym, nie odnotowano istotnej poprawy po 12-miesięcznym leczeniu CFX. Regresję zmian płucnych wykazano głównie u pacjentów z wczesnym etapem choroby (średnio 4 lata od chwili zachorowania) [11]. Podobne wyniki uzyskali Pakas i wsp., ale tylko w grupie pacjentów przyjmujących CFX wraz z dużymi dawkami prednizolonu podczas rocznej terapii [28].

Dalsze badania prowadzone przez Griffithsa i wsp. potwierdzają powyższe doniesienia. Obraz HRCT uległ znacznej poprawie u ponad połowy pacjentów, pozostali chorzy nie wykazali większych zmian z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego doszło do pogorszenia obrazu HRCT klatki piersiowej po terapii CFX [15]. Natomiast badania Giacomelliego i wsp. nie potwierdziły powyższych obserwacji. Po 6-miesięcznym leczeniu CFX nie odnotowano znaczących zmian w HRCT klatki piersiowej u pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU. Większość pacjentów pozostała stabilna, jedynie w grupie chorych ze zmianami w postaci „mlecznej szyby” w HRCT klatki piersiowej u części pacjentów doszło do poprawy obrazu HRCT oraz obniżenia HRCT score, jednakże zmiany te nie były statystycznie znamienne [14]. Również badania Varai i wsp. nie wykazują istotnej poprawy w obrazie HRCT klatki piersiowej pacjentów leczonych CFX z powodu ś.ch.p. w przebiegu TU [41].

Analiza rozmazu płynu oskrzelowo-pęcherzykowego pozwala na dokładną ocenę zmian zapalnych w tkance płucnej. W prawidłowym BALF w badaniu cytologicznym przeważają makrofagi (80–90%), natomiast u pacjentów z aktywnym *alveolitis* w przebiegu TU stwierdza się pod-

wyższą: całkowitą liczbę komórek, neutrofilów (>3–5%), limfocytów (>15%) i eozynofiliów (>1–2,5%) oraz zmniejszony odzysk BALF. Obecność powyższych komórek zapalnych koreluje z uszkodzeniem płuc. W zależności jakie rodzaje komórek dominują w obrazie cytologicznym BALF wyróżniamy neutrofilowe bądź limfocytarne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Z dotychczasowych badań wynika, że terapia CFX ma istotny wpływ na obraz cytologiczny płynu uzyskanego podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU. Badania prowadzone przez Varai i wsp. wykazały znamienne obniżenie całkowitej liczby komórek oraz obniżenie odsetka limfocytów, natomiast nie zaobserwowano istotnych zmian odsetka neutrofilów w BALF u pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU [41]. Wyniki badań zaprezentowane przez Schnabel i wsp. ukazują odmienne dane, mianowicie autorzy zaobserwowali obniżenie odsetka neutrofilów u 3 z 4 pacjentów mających podwyższoną liczbę komórek na początku terapii. Wpływ CFX na odsetek limfocytów jest bardziej zróżnicowany – u 2 pacjentów wykazano normalizację odsetka limfocytów do wartości prawidłowych, u 2 pacjentów doszło do obniżenia odsetka limfocytów, aczkolwiek otrzymane wartości były nadal podwyższone, tylko u 1 pacjenta nastąpił wzrost odsetka limfocytów po terapii CFX. Podobne wyniki badań uzyskano w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych w Akademii Medycznej w Białymstoku. W grupie 10 chorych, u których stwierdzono neutrofilowe zapalenie pęcherzyków płucnych w badaniu wyjściowym, wykazano istotne obniżenia odsetka granulocytów obojętnochłonnych w BALF po 6-miesięcznej kuracji CFX u pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU [21]. Natomiast badania Giacomelliego i wsp. nie wykazały większych różnic w badaniu cytologicznym BALF po terapii CFX [14].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc, które zostało uznane za chorobę zbliżoną do ś.ch.p. w przebiegu TU [17,35,36] i u których w obrazie cytologicznym przeważają limfocyty lepiej reagują na leczenie immunosupresyjne [30].

Terapia CFX wpływa korzystnie na poprawę dolegliwości subiektywnych. Stwierdzono obniżenie indeksu duszności (dyspnea score) po 12-miesięcznym leczeniu dożylnymi wlewami leku u pacjentów ze ś.ch.p. w przebiegu TU [28,41]. Podobne wyniki uzyskali Clements i wsp. (SLS) w grupie pacjentów z aktywnym *alveolitis* w przebiegu TU otrzymujących CFX i grupie przyjmującej placebo. Badacze uzyskali istotne obniżenie indeksu duszności (transition dyspnea index – TDI) po rocznej terapii CFX [7].

Nadciśnienie płucne (pulmonary hypertension - PH) jest częstym powikłaniem u pacjentów z TU, może współistnieć z ś.ch.p. bądź stanowić jedyny przejaw zmian płucnych. Ocenia się, że PH występuje u około 10–33% chorych z postępującą TU [18,25,45]. Jak dotąd istnieje niewiele danych dotyczących wpływu CFX na wartości ciśnienia w tętnicy płucnej. W niedawnych doniesieniach [40], opisano grupę 8 pacjentów z nadciśnieniem płucnym z TU, otrzymujących dożylnie wlewy CFX przez 6 miesięcy, doszło u nich do znacznego wzrostu wartości skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PASP). Jednakże istnieją badania, w których stwierdzono obniżenie wartości ciśnie-

nia w tętnicy płucnej po terapii CFX u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym [16] i mieszaną chorobą tkanki łącznej [9,13].

WPLYW CFX NA PARAMETRY ZAPALNE

CFX jest lekiem, który nie tylko hamuje miejscowy proces zapalny toczący się w tkance płucnej, ale i zmiany układowe spowodowane chorobą. Wyraża się to znaczącym obniżeniem parametrów zapalnych. Akesson i wsp. wykazali znaczne obniżenie wartości OB i białka C-reaktywnego (CRP) po terapii CFX u pacjentów TU. Dodatkowo autorzy stwierdzili istotne obniżenie stężenia innych białek ostrej fazy: α_1 -antytrypsyny, orosomukoidu, haptoglobiny oraz obniżenie stężenia przeciwciał w klasie IgG. Ponadto wykazali, że doustna terapia CFX powoduje obniżenie stężenia aminopropeptydu kolagenu typu III (PIIINP) we krwi, będącego jednym z markerów fibrogeny. Wykazali także dodatnią korelację między stężeniem CRP a PIIINP [2]. Również badania Calguneriego i innych badaczy potwierdziły obniżenie wartości OB i CRP po kuracji CFX [6,26].

Kolejne doniesienia wykazały, iż terapia CFX powoduje statystycznie znaczne obniżenie się stężenia leukotrienu B₄ (LTB₄) w BALF, natomiast nie zanotowano zmian stężenia leukotrienu E₄. Uważa się, że LTB₄ może odgrywać ważną rolę w procesie zapalenia i włóknienia płuc u pacjentów z TU [20].

WPLYW CFX NA SKÓRĘ

Zmiany skórne w przebiegu TU w początkowym etapie choroby charakteryzują się symetrycznymi obrzękami rąk i palców. W miarę postępu choroby pojawia się stwardnienie skóry, dochodzi do zaniku tkanki podskórnej, gruczołów potowych i innych przydatków skóry. Zmianami objęte są dystalne części kończyn, twarz, ramiona, uda oraz tułów.

W dotychczasowych badaniach wykazano, iż stosowanie kuracji CFX u pacjentów z TU wpływa korzystnie na cofanie się zmian skórnych (tabela 1). Pierwsze badania prowadzone w grupie 15 pacjentów z TU, u których stosowano leczenie skojarzone: plazmaferezę z prednizonem oraz CFX wykazały zmniejszenie „związania” skóry z podłożem, cofanie się przykurców. Zmiany były również widoczne w biopsjach skóry pobranych przed i po leczeniu [10]. Większość badań potwierdziło istotne obniżenie się wskaźnika skórnoego (skin score) po terapii CFX u pacjentów z TU [2,3,6,15,28]. Randomizowane badania prowadzone przez Clementsa i wsp. (SLS) potwierdzają powyższe obserwacje – w grupie pacjentów z postacią uogólnioną TU otrzymujących CFX doszło do znaczącego obniżenia indeksu skórnoego w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo [7]. Calguneri i wsp. zaobserwowali, że obniżenie indeksu skórnoego następuje wcześniej u pacjentów leczonych CFX w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących D-penicylaminę. Ponadto wykazali, że doustna terapia CFX i prednizolonem korzystnie wpływa na poprawę maksymalnego otwierania ust i indeks zgięcia (flexion index) [6,10]. Ostatnie badania Nadashkevicha i wsp. porównujące działanie CFX i AZA u pacjentów z TU również potwierdziły korzystny wpływ

CFX na skórę (zmiany skórne określano za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana) oraz zmniejszenie częstości występowania ataków objawu Raynouda w stosunku do grupy pacjentów otrzymujących AZA [26].

WPLYW CFX NA ŚRÓDBŁONEK

TU jest chorobą, w której dochodzi do nadmiernego wytwarzania zewnątrzkomórkowej macierzy przez fibroblasty, a także do uszkodzenia śródbłonna małych naczyń krwionośnych oraz późniejszej hiperplazji błony wewnętrznej i martwicy tkanek.

Apras i wsp. w swoich badaniach oznaczyli stężenia E-selektyny i trombomoduliny w surowicy krwi przed i po leczeniu CFX u pacjentów z wczesną postacią TU. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z TU stwierdzono znacząco podwyższone stężenia E-selektyny i trombomoduliny w porównaniu do grupy kontrolnej, co było związane z aktywacją i/lub uszkodzeniem śródbłonna u pacjentów z TU [12,27,39]. Po zakończeniu terapii zanotowano znaczne statystycznie obniżenie się stężenia E-selektyny do wartości prawidłowych. Jakkolwiek stężenie trombomoduliny uległo znacznemu obniżeniu, jednakże nie powróciło do normy. Powyższe dane wykazały, że CFX może regulować proces uszkodzenia śródbłonna, aczkolwiek nie można stwierdzić, że pod jego wpływem śródbłonek ulega naprawie [3]. Kolejnym markerem uszkodzenia śródbłonna jest czynnik von Willebranda (vWf). Badania przedstawione przez Akessona i wsp. nie dowiodły znaczącego obniżenia wartości vWf po leczeniu CFX, jednakże stężenie vWf w surowicy krwi uległo obniżeniu u 12/16 pacjentów leczonych CFX z powodu ś.ch.p. w przebiegu TU. Stwierdzono również dodatnią korelację między stężeniem PIIINP i vWf a stężeniem orosomukoidu [2]. Objawem klinicznym upośledzonego funkcjonowania śródbłonna i angiopatii naczyniowej u pacjentów z TU jest występowanie owrzodzeń w obrębie palców dłoni, stóp, narparkowatych blizn oraz akrolizy paliczek. Dau i wsp. stwierdzili, że stosowanie CFX w połączeniu z plazmaferezą istotnie obniżyło liczbę owrzodzeń palców u pacjentów z TU [10].

CFX A NERKI

Zajęcie nerek w TU objawia się wystąpieniem przełomu nerkowego, który do niedawna był jedną z głównych przyczyn śmiertelności u pacjentów z TU. Przełom nerkowy przebiega pod postacią ostrej niewydolności nerek z/lub bez złośliwego nadciśnienia tętniczego. Obecnie dalsze rokowanie jest znacznie korzystniejsze, dzięki stosowaniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Jednym z licznych wykładników pogarszającej się funkcji nerek jest obniżenie się wartości klirensu kreatyniny.

Obserwując wpływ CFX na funkcję nerek u pacjentów z TU nie otrzymano jednoznacznych wyników. Apras i wsp. wykazali znaczną poprawę wartości klirensu kreatyniny po rocznej kuracji CFX w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów z TU [3]. Natomiast powyższych wyników nie potwierdzają badania prowadzone przez Calguneriego i Akesson i wsp., bowiem nie wykazali znaczących zmian w zakresie wartości klirensu kreatyniny

Tabela 1. Zastosowanie CFX w leczeniu ś.ch.p. w przebiegu TU

Rodzaj badania	Wskazania	Rodzaj leczenia	Wyniki po leczeniu CFX	Liczba pacjentów	Piśmiennictwo
P		plazmafereza + CFX 2,5 mg/kg/d + HDP	– ↓ liczby owrzodzeń, zmniejszenie przykurczów – zmniejszenie wiązania skóry z podłożem	15	10
P	alveolitis w BALF	CFX p.o. 1–2 mg/kg/d + LDP	– FVC ↑, DLCO ± – ↓ liczby komórek i granulocytów (%) w BALF (NZ) – dyspnea score ↓	5/12	34 35
P	ś.ch.p. w PFT i/ lub RTG	CFX p.o. 2–2,5 mg/kg/d + MDP	– VC ↑, DLCO ±, SLC ±, RTG kl. piersiowej poprawa u 9 p. – skin score ↓, CRP ↓, haptoglobina ↓, orosomukoid ↓, α ₁ -antytrypsyna ↓, PIINP ↓	18	2
R	PFT (↓ FVC)	CFX p.o. ≥50 mg/d; CFX i.v. 500–750 mg/m ² przez 6 m. + ew. prednizon	– FVC ↑, DLCO ± w porównaniu z innymi lekami	122 (14 otrzymało CFX)	38
P	ś.ch.p. (FVC lub HRCT)	CFX i.v. 1000 mg co 1 m. przez 48 tyg.	– FVC ±, DLCO ±, dyspnea score ↓, HRCT ±, pO ₂ ±, – BALF ↓ liczby komórek, ↓ odsetka limfocytów, granulocyty ±	5	41
P	alveolitis w HRCT	CFX i.v. 750 mg/m ² co 1 m.; CFX p.o. 2–2,5 mg/kg/d + wszyscy LDP p.o.	– FVC ± (p.o.), FVC ↑ (i.v.), TLC ↑ (i.v.), DLCO ↑, – HRCT ↑ poprawa (I°) lub ± (III°),	16	11
R	alveolitis w BALF lub biopsja	CFX p.o. 1–1,5 mg/kg/d; CFX i.v. 800–1400 mg co 1 m. przez 6–9 m.	– FVC ↑, DLCO ↑ (NS), ↑ przeżycia pacjentów przyjmujących CFX	103	44
P	↓ FVC	CFX i.v. + LDP lub HDP p.o.	– FVC ↑ (HDP), TLC ↑ (HDP), DLCO ↑ (HDP), – HRCT poprawa ↑ (I° HDP), HRCT poprawa ↑ (III° LDP), – skin score ↓ (HDP), dyspnea ↓	28	28
P	BALF + PFT	CFX i.v. 1000 mg/m ² co 1 m. + MDP p.o.	– FVC ±, DLCO ↑ (NS), – HRCT ±, BALF- ↓ NS całkowitej liczby komórek, odsetek neutrofilii, limfocytów i makrofagów ±	23	14
P	alveolitis w HRCT	CFX i.v. 15 mg/kg + MP i.v. 10 mg/kg – 6 × co 3–4 tyg.	– FVC ±, TLC ±, DLCO ±, – poprawa HRCT, HRCT score ↓, – skin score ↓	14	15
P	wczesna uogólniona postać TU	CFX p.o. 2–2,5 mg/kg/d + MP p.o. 30 mg co drugi dzień	– FVC ↑, DLCO ↑, OB ↓, WBC ↓, skin score ↓, – E-selektyna ↓, trombotomodulina ↓ – klirens kreatyniny ↑	13	3
R	wczesna uogólniona postać TU	CFX p.o. 1-2 mg/kg/d + prednizon p.o. 40 mg co drugi dzień	– FVC ↑, DLCO ↑, skin score ↓, poprawa w otwieraniu ust, poprawa indeksu zgęszczenia? OB i CRP ↓, WBC ↓, Hb ↓, – klirens kreatyniny ±, proteinuria ±	27	6
P	alveolitis w BALF i/lub mleczone szkło w HRCT	CFX p.o. 1 mg/kg/d vs. placebo	– FVC ↑, skin score ↓, dyspnea score ↓	142	7
P	wczesna uogólniona TU	CFX p.o. 2 mg/kg/d vs. AZA p.o. 2,5 mg/kg/d	– skin score ↓, częstość napadów objawu Raynauda ↓, OB ↓, FVC ±, DLCO ± w grupie pacjentów otrzymujących CFX	30	26

P – prospektywne; R – retrospektywne; SLS – Scleroderma Lung Study; LDP – prednizon w małych dawkach (<10 mg/d); MDP – prednizon w średnich dawkach (10–30 mg/d); HDP – prednizon w dużych dawkach (1 mg/kg m.c./d); MP – metyloprednizonol; AZA – azatiopryna; NS – nieznamienne statystycznie; TLC – całkowita pojemność płuc; SLC – static lung compliance; WBC – leukocyty; Hb – hemoglobina; PIINP – aminopropeptyd kolagenu typu III; ↑ – wzrost; ± – bez zmian (stabilne); ↓ – obniżenie

po terapii CFX u pacjentów z TU [2,6]. Należy zaznaczyć, że CFX jest czasem stosowany w terapii z glikokortykosteroidami (GKS), które mogą prowadzić do upośledzenia czynności nerek i wystąpienia przełomu nerkowego u chorych z TU.

CFX W LECZENIU CHORYCH Z Ś.CH.P. W PRZEBIEGU TU

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych leczenia pacjentów z TU. Rekomendacje dotycząc leczenia TU są w trakcie opracowania. Wyniki dotychczasowych obser-

wacji wskazują, że leczenie CFX powoduje stabilizację lub wręcz poprawę czynności układu oddechowego pacjentów ze ś.ch.p. w przebiegu TU. CFX zwykle podawany jest doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./d, bądź dożylnie w postaci wlewu 500–1000 mg/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez około 6 miesięcy. Dalsze leczenie jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz stopnia uzyskanej poprawy. W zależności od osiągniętej remisji, należy rozważyć wydłużenie odstępów między poszczególnymi wlewami *i.v.* CFX np. pulsy co 2–3 miesiące przez następne pół roku, bądź zastosowanie leków immunosupresyjnych, o mniejszej toksyczności, takich jak: azatiopryna czy mykofenolan mofetilu [23]. W związku ze zróżnicowaną odpowiedzią na terapię CFX, istotnym aczkolwiek kontrowersyjnym elementem leczenia ś.ch.p. w przebiegu TU jest stosowanie GKS. Są doniesienia o korzyściach ze stosowania dużych dawek GKS w połączeniu z CFX u chorych z TU. Zaleca się stosowanie jak najmniejszych dawek GKS ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia przełomu nerkowego. Znacznie częściej GKS są stosowane w postaci doustnej w małych lub średnich dawkach [33]. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że stosowanie GKS jest uważane za istotny czynnik ryzyka wystąpienia przełomu nerkowego u chorych z TU. Bardzo ważnym elementem leczenia jest systematyczne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, a szczególnie parametrów czynnościowego układu oddechowego.

Działanie immunosupresyjne CFX jest związane z występowaniem licznych działań niepożądanych. Toksyczność zależy od dawki leku oraz od drogi podania – stwierdzono, że stosowanie CFX w postaci comiesięcznych wlewów dożylnych prowadzi do znacznej redukcji dawki kumulacyjnej, niż podawany doustnie, codziennie [4,23]. Do głównych działań niepożądanych, które zaobserwowano u pacjentów z TU przyjmujących CFX należą: nudności, wymioty [11,24,28,41], biegunka [41], osłabienie [8,41], gorączka i dreszcze [41], bóle mięśniowo-szkieletowe [24], liczne infekcje – najczęściej dróg oddechowych [6,7,8,15,24,28,35,44], krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [10,24,35,41,44], hematuria [3,6,7,24], działanie toksyczne na szpik kostny: leukopenia [3,6,7,10,11,15,24,35,41], trombocytopenia [34], a także łysienie [11,24,44], oligo/amnenorrhea, owrzodzenia w jamie ustnej [24] oraz indukcja procesu nowotworowego (szczególnie: rak pęcherza moczowego, nowotwory skóry i choroby limfoproliferacyjne) [23]. Stosowanie CFX u pacjentek w wieku rozrodczym powinno być szczególnie rozważone i uzasadnione, ponieważ leczenie CFX

może spowodować wystąpienie niewydolności jajników, a w końcu niepłodność.

Istotnym elementem leczenia CFX jest zapobieganie powyższym powikłaniom. Aby uniknąć krwotocznego zapalenia pęcherza pacjenci powinni mieć stale wykonywane badania ogólne moczu oraz otrzymywać preparaty kwasu 2-merkaptopoetanosulfonowego, osłaniające nabłonek pęcherza moczowego (Mesna) i intensywne nawodnienie. Zapobieganie wymiotom i nudnościom, które występują zwłaszcza po podaniu *p.o.* CFX powinno się odbywać przez podawanie leków przeciwwymiotnych (np. ondansetron) [23]. Niezbędnym elementem monitorowania terapii jest stała kontrola parametrów morfologii (leukocyty, płytki krwi). W czasie leczenia wlewami CFX należy kontrolować morfologię krwi między 10 a 14 dniem od podania CFX, ponieważ wtedy stwierdza się największą cytotoksyczność leku. Leczenie CFX powinno być modyfikowane (redukcja dawki leku lub jego odstawienie), jeżeli liczba leukocytów wynosi <3000 mm³ przy podawaniu *p.o.* CFX i <2000 mm³ przy przyjmowaniu leku w postaci *i.v.* pulsów, lub jeżeli liczba płytek krwi wynosi <100000 mm³ [23]. Przewlekłe stosowanie leku (powyżej 1 roku do 2 lat) może spowodować postępującą limfocytopenię, zmniejszenie stosunku CD4/CD8 i pancytopenię [23]. Ważny aspekt leczenia TU stanowi ocena czynności nerek i monitorowanie ciśnienia tętniczego, ponieważ istnieją uzasadnione podejrzenia, że stosowanie dużych dawek GKS zwiększa ryzyko wystąpienia przełomu nerkowego, który jest groźnym powikłaniem o wysokiej śmiertelności.

PODSUMOWANIE

Mimo zwiększenia liczby metod terapeutycznych, leczenie TU stanowi nadal duży problem kliniczny. CFX jest jednym z głównych elementów leczenia pacjentów z ś.ch.p. w przebiegu TU. Na podstawie dotychczasowych obserwacji stwierdzono, że CFX u pacjentów z TU przynosi stabilizację choroby, a nawet korzystny efekt kliniczny, dlatego też CFX został wprowadzony do codziennej praktyki lekarskiej. Skuteczność leczenia jest uwarunkowana wieloma czynnikami, jednym z nich jest możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia CFX u pacjentów z postępującą ś.ch.p. w przebiegu TU oraz stosowanie leków ograniczających działania niepożądane.

Pamiętając o toksycznym działaniu leku, należy rozważyć odpowiednią kwalifikację chorych, uwzględniając bilans ewentualnych korzyści terapeutycznych i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Airo P., Danieli E., Parrinello G., Antonioli C.M., Cavazzana I., Toniati P., Franceschini F., Cattaneo R.: Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: 573–578
- [2] Akesson A., Scheja A., Lundin A., Wollheim F.A.: Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.*, 1994; 37: 729–735
- [3] Apras S., Ertenli I., Ozbalkan Z., Kiraz S., Ozturk M.A., Haznedaroglu I.C., Cobankara V., Pay S., Calguneri M.: Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 2256–2261
- [4] Austin H.A. III, Klippel J.H., Balow J.E., le Riche N.G., Steinberg A.D., Plotz P.H., Decker J.L.: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 614–619
- [5] Bogdanikowa B.: Wyniki leczenia immunosupresyjnego w niektórych rzadziej występujących kolagenozach. Leczenie immunosupresyjne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1975
- [6] Calguneri M., Apras S., Ozbalkan Z., Ertenli I., Kiraz S., Oztruk M.A., Celik I.: The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*, 2003; 22: 289–294

- [7] Clements P., Furst D.E., Silver R.M., Tashkin D.P., Roth M.D., Goldin J., Elashoff R.M., Sterz M.G.: The scleroderma lung study (SLS) shows the beneficial effects of cyclophosphamide (CYC) over placebo (PL) in systemic sclerosis patients with active *alveolitis*. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52(Suppl.): S257
- [8] D'Angelo S., Cuomo G., Paone C., Colutta E., La Montagna G., Valentini G.: Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. *Clin. Rheumatol.*, 2003; 22: 393–396
- [9] Dahl M., Chalmers A., Wade J., Calverley D., Munt B.: Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. *J. Rheumatol.*, 1992; 19: 1807–1809
- [10] Dau P.C., Kahaleh M.B., Sagebiel R.W.: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum.*, 1981; 24: 1128–1136
- [11] Davas E.M., Peppas C., Maragou M., Alvanou E., Hondros D., Dantis P.C.: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin. Rheumatol.*, 1999; 18: 455–461
- [12] Denton C.P., Bickerstaff M.C.M., Shiven X., Carulli M.T., Haskard D.O., Dubois R.M., Black C.M.: Serial circulating adhesion molecule levels reflecting disease severity in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1995; 34: 1048–1058
- [13] Friedman D.M., Mitnick H.J., Danilowicz D.: Recovery from pulmonary hypertension in a adolescent with mixed connective tissue disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992; 51: 1001–1004
- [14] Giacomelli R., Valentini G., Salsano F., Cipriani P., Sambo P., Conforti M.L., Fulminis A., De Luca A., Farina G., Candela M., Generini S., De Francisci A., Tirri E., Proietti M., Bombardieri S., Gabrielli A., Tonietti G., Cerinic M.M.: Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 731–736
- [15] Griffiths B., Miles S., Moss H., Robertson R., Veale D., Emery P.: Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 2371–2378
- [16] Groen H., Bootsma H., Postma D.S., Kallenberg C.G.: Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus: partial improvement with cyclophosphamide. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 1055–1057
- [17] Harrison N.K., Myers A.R., Corrin B., Soosey G., Dewar A., Black C.M., Du Bois R.M., Turner-Warwick M.: Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 706–713
- [18] Hoepfer M.M.: Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur. Respir. J.*, 2002; 19: 571–576
- [19] Kostowski W.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa 2003
- [20] Kowal-Bielecka O., Distler O., Kowal K., Siergiejko Z., Chwiećko J., Sulik A., Gay R.E., Lukaszuk A.B., Gay S., Sierakowski S.: Elevated levels of leukotriene B4 and leukotriene E4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 1639–1646
- [21] Kowal-Bielecka O., Kowal K., Rojewska J., Bodzenta-Lukaszuk A., Siergiejko Z., Sierakowska M., Sierakowski S.: Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 1343–1346
- [22] Lee P., Langevitz P., Alderdice C.A., Aubrey M., Baer P.A., Baron M., Buskila D., Dutz J.P., Khostanteen I., Piper S. i wsp.: Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q. J. Med.*, 1992; 82: 139–148
- [23] Lynch J.P. III, McCune W.J.: Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 395–420
- [24] Mittal G., Udwardia Z., Joshi V.R.: Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 1121–1122
- [25] Murata I., Takenaka K., Yoshinoya S., Kikuchi K., Kiuchi T., Tanigawa T., Ito K.: Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest*, 1997; 111: 36–43
- [26] Nadashkevich O., Davis P., Fritzler M., Kovalenko W.: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25: 205–212
- [27] Ohdama S., Takado S., Miyake S., Kubota T., Sato K., Aoki N.: Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994; 101: 109–113
- [28] Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K., Skopouli F.N., Moutsopoulos H.M., Vlachoyiannopoulos P.G.: Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 298–304
- [29] Pignone A., Matucci-Cernic M., Lombardi A., Fedi R., Fargnoli R., De Dominicis R., Cagnoni M.: High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin. Rheumatol.*, 1992; 11: 465–472
- [30] Rudd R.M., Haslam P.L., Turner-Warwick M.: Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981; 124: 1–8
- [31] Schnabel A., Reuter M., Gross W.L.: Intravenous pulse cyclophosphamide in treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1215–1220
- [32] Schurawitzki H., Stiglbauer R., Graninger W., Herold C., Polzleitner D., Burghuber O.C., Tscholakoff D.: Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*, 1990; 176: 755–759
- [33] Sierakowski S., Kowal-Bielecka O., Gindzieńska-Sieškiewicz E.: Twardzina układowa. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w najczęstszych chorobach reumatycznych. *Reumatologia*, 2000; 38(Suplement): 41–46
- [34] Silver R.M., Miller K., Kinsella M.B., Smith E.A., Schabel S.I.: Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.*, 1990; 88: 470–476
- [35] Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B., Staudt L.S., Baumann M.H., Strange C.: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis with interstitial lung disease. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 838–840
- [36] Steen V.D.: Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *The Lung in Rheumatic Disease*. Wyd. GW Cannon, GA Zimmermann, Marcel Dekker, New York 1990
- [37] Steen V.D.: Systemic sclerosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1990; 16: 641–654
- [38] Steen V.D., Lanz J.K.Jr., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A.Jr.: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1994; 37: 1290–1296
- [39] Takahashi H., Ho S., Hanano M., Wada K., Niwano H., Seki Y., Shibata A.: Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *Am. J. Hematol.*, 1992; 41: 32–39
- [40] Trad S., Amoura Z., Beigelman C., Haroche J., Costedoat N., Boutin L.T., Cacoub P., Frances C., Wechsler B., Grenier P., Piette J.C.: Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 184–191
- [41] Varai G., Earle L., Jimenez S.A., Steiner R.M., Varga J.: A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J. Rheumatol.*, 1998; 25: 1325–1329
- [42] Warrick J.H., Bhalla M., Schnabel S.I., Silver R.M.: High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 1520–1528
- [43] White B.: Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003; 29: 371–390
- [44] White B., Moore W.C., Wigley F.M., Xiao H.Q., Wise R.A.: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132: 947–954
- [45] Yamane K., Ihn H., Asano Y., Yazawa N., Kubo M., Kikuchi K., Soma Y., Tamaki K.: Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology*, 2000; 39: 1269–1271