

Powikłania naczyniowe twardziny układowej

Vascular complications in systemic sclerosis



Otylia Kowal-Bielecka

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok

Słowa kluczowe: twardzina układowa, skleroderma, nadciśnienie płucne, owrzodzenia palców.

Key words: systemic sclerosis, scleroderma, pulmonary hypertension, digital ulcers.

Streszczenie

Zajęcie naczyń krwionośnych stanowi stały i często dominujący objaw twardziny układowej. Tętnicze nadciśnienie płucne, będące wynikiem obliteracyjnej angiopatii tętnic płucnych, stanowi jedną z wiodących przyczyn zgonów chorych na twardzinę układową. Owrzodzenia palców rąk są przyczyną znacznego obniżenia jakości życia. Lepsze poznanie patogenezы waskulopatii w przebiegu twardziny układowej zaowocowało wprowadzeniem nowych metod leczenia. W artykule omówiono aktualne zasady postępowania terapeutycznego w leczeniu nadciśnienia płucnego oraz owrzodzeń palców w przebiegu twardziny układowej (ryc. 1, tab. I, II).

Summary

Vascular involvement is a permanent feature, and frequently a major clinical problem in patients with systemic sclerosis (scleroderma). Arterial pulmonary hypertension, which develops as a result of proliferative angiopathy of pulmonary arteries, is one of leading causes of mortality in patients with systemic sclerosis. Development of digital ulcers results in significant impairment of health-related quality of life. The progress that has recently been made in the understanding of pathogenesis of scleroderma-related vasculopathy led to the development of new therapies. This article discusses current management of pulmonary hypertension and digital ulcers in patients with systemic sclerosis (Fig. 1, Tables I, II).

Wstęp

Uszkodzenie naczyń krwionośnych stanowi nieodłączny i często dominujący element obrazu klinicznego twardziny układowej (TU), zwanej potocznie sklerodermą (*systemic sclerosis, scleroderma*). Charakterystyczna mikroangiopatia oraz objaw Raynauda spotykane są u prawie wszystkich chorych z TU od najwcześniejszych okresów choroby. Przetóm nerkowy jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem TU, aczkolwiek wprowadzenie do leczenia inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę poprawiło rokowanie u osób z twardzinowym przetómem nerkowym [1]. Nadciśnienie płucne (NP) jest obecnie, obok śródmiąższowej choroby płuc, jedną z dwóch głównych przyczyn śmiertelności chorych z TU [1, 2]. Owrzodzenia palców stanowią częsty i niezwykle kłopotliwy problem kliniczny.

Introduction

Vascular damage is an inherent and often dominant feature in clinical presentation of systemic sclerosis (SSc), or scleroderma. Microangiopathy and Raynaud's phenomenon, hallmark features of SSc, can be found in almost all patients with scleroderma from the earliest stages of the disease. Scleroderma renal crisis is a potentially lethal complication of SSc; however, the introduction of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has improved the prognosis in patients with scleroderma renal crisis [1]. Alongside interstitial lung disease, pulmonary hypertension (PH) is currently one of the two main causes of mortality in patients with SSc [1, 2]. Digital ulcers constitute a common and exceedingly difficult clinical problem. Recent years have seen advance-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Otylia Kowal-Bielecka, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: otylia@umwb.edu.pl

Praca wpłynęła: 31.01.2012

W ciągu ostatnich lat jesteśmy świadkami postępu w rozumieniu patogenezы oraz leczeniu powikłań narządowych TU. W niniejszym artykule zostaną omówione dwa powikłania naczyniowe sklerodermy, w leczeniu których nastąpiły największe zmiany w ciągu ostatnich lat, tj. NP oraz owrzodzenia palców.

Nadciśnienie płucne w przebiegu twardziny układowej

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NP jest definiowane jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (*mean pulmonary artery pressure* – mPAP) wyższe niż 24 mm Hg w spoczynku [3].

U chorych z TU NP może się rozwijać w wyniku obliteracyjnej angiopatii tętnic płucnych (tzw. izolowane tętnicze nadciśnienie płucne – TNP, *pulmonary arterial hypertension* – PAH), w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc, wskutek chorób lewego serca, w przebiegu choroby wenookluzyjnej, choroby zakrzepowo-zatorowej lub w wyniku kombinacji ww. chorób (NP o patogenezie wieloczynnikowej). Charakterystykę poszczególnych postaci NP przedstawiono w tabeli I.

Dotychczas najlepiej poznano TNP, które wg różnych autorów dotyczy od kilku do kilkunastu procent chorych z TU [4, 5]. Zdecydowanie mniej wiadomo o częstości występowania i przebiegu innych form NP u chorych z TU. Według najnowszej analizy ponad 1100 chorych z TU, izolowane TNP stwierdzono u 4% spośród nich [5]. U kolejnych 4% chorych z TU stwierdzono „wtórne” postacie NP, w tym: NP w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc (2%), NP w przebiegu choroby lewego serca (1,5%) oraz NP w przebiegu choroby wenookluzyjnej (0,2%). Należy podkreślić, że poszczególne postacie NP różnią się patogenezą, rokowaniem i odpowiedzią na leczenie. Dlatego prawidłowa diagnoza tego powikłania ma kluczowe znaczenie dla ustalenia postępowania terapeutycznego.

Objawy podmiotowe NP, takie jak duszność wysiłkowa lub wysiłkowo-spoczynkowa, bóle w klatce piersiowej, zawroty głowy i/lub omdlenia, występują stosunkowo późno, są mało swoiste i szczególnie łatwe do przeoczenia u chorych z TU, u których powikłania ze strony układu kostno-mięśniowo-szkieletowego, skóry czy obwodowych naczyń krwionośnych mogą ograniczać wydolność fizyczną pacjenta. Zgłaszane przez pacjenta ograniczenie wydolności fizycznej łatwo jednak może być przypisane chorobie układowej i w ten sposób opóźnić postawienie właściwej diagnozy. W badaniu przedmiotowym NP może przez długi czas nie dawać żadnych objawów lub przejawiać się stosunkowo dyskretnie w postaci wzmożonej akcentacji drugiego tonu nad tętnicą płucną i/lub szmeru niedomykalności zastawki trójdzielnej. Rozwój niewydolności prawokomorowej jest wyrazem bardzo zaawansowanej choroby i wiąże się z niepomyślnym rokowaniem. W związku z powyższym zaleca się

ments in our understanding of the pathogenesis and treatment of internal organ complications of SSc. Due to its limited volume, this article focuses on two vascular complications of SS whose treatment underwent most dramatic changes during the recent years, namely PH and digital ulcers.

Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

According to current guidelines, pulmonary hypertension is defined as a mean pulmonary artery pressure (mPAP) greater than 24 mm Hg at rest [3].

Patients with scleroderma may develop PH due to obliterative pulmonary vasculopathy (*isolated arterial PH* – PAH), due to interstitial lung disease, left-heart disease, veno-occlusive disease, thromboembolism, or a combination of these pathologies (PH with multifactorial mechanisms). Table I shows the characteristics of the individual types of PH.

So far, the most has been known about PAH, which – according to different authors – affects from several to about a dozen percent of patients with SSc [4, 5]. Decidedly less is known about the incidence and course of other types of PH in patients with SSc. According to the most recent analysis of over 1,100 patients with SSc, 4% of them have been diagnosed with isolated PAH [5]. Another 4% of patients with SSc have been diagnosed with “secondary” forms of PH, including PH due to interstitial lung disease (in 2%), PH due to left-heart disease (in 1.5%), and PH due to veno-occlusive disease (in 0.2%). Of note is the fact that the individual forms of PH differ in their pathogenesis, prognosis, and response to treatment. Thus, establishing a correct diagnosis is vital for determining treatment.

Symptoms of PH, such as dyspnea on exertion and/or at rest, chest pain, vertigo, and/or syncope develop relatively late and are non-specific. These symptoms are especially easy to be overlooked in patients with SSc whose physical capacity may be limited due to musculoskeletal, dermal, or peripheral-blood-vessel complications. Conversely, limited physical capacity reported by a patient may be easily ascribed to systemic disease and thus delay establishing the correct diagnosis. On physical examination, PH may for a long time yield no or relatively occult findings in the form of an accentuated second heart sound over the pulmonary artery and/or tricuspid regurgitation murmur. Development of right-ventricular insufficiency is a manifestation of a significantly advanced disease and is associated with a poor prognosis. Therefore, regular screening assessments for PH are recommended in patients with SSc [3]. Doppler echocardiography is considered to be the fun-

Tabela I. Najczęstsze postaci nadciśnienia płucnego występujące w przebiegu twardziny układowej (zmodyfikowane wg *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537)

Postać nadciśnienia płucnego	Charakterystyka
1. Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, PCWP < 15 mm Hg, wykluczenie innych postaci nadciśnienia płucnego
1'. Choroba żylna-okluzyjna płuc i/lub hemangiomatoza kapilar płucnych	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, PCWP < 15 mm Hg, brak reakcji lub pogorszenie po lekach stosowanych w leczeniu TNP, charakterystyczny obraz HRCT, badanie histopatologiczne
2. Nadciśnienie płucne w przebiegu choroby lewego serca	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, PCWP > 15 mm Hg
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, PCWP < 15 mm Hg, TLC < 60%
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, PCWP < 15 mm Hg, charakterystyczny wynik angiografii płuc i/lub skyntygrafii perfuzyjnej płuc
5. Nadciśnienie płucne spowodowane przyczynami niejasnymi lub wieloczynnikowymi	mPAP \geq 25 mm Hg w spoczynku, wyniki pozostałych testów zróżnicowane w zależności od przyczyny/przyczyn

PCWP – ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (pulmonary capillary wedge pressure), mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mean pulmonary artery pressure), TLC – całkowita pojemność płuc (total lung capacity), TNP – tętnicze nadciśnienie płucne

Table I. The most common types of SSc-associated pulmonary hypertension (modified based on “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537)

Types of pulmonary hypertension	Characteristics
1. Pulmonary arterial hypertension	mPAP \geq 25 mm Hg at rest, PCWP < 15 mm Hg, with other types of PH ruled out
1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis	mPAP \geq 25 mmHg at rest, PCWP < 15 mm Hg, no reaction or worsening after administration of drugs used in the PAH treatment, characteristic HRCT appearance, histopathological examination.
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease	mPAP \geq 25 mm Hg at rest, PCWP > 15 mm Hg
3. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease	mPAP \geq 25 mm Hg at rest, PCWP < 15 mm Hg, TLC < 60%
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	mPAP \geq 25 mm Hg at rest, PCWP < 15 mm Hg, characteristic findings on pulmonary angiography and/or perfusion lung scans
5. Pulmonary hypertension with unclear or multifactorial mechanisms	mPAP \geq 25 mm Hg at rest; various results of other assessments, depending on cause(s)

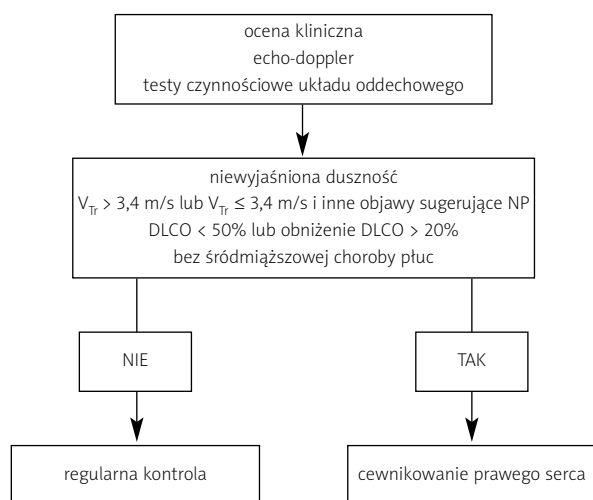
PCWP – pulmonary capillary wedge pressure, PH – pulmonary hypertension, mPAP – mean pulmonary artery pressure, TLC – total lung capacity, PAH – pulmonary arterial hypertension, HRCT – high-resolution computed tomography

systematyczne, okresowe badania przesiewowe u chorych z TU w kierunku NP [3]. Echokardiografia z badaniem dopplerowskim jest uważana za podstawowy test skriningowy w diagnostyce NP [3] (ryc. 1).

Z uwagi na ograniczoną czułość i swoistość badania, prawidłowy wynik badania echokardiograficznego nie

damentamental screening assessment in diagnosing PH (Fig. 1) [3].

Due to limited sensitivity and specificity of this assessment, normal echocardiography results do not completely rule out PH. The fact that PAH causes a disproportionately large decrease in the diffusing capacity of



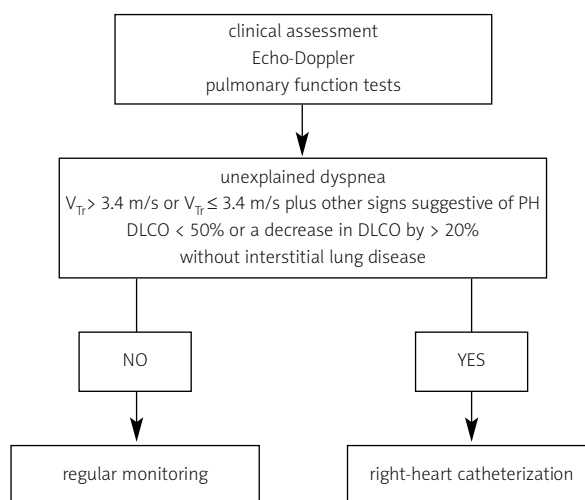
DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla, V_{Tr} – szybkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną

Ryc. 1. Strategia badań przesiewowych w kierunku TNP w przebiegu twardziny układowej (zmodyfikowane wg Mukerjee *et al.* Ann Rheum Dis 2003; 62: 1088-1093, Hachulla *et al.* Arthritis Rheum 2005; 52: 3792-3800; Galiè *et al.* Eur Heart J 2009; 30: 2493-2457).

pozwala na całkowite wykluczenie NP. Fakt, że TNP powoduje nieproporcjonalne obniżenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* – DLCO), wykorzystano w badaniach przesiewowych (ryc. 1). Należy zaznaczyć, że izolowane obniżenie DLCO nie jest objawem swoistym dla TNP i spotyka się je np. w przebiegu rozedmy lub niedokrwistości. U części chorych z TU obniżone DLCO z czasem się poprawia, prawdopodobnie będąc wyrazem przejściowego uszkodzenia krążenia płucnego. W wątpliwych przypadkach pomocne może być oznaczanie stężenia NT-proBNP w surowicy lub ocena desaturacji wysiłkowej [3].

Podstawę rozpoznania NP stanowi cewnikowanie prawego serca, w trakcie którego możliwy jest pomiar mPAP. Badanie dostarcza również informacji o innych parametrach mających kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej przyczyn NP oraz w wyborze odpowiedniego leczenia, takich jak: ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (*pulmonary capillary wedge pressure* – PCWP) oraz test z wazodilatatorami [3].

Leczenie NP zależy od przyczyny choroby. W ciągu ostatnich lat nastąpił istotny postęp w leczeniu TNP, czego wyrazem jest wprowadzenie wielu nowych leków oraz opracowanie szczegółowych wytycznych postępowania terapeutycznego. Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego leczenie TNP powinno mieć charakter kompleksowy i obejmować edukację chorego, unikanie



DLCO – diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, V_{Tr} – velocity of tricuspid regurgitant jet

Fig. 1. An algorithm of screening assessments for PAH due to SSc (modified based on Mukerjee *et al.* Ann Rheum Dis 2003; 62: 1088-1093, Hachulla *et al.* Arthritis Rheum 2005; 52: 3792-3800; Galiè *et al.* Eur Heart J 2009; 30: 2493-2457).

the lung for carbon monoxide (DLCO) has been used in screening – Fig. 1. It must be emphasized that an isolated decrease in DLCO is not specific to PAH and can be found in conditions such as emphysema or anemia. In some patients with SSc, the decrease in DLCO improves with time, which is probably due to transient damage to pulmonary vasculature. In ambiguous cases, a test of serum NT-proBNP levels or an assessment of exertional desaturation may be helpful [3].

Diagnosis of PH can be unequivocally established via right-heart catheterization, during which mPAP can be measured. This procedure can also provide information on other parameters (such as pulmonary capillary wedge pressure – PCWP; vasoreactivity testing) that are of vital importance in differential diagnosis of PH etiologies and in the selection of adequate treatment [3].

The treatment of PH depends on the causes of this condition. Recent years have seen a particular advancement in the treatment of PAH, with the introduction of a number of new medications and development of detailed treatment guidelines. According to the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), the treatment of PAH should be comprehensive and include patient education, avoiding situations that may exacerbate the patient's hemodynamic condition (infections, pregnancy), pharmacological treatment, and surgical intervention (septostomy, heart and lung transplantation), if necessary [6]. PAH-speci-

sytuacji, które mogłyby pogarszać stan hemodynamiczny pacjenta (infekcje, ciąża), leczenie farmakologiczne oraz, w razie konieczności, postępowanie chirurgiczne (septostomia, transplantacja płuc i serca) [6]. Podstawę farmakoterapii TNP stanowią leki z grupy antagonistów endoteliny, inhibitorów 5-fosfodiesterazy oraz prostacyklina i jej analogi o udokumentowanej skuteczności w TNP (*PAH-specific therapies*). Leki rekomendowane w leczeniu TNP przedstawiono w tabeli II.

W przypadku nieskuteczności monoterapii zalecana jest terapia skojarzona polegająca na łączeniu leków z różnych grup, np. antagonisty endoteliny i inhibitora 5-fosfodiesterazy. Stosowane są także kombinacje trzech leków.

Ponadto w leczeniu objawowym w razie potrzeby stosuje się leki moczopędne, tlenoterapię oraz glikozydy naporstnicy. Z powodu braku kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją i potencjalnego ryzyka powikłań rutynowe stosowanie doustnych antykoagulantów w TNP w przebiegu TU budzi kontrowersje. Konieczne jest indywidualne rozważenie potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym. Uważa się, że odpowiednio prowadzony program rehabilitacyjny może poprawić wydolność fizyczną chorych z TNP, choć nie ma badań dotyczących chorych z TNP w przebiegu TU.

Wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że skuteczność leczenia TNP w przebiegu TU polega głównie na opóźnieniu postępu choroby, a wczesne wdrożenie terapii ma kluczowe znaczenie dla poprawy przeżywalności u tych chorych [7, 8]. Wczesne wdrożenie leczenia możliwe jest z kolei w przypadku wczesnego rozpoznania TNP. Jak to omówiono powyżej, ze względu na małą czułość i swoistość objawów klinicznych, regularne badania przesiewowe odgrywają istotną rolę we wczesnym rozpoznaniu (i leczeniu) TNP w przebiegu TU. Humbert i wsp. wykazali, że stopień zaawansowania choroby był mniejszy, a roczne, 3- i 8-letnie przeżycie było istotnie lepsze (odpowiednio: 100%, 81% i 64%) wśród chorych z TU, u których TNP zdiagnozowano w wyniku regularnych badań przesiewowych, w porównaniu z pacjentami z TU, u których rozpoznanie TNP było ustalane w warunkach rutynowej opieki medycznej (roczne, 3- i 8-letnie przeżycie, odpowiednio: 75%, 31%, 17%, $p < 0,05$) [9].

Niewiele wiadomo na temat profilaktyki TNP. Wyniki retrospektywnej analizy Steen i wsp. wskazują, że stosowanie antagonistów kanału wapniowego wiązało się z rzadszym występowaniem TNP u chorych z TU [10]. Leczenie innych niż tętnicze postaci NP polega głównie na leczeniu przyczynowym (np. leczenie choroby płuc w NP w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc czy leczenie przeciwzakrzepowe w NP na tle choroby zakrzepowo-zatorowej) oraz postępowaniu objawowym. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami leki podawane w terapii TNP (*PAH-specific therapies*) mogą być stosowane u chorych z innymi niż tętnicze postaciami NP tylko w ściśle kontrolowanych warunkach badań klinicznych [3].

fic treatments of documented effectiveness include endothelin-receptor antagonists, type 5 phosphodiesterase inhibitors, as well as prostacyclin and its derivatives. Table II lists the medications recommended in the treatment of PAH.

In the case of monotherapy failure, a combination therapy with drugs from different groups is recommended (e.g. an endothelin-receptor antagonist plus a type 5 phosphodiesterase inhibitor). Three-drug combinations are also used.

Moreover, diuretics, oxygen therapy, and cardiac glycosides can be used in symptomatic treatment, if needed. Due to the lack of randomized controlled trials (RCTs) and the risk of potential complications, routine use of oral anticoagulants in SSc-related PAH is controversial. Individual consideration of potential benefits and risks associated with anticoagulant treatment is required. It is believed that a properly conducted rehabilitation program may improve physical capacity in patients with PAH, however, there have been no studies in patients with SSc-related PAH.

Recently published study results suggest that treatment effectiveness observed in patients with SSc-related PAH is mainly due to delaying disease progression, and early treatment initiation is essential for improving survival in these patients [7, 8]. Early treatment initiation is, in turn, possible when the diagnosis of PAH is established early. As described above, due to low sensitivity and low specificity of clinical presentation, regular screening assessments play a key role in early diagnosis (and treatment) of SSc-related PAH. Humbert *et al.* demonstrated that the stage of disease was lower and 1-, 3-, and 8-year survival rates were significantly higher (100%, 81%, and 64%, respectively) in patients with SS who had been diagnosed with PAH via regular screening assessments in comparison to those parameters in patients with SSc who had been diagnosed with PAH in a routine medical care setting (1-, 3-, and 8-year survival rates of 75%, 31%, and 17%, respectively; $p < 0.05$) [9].

Little is known about PAH prevention. The results of a retrospective analysis by Steen *et al.* indicate that the use of calcium channel blockers was associated with a lower incidence of PAH in patients with SSc [10].

Treatment of other forms of PH, besides PAH, consists mainly of causative (e.g. the treatment of lung disease in patients with PH due to interstitial lung disease or administration of anticoagulants in PH due to thromboembolic disease) and symptomatic management. According to current recommendations, the use of PAH-specific treatments for other forms of PH should be restricted only to the closely monitored setting of clinical trials [3].

Tabela II. Leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (zmodyfikowane wg *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537)

Rekomendacja – ewidencja	WHO II	WHO III	WHO IV
I A	ambrisentan bosentan sildenafil	ambrisentan bosentan sildenafil epoprostenol <i>i.v.</i> iloprost w inhalacji	epoprostenol <i>i.v.</i>
I B	tadalafil	tadalafil treprostinil s.c., w inhalacji	
Ila C		iloprost <i>i.v.</i> treprostinil <i>i.v.</i>	ambrisentan bosentan sildenafil tadalafil iloprost w inhalacji oraz <i>i.v.</i> treprostinil s.c., <i>i.v.</i> w inhalacji początkowa terapia skojarzona
IIb B		beraprost	

W pierwszej kolumnie podana jest klasyfikacja dowodów, na których oparte są rekomendacje: od klasy I (najwyższej) do IV (najniższej) oraz siła poszczególnych rekomendacji: od A (najwyższej) do D (najniższej)

Table II. Drugs used in the treatment of pulmonary arterial hypertension (modified based on “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537)

Class of recommendation – level of evidence	WHO functional class II	WHO functional class III	WHO functional class IV
I A	ambrisentan bosentan sildenafil	ambrisentan bosentan sildenafil epoprostenol (<i>i.v.</i>) iloprost (inhaled)	epoprostenol (<i>i.v.</i>)
I B	tadalafil	tadalafil treprostinil (s.c. or inhaled)	
Ila C		iloprost (<i>i.v.</i>) treprostinil (<i>i.v.</i>)	ambrisentan bosentan sildenafil tadalafil iloprost (inhaled or <i>i.v.</i>) treprostinil (s.c., <i>i.v.</i> or inhaled) initial combination therapy
IIb B		beraprost	

The first column represents classification of evidence supporting the recommendations: from class I (highest) to class IV (lowest) and the level of individual recommendations: from A (highest) to C (lowest)

Z powodu braku kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją obejmujących wyłącznie pacjentów z NP w TU doświadczenie kliniczne ma kluczowe znaczenie w leczeniu

Due to the lack of RCTs conducted specifically in patients with SSc-related PH, clinical experience plays a key role in the treatment of these patients. Thus,

tych chorych. Dlatego pacjenci z NP w przebiegu TU powinni się znajdować pod opieką multidyscyplinarnego zespołu specjalistów z zakresu reumatologii, kardiologii, pulmonologii, radiologii i rehabilitacji.

Owrzodzenia palców w przebiegu twardziny układowej

Owrzodzenia palców występują nawet u 60% pacjentów z TU, dotyczą zarówno chorych z ograniczoną, jak i uogólnioną postacią choroby i są przyczyną znacznego obniżenia jakości życia [11, 12]. Leczenie owrzodzeń palców u chorych z TU stanowi zatem ważne, aczkolwiek trudne wyzwanie kliniczne. Tak jak w przypadku innych powikłań narządowych TU, istnieje stosunkowo niewiele dowodów na skuteczność leczenia. Wyniki dwóch kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją wskazują, że doustne analogi prostacykliny mogą poprawiać gojenie się owrzodzeń palców w przebiegu TU [13]. Leki te są rekomendowane w leczeniu owrzodzeń palców rąk u chorych z TU, jednak konieczność podawania doustnego oraz stosunkowo wysokie koszty leczenia stanowią przeszkodę w ich szerokim stosowaniu. Otwarte badania kliniczne oraz wyniki analiz retrospektywnych wskazują, że podawany doustnie sildenafil może poprawiać gojenie się owrzodzeń palców [14]. W praktyce klinicznej w leczeniu owrzodzeń palców rąk w przebiegu TU stosuje się również inne preparaty poprawiające krążenie obwodowe, takie jak leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, pentoksyfiline, a w ciężkich przypadkach – leki przeciwzakrzepowe [15]. W przypadkach opornych na leczenie zachowawcze konieczna może być sympatektomia farmakologiczna lub chirurgiczna. Ważna jest ochrona przed urazami mechanicznymi. Jeśli dojdzie do zakażenia owrzodzenia, konieczne okazuje się stosowanie antybiotyków.

Trzyletnie kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją nie wykazało korzystnego wpływu chinaprilu na stan owrzodzeń palców u chorych z ograniczoną postacią TU [16]. Wyniki dwóch dużych kontrolowanych placebo badań klinicznych z randomizacją wykazały natomiast, że nieselektywny inhibitor endoteliny, bosentan, zapobiega tworzeniu się nowych owrzodzeń palców w przebiegu TU [13, 17, 18]. Efekt kliniczny był większy u chorych z licznymi owrzodzeniami palców. Bosentan nie wpływał na gojenie się istniejących owrzodzeń. Wyniki retrospektywnej analizy hiszpańskiej bazy danych chorych z TU wydają się potwierdzać skuteczność oraz bezpieczeństwo bosentanu w długotrwałym leczeniu owrzodzeń palców w przebiegu TU w warunkach codziennej praktyki klinicznej [19].

Podsumowanie

Powikłania naczyniowe stanowią ważny problem kliniczny u chorych z TU. Postęp, jaki nastąpił w rozumie-

patients with SSc-related PH should be under the care of a multi-disciplinary team of specialists in rheumatology, cardiology, pulmonology, radiology, and rehabilitation.

Digital ulcers in systemic sclerosis

Digital ulcers affect up to 60% patients with SSc, both in the limited and diffuse forms of the disease and cause a significant impairment of the quality of life [11, 12]. Treatment of digital ulcers in patients with SSc presents an important, though difficult clinical challenge. As in the case of other internal organ complications of SSc, there is relatively little evidence for treatment effectiveness. The results of two RCTs show that intravenous prostacyclin analogues may improve healing in SSc-related digital ulcers [13]. These medications are recommended in the treatment of digital (finger) ulcers in patients with SSc, however, the required intravenous administration and relatively high treatment costs hinder their wider use. Open-label clinical trials and the results of retrospective analyses show that sildenafil administered orally may improve digital ulcer healing [14]. Other drugs improving peripheral circulation, such as calcium channel blockers, pentoxifylline, and – in severe cases – anticoagulants, are also used in clinical practice to treat digital (finger) ulcers due to SSc [15]. Cases resistant to conservative treatment may require pharmacological or surgical sympathectomy. Protection against mechanical injuries is important. If the ulcers become infected, antibiotic therapy is required.

A 3-year RCT did not show a beneficial effect of quinapril on digital ulcer status in patients with limited SSc [16]. However, two major randomized placebo-controlled clinical trials show that the non-selective endothelin-receptor inhibitor bosentan prevents formation of new SSc-related digital ulcers [13, 17, 18]. Clinical effects were greater in patients with multiple digital ulcers. Bosentan had no effect on healing of the existing ulcers. Results of a retrospective analysis of a Spanish database of patients with SSc seem to confirm the effectiveness and safety of bosentan in long-term treatment of SSc-related digital ulcers in an everyday clinical setting [19].

Conclusion

Vascular complications are an important clinical problem in patients with SSc. Recent advances in their understanding, diagnosis, and treatment offer an opportunity for improving prognosis in patients with SSc complicated by vascular damage.

Early diagnosis and initiation of adequate treatment, as well as prevention – wherever possible – are essential.

niu ich patogenezę oraz w diagnostyce i leczeniu, stwarza szansę na poprawę rokowania u chorych z TU powikłaną uszkodzeniem naczyń krwionośnych.

Podstawowe znaczenie mają wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia, a tam gdzie to możliwe – stosowanie profilaktyki. Równie ważna jest opieka specjalistyczna oraz doświadczenie kliniczne zespołu opiekującego się chorym.

Specialist care and clinical experience of the team taking care of the patient are equally important.

Piśmiennictwo

References

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-944.
2. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-1815.
3. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
4. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-1093.
5. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290-2298.
6. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-S84.
7. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 490-500.
8. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
9. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
10. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
11. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.
12. Bérezné A, Seror R, Morell-Dubois S, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 277-285.
13. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
14. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1475-1478.
15. Kowal-Bielecka O, Bielecki M. Choroba i zespół Raynauda. W: *Wielka interna*. Antczak A, Myśliwiec M, Pruszczyk P (red.). Tom: *Reumatologia*. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 409-419.
16. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3837-3846.
17. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993.
18. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32-38.
19. Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, et al. Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *J Rheumatol* 2011; 38: 1631-1635.