

Комментарии к рекомендациям EULAR по лечению системной склеродермии

А.В. Волков

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: sandyvfk@yahoo.com

Системная склеродермия (ССД) — редкое заболевание неизвестной этиологии, при котором в патологический процесс вовлекаются кожа, а также внутренние органы, что в конечном счете определяет течение болезни и прогноз. ССД можно отнести к группе поистине «сиротских» болезней, поскольку все попытки создания лекарственных препаратов для ее лечения не увенчались успехом.

В начале 2006 г. под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) создана исследовательская группа по ССД (EUSTAR), одной из задач которой стало создание современных рекомендаций по лечению этого заболевания. В комиссию по подготовке рекомендаций входят 19 экспертов по ССД, 3 исследователя для обработки данных литературы, а также 2 больных ССД. Предварительный подбор вопросов, касающихся лечения ССД, был осуществлен 74 центрами, входящими в EUSTAR. Экспертами отобрано 26 вопросов, по которым проведен отбор литературных источников. Из 5421 источника (опубликованы до декабря 2006 г.) 281 использован для дальнейшего анализа.

Финальная версия рекомендаций опубликована в майском номере журнала «Annals of Rheumatic Diseases» 2009 г. [1]. Рекомендации сгруппированы по системам органов, также экспертами сформулированы вопросы, решение которых возможно в ближайшем будущем, после получения результатов исследований, которые проводятся в настоящее время (табл. 1). Поскольку при ССД проведено немного исследований с высоким уровнем доказательности, не все используемые методы лечения включены в данные рекомендации. В связи с этим экспертами было решено дополнить рекомендации комментариями о лечении препаратами, эффективность которых не доказана в исследованиях с высоким уровнем доказательности (табл. 2).

Таблица 1. Рекомендации, ожидающие подтверждения в РКИ

Оценка эффективности и безопасности ЦФ при ранней ССД
Оценка эффективности и безопасности микофенолата-мофетила и азатиоприна при ССД
Оценка эффективности и безопасности силденафила при синдроме Рейно и дигитальных язвах
Оценка эффективности и безопасности ингибиторов АПФ в профилактике СПК
Оценка эффективности и безопасности блокаторов кальциевых каналов в профилактике ЛАГ

Примечание. ЦФ — циклофосфамид, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, СПК — склеродермический почечный криз, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Рекомендации EULAR по лечению ССД:

I. Склеродермическая васкулопатия (синдром Рейно, дигитальные язвы).

1. Нифедипин и внутривенный илопрост уменьшают частоту и выраженность синдрома Рейно при ССД.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция, в частности нифедипин, должны быть использованы как терапия первой линии при синдроме Рейно, обусловленном ССД, внутривенный илопрост или другие доступные простаноиды показаны при выраженном синдроме Рейно.

Эта рекомендация основана на метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 109 пациентов (7 РКИ — с нифедипином, 1 — с нитроглицерином) и продемонстрировавших снижение частоты и выраженности ишемических атак. При стандартизации эффекта антагонистов кальция (10–20 мг нифедипина 3 раза в день) в плацебоконтролируемых исследованиях уменьшение выраженности ишемических атак составило 0,7 (95% ДИ 0,2–1,2), клинически это коррелировало со снижением выраженности на 2,3 см по ВАШ или более чем 35% улучшением по сравнению с плацебо.

Второй метаанализ, основанный на результатах 7 РКИ (332 пациента с ССД), в 5 из которых больные получали илопрост внутривенно, в 1 — в таблетированной форме и в 1 — цизапрост в виде таблеток, показал его эффективность при синдроме Рейно, обусловленном ССД. По сравнению с внутривенными формами таблетированные формы простаноидов были менее эффективны, и требовалось увеличение их дозы.

Два РКИ, в которых изучали эффективность илопроста по сравнению с нифедипином, показали лишь незначительное преимущество первого, в связи с чем, учитывая стоимость препарата, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов относят к препаратам первой линии, а простаноиды добавляют к терапии лишь при их низкой эффективности. Необходимо также помнить об увеличении числа нежелательных явлений при комбинированном использовании препаратов.

2. Внутривенные простаноиды (илопрост) должны быть использованы для лечения активных язв у пациентов с ССД.

Внутривенное введение илопроста (0,5–2 нг/кг в мин в течение 3–5 дней) достоверно уменьшало количество дигитальных язв по сравнению с плацебо и улучшало их заживление в 2 РКИ, в которых участвовало 73 больных ССД с активными дигитальными язвами ($p=0,06$ по сравнению с плацебо при 50% улучшении). Кроме того, у пациентов с ЛАГ, получающих внутривенно илопрост, отмечена тенденция к уменьшению количества вновь возникших дигитальных язв.

С О В Р Е М Е Н Н Ы Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И : Д И А Г Н О С Т И К А , Л Е Ч Е Н И Е

Таблица 2. *Комментарии экспертного комитета относительно вопросов, которые не были отражены в рекомендациях из-за нехватки соответствующих доказательств*

Вопрос	Комментарии экспертов
Ингибиторы АПФ и сартаны Эффективны ли ингибиторы АПФ и сартаны при синдроме Рейно?	Одно РКИ продемонстрировало, что лозартан может снижать частоту и выраженность атак синдрома Рейно. Лозартан может быть рекомендован для лечения синдрома Рейно у больных ССД
Глюкокортикоиды (ГК) Действительно ли ГК эффективны при ССД?	Низкие дозы ГК могут применяться у пациентов с ССД с артритами, однако их эффективность не доказана в РКИ
Трансплантация костного мозга (ТМК) Действительно ли ТМК эффективна при ССД?	Опыт I—II фазы РКИ указывает на возможность использования ТМК у пациентов с плохим прогнозом, однако в настоящее время она должна осуществляться только в рамках РКИ
Иммуносупрессоры Существуют ли доказательства эффективности циклоспорина А при ССД? Существуют ли доказательства эффективности микрофенолата мофетила при ССД? Существуют ли доказательства эффективности азатиоприна при ССД?	Два РКИ подтвердили эффективность ЦФ в отношении кожных проявлений, качества жизни и функциональной недостаточности. Результаты неконтролируемых или ретроспективных исследований с различными иммуносупрессорами (азатиоприн, микрофенолата мофетил, циклоспорин А) свидетельствуют о положительном действии на некоторые проявления ССД. Их эффективность должна быть оценена в последующих РКИ (см. табл. 1) Необходима осторожность, поскольку циклоспорин может снижать почечную функцию и повышать АД
Другие препараты Какие препараты эффективно действуют на подкожные кальцинаты при ССД?	Препараты, уменьшающие образование кальцинатов, в настоящее время отсутствуют
Имеются ли доказательства негативного влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ССД?	Эксперты полагают, что НПВП при ССД не более вредны, чем в популяции

3. Бозентан может быть использован для профилактики развития новых дигитальных язв у пациентов с ССД.

Не подтверждена эффективность бозентана при лечении активных дигитальных язв, однако в 2 РКИ продемонстрирован его профилактический эффект в отношении развития новых ишемических нарушений. Бозентан может быть использован у больных ССД с множественными дигитальными язвами, у которых не эффективны блокаторы кальциевых каналов и простаноиды.

Эффективность бозентана, неселективного антагониста рецепторов эндотелина, показана в 2 плацебоконтролируемых РКИ (RAPIDS-1 и RAPIDS-2), включавших 210 пациентов с ССД. Бозентан в начальной дозе 62,2 мг 2 раза в день в течение 4 нед, а затем 125 мг 2 раза в день в течение 12 нед статистически значимо снижал частоту возникновения новых дигитальных язв — на 48% по сравнению с плацебо (0,4; 95% ДИ 0,0 — 0,8). Однако при анализе подгрупп в исследовании RAPIDS-1 выявлено более выраженное снижение частоты появления новых язв у пациентов с диффузной ССД (67%, $p < 0,001$), в то время как при лимитированной ССД различие с группой плацебо составило лишь 8%. Как указывалось выше, эффективность бозентана в отношении активных дигитальных язв не продемонстрирована.

Два обстоятельства ограничивают использование бозентана для лечения дигитальных язв: гепатотоксичность и тератогенность. При приеме бозентана противопоказана гормональная контрацепция из-за увеличения риска побочных эффектов вследствие конкурентного воздействия на систему цитохрома P450.

В нашей стране из перечисленных препаратов доступны лишь блокаторы кальциевых каналов, не зарегистрированы

показания для лечения дигитальных язв для антагонистов рецепторов эндотелина. Современные простаноиды — простаглицлин (внутривенный эпопростенол—иломедин) — до сих пор не зарегистрированы для применения в РФ. Не следует путать с простаноидами простагландины (в частности, E1 — альпростадил), эффективность которых в десятки раз меньше, чем у простаглицлина и его синтетических аналогов.

II. ЛАГ, ассоциированная с ССД.

4. Бозентан должен быть использован для лечения ЛАГ у пациентов с ССД.

В 2 высококачественных РКИ доказано, что бозентан улучшает физическую активность, функциональный класс (ФК) и некоторые гемодинамические показатели у больных ССД с ЛАГ.

Эффективность антагонистов рецепторов эндотелина была подтверждена результатами метаанализа, включавшего 4 РКИ с использованием бозентана и 1 РКИ с применением ситаксентана. У большинства пациентов в этих исследованиях была идиопатическая ЛАГ, в то время как у пациентов с ЛАГ, обусловленной ССД, прогноз, как известно, хуже. Выделение подгруппы из 66 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (79% — пациенты с ССД), позволило выявить достоверное увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы на 22 м по сравнению с таковым в группе плацебо (0,3; ДИ -0,2—0,8). Анализ 2 пилотных РКИ и их открытых фаз показал достоверное улучшение выживаемости пациентов с ССД-ЛАГ по сравнению с «историческим» контролем (1-, 2- и 3-летняя выживаемость 82, 67 и 64% по сравнению с 45, 35 и 28%). На основании этих результатов бозентан рекомендован для лечения ЛАГ (III—IV ФК по NYHA).

5. Ситаксентан также может быть использован для лечения ЛАГ, ассоциированной с ССД.

В 2 высококачественных РКИ показано, что ситаксентан улучшает физическую активность, ФК и некоторые гемодинамические показатели у больных ЛАГ.

Результаты 2 РКИ (STRIDE-1 и STRIDE-2), включавших 423 пациента с различными вариантами ЛАГ (15% — с ССД), показали, что ситаксентан в дозе 100 и 300 мг/сут достоверно улучшает физическую активность, ФК и некоторые гемодинамические показатели. Не проводилась специфическая оценка подгруппы больных ЛАГ, ассоциированной с ССД, отмечен лишь идентичный эффект ситаксентана при тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов как с идиопатической, так и с ассоциированной с ССД ЛАГ. В открытом одногодичном исследовании в подгруппе ЛАГ—ССД лучшая выживаемость продемонстрирована у принимавших ситаксентан по сравнению с принимавшими бозентан (98% против 78%, $p<0,001$), в то время как влияние на ФК и 6-минутный тест с ходьбой не различалось. Кроме того, переносимость ситаксентана была лучшей, а его гепатотоксичность — более низкой (3% против 18% в группе бозентана, $p<0,03$). Ситаксентан, как и бозентан, является потенциально тератогенным и может снижать эффективность гормональной контрацепции.

6. Силденафил может применяться для лечения ЛАГ, ассоциированной с ССД.

В 1 высококачественном РКИ доказано, что силденафил улучшает физическую активность, ФК и некоторые гемодинамические показатели у больных ЛАГ. В подгруппе, состоявшей из 84 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе с ССД у 38 больных), силденафил достоверно улучшал показатели 6-минутного теста ($p<0,05$ при использовании дозы 60 и 120 мг/сут), ФК и среднее давление в легочной артерии по сравнению с плацебо.

Силденафил одобрен для лечения ЛАГ II, III и IV ФК и может быть использован при неэффективности бозентана или при наличии противопоказаний к его приему.

7. Внутривенное введение эпопростенола может быть использовано при тяжелой ЛАГ, ассоциированной с ССД. Внезапная отмена препарата может быть жизнеугрожающей.

В 1 РКИ (111 пациентов с ЛАГ—ССД) продемонстрирована эффективность постоянного внутривенного введения эпопростенола в дозе 2 нг/кг/мин, что выражалось в улучшении клинических, функциональных и гемодинамических показателей. Средняя дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой увеличивалась на 108 м, ФК уменьшился у 38% пациентов. Улучшение гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца было обусловлено снижением легочного сосудистого сопротивления, среднего давления в легочной артерии и повышением сердечного индекса.

Необходимо помнить о местных нежелательных явлениях, связанных с постоянной инфузией препарата при помощи катетера в центральную вену (инфекции, кровотечения, пневмоторакс). Абсолютными противопоказаниями для назначения препарата являются выраженная дисфункция левого желудочка, а также наличие веноокклюзионной болезни легких.

К сожалению, в настоящее время лечение пациентов с ЛАГ—ССД в нашей стране представляется проблематичным

из-за недоступности препаратов. Большинство из них не зарегистрированы (ситаксентан, илопрост) или не зарегистрировано данное показание (силденафил и его лекарственная форма, применяемая для лечения ЛАГ, — ревадио). Использование единственного зарегистрированного препарата бозентан (траклир) сдерживается его высокой стоимостью, а также тем что он не включен в списки бесплатных препаратов.

Поскольку при составлении рекомендаций использовались источники, опубликованные лишь до декабря 2006 г., данный раздел можно считать несколько устаревшим в связи с утверждением в августе 2009 г. новых рекомендаций ESC/ERS по диагностике и лечению ЛАГ. В данном разделе не учитываются новые препараты (ингаляционный илопрост, амбризентан, тадалафил), используемые для лечения ЛАГ, а также их комбинации и возможности назначения на ранних стадиях ЛАГ (II ФК).

III. Кожные проявления.

8. Метотрексат может быть использован для лечения поражения кожи у пациентов с ранней ССД.

В 2 РКИ показано, что метотрексат уменьшает кожный счет у больных с ранней диффузной ССД, не влияя при этом на другие симптомы и выживаемость пациентов. Первое исследование включало 29 пациентов с ССД, у которых при еженедельном внутримышечном введении 15 мг метотрексата в течение 24 нед отмечено снижение кожного счета по сравнению с плацебо-контролем ($p=0,06$). Во второе РКИ вошли 73 пациента с ранней диффузной ССД; у них показано достоверное снижение кожного счета при еженедельном приеме 10 мг метотрексата в течение 1 года. Однако около трети пациентов как в группе принимавших метотрексат, так и в группе плацебо были исключены из исследования в связи с неэффективностью терапии. Необходимо отметить нежелательные явления при лечении метотрексатом: помимо гепатотоксичности, не исключена возможность индукции интерстициального заболевания легких/легочного повреждения, что может сдерживать его применение у данной категории больных. С риском развития интерстициальной пневмонии связано редкое использование метотрексата у пациентов с ССД в нашей стране.

Помимо метотрексата, влияние на кожный счет оказывают циклофосфамид, а также другие препараты, такие как микофенолата мофетил, азатиоприн и циклоспорин А.

IV. Интерстициальные заболевания легких, ассоциируемые с ССД.

9. ЦФ может быть рекомендован для лечения интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), обусловленного ССД.

ЦФ, несмотря на высокую токсичность, был эффективен в 2 высококачественных РКИ при ИЗЛ, обусловленном ССД. Первое исследование, включающее 158 больных ССД, принимавших ЦФ внутрь в дозе 1—2 мг/кг/сут, продемонстрировало эффективность препарата в виде улучшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), счета одышки и качества жизни. ЦФ не вызывал изменения диффузионной способности легких. Второе исследование оценивало влияние внутривенного введения ЦФ в дозе 600 мг/м² в месяц у 45 пациентов с ИЗЛ—ССД. Эти больные получали также преднизолон в дозе 20 мг через день. Отмечено улучшение объемно-скоростных показателей ФВД ($p=0,08$); других различий между группами не выявлено.

Нет общепринятых рекомендаций, касающихся дозы и длительности терапии ЦФ. Основываясь на мнении экспертов и собственном опыте, можно сказать, что они зависят от индивидуальной переносимости и потенциального риска развития побочных эффектов. Поэтому не проводятся длительные исследования влияния терапии ЦФ на выживаемость пациентов с ИЗЛ-ССД.

V. Склеродермический почечный кризис.

10. Ингибиторы АПФ должны использоваться для лечения СПК.

Несмотря на недостаточное количество РКИ, данная рекомендация принята большинством голосов экспертов. С появлением ингибиторов АПФ произошел существенный перелом в лечении этого тяжелейшего проявления ССД. Проспективный анализ 108 случаев СПК («склеродермической почки» в отечественном варианте), при котором применяли каптоприл или эналаприл, показал существенное улучшение годичной (76% против 15%) и 5-летней (66% против 10%) выживаемости. Проведение РКИ затруднено в связи с редкостью этого проявления и высокой смертностью (неэтичность плацебо-контроля).

11. Применение ГК ассоциируется с риском развития СПК.

Результаты 4 ретроспективных исследований не исключают возможность влияния ГК на развитие СПК. Применение ГК у больных ССД требует постоянного мониторинга АД и функции почек. Анализ «случай-контроль» у 544 больных ССД показал, что 36% пациентов с СПК принимали преднизолон в дозе 15 мг/сут или более в течение 6 мес до начала развития СПК по сравнению с 12% в контроле (ОР 4,4; ДИ 2,1 — 9,4, $p < 0,001$). При анализе основных факторов риска установлено, что высокий кожный счет, множественные контрактуры в сочетании с приемом преднизолона > 10 мг/сут ведут к увеличению риска развития СПК (43% против 21% без приема ГК).

Широкое применение ингибиторов АПФ в лечении больных ССД в нашей стране, возможно, привело к резкому уменьшению числа больных с СПК, что в будущем, вероятно, найдет подтверждение в результатах проспективных исследований. Несмотря на более частое использование ГК в лечении больных ССД, мы также не отметили увеличения частоты поражения почек. Этот факт, однако, имеет низкую степень доказательности и не исключает осторожности при назначении ГК больным с диффузной ССД и тщательного мониторинга АД и скорости клубочковой фильтрации.

VI. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Следующие три рекомендации, несмотря на отсутствие специфических РКИ (с включением в них больных ССД), общеприменимы и основываются на общепопуляционной доказательной базе.

12. Ингибиторы протонной помпы должны применяться при желудочно-пищеводном рефлюксе, язвах и стриктурах пищевода, обусловленных ССД.

13. Прокинетики должны быть назначены больным ССД с нарушением моторики ЖКТ.

14. Мальабсорбция, обусловленная бактериальным ростом, требует проведения антибиотикотерапии.

Представленные рекомендации включают только варианты терапии, относящиеся к проявлениям ССД. Эффективность большинства из них доказана в РКИ, хотя некоторые были отобраны на основании мнения экспертов. Поскольку ССД весьма редкое и специфическое заболевание, эффективность многих вариантов лечения не доказана в РКИ. Однако отсутствие доказательств эффективности не подразумевает отсутствия эффективности. В связи с этим некоторые варианты терапии (многообещающие, по мнению экспертов) были включены в раздел «ожидающих подтверждения». Отсутствие специфических РКИ вынудило экспертов включить рекомендации, основанные на схожих заболеваниях (ЛАГ, поражение ЖКТ). Возможно, имеет место специфичность этих проявлений при ССД как в клинической картине, так и в прогнозе.

Поскольку отсутствуют убедительные доказательства эффективности Д-пенициламина при каких-либо проявлениях ССД (в том числе по результатам рандомизированных исследований), эксперты не сочли логичным включить его в эти рекомендации. По той же причине не рекомендуется применение низких доз ГК у пациентов без поражения легких. Также не обсуждается терапевтическая тактика при перекрестных формах (с ревматоидным артритом и полимиозитом).

Таким образом, представленные рекомендации полезны для принятия решения о лечении, однако важен индивидуальный подход, и при этом нельзя забывать о соотношении эффективность/безопасность. С учетом сложности установления диагноза и оценки клинических проявлений лечение пациентов с ССД должно осуществляться в специализированных ревматологических центрах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kowal-Bielecka O., Landewe R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L., Clements P., Denton C., Farge D., Fligelstone K., Földvari I., Furst D.E., Müller-Ladner U., Seibold J.,

Silver R.M., Takehara K., Toth B.G., Tyndall A., Valentini G., van den Hoogen F., Wigley F., Zulian F., Matucci-Cerinic M.; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommenda-

tions for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009 May;68(5):620—8.