

**Лечение до достижения цели при системной
красной волчанке:
рекомендации международной группы
экспертов**

Проф. С.К.Соловьев

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой РАМН

Симпозиум «Перспективы терапии системной красной
волчанки: реальная клиническая практика »

16 октября 2014 года, Москва

Выступление спонсируется ГлаксоСмитКляйн. Информация, включенная в данную презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн.

Компания ГлаксоСмитКляйн не несет никакой ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации

При подготовке презентации использовались рекомендации, опубликованные в июне 2014 года:

Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al.. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):958-67

Рабочая группа экспертов
состояла из более чем 30 ведущих экспертов-ревматологов
Европы, Америки, Азии и Австралии

- Ronald F van Vollenhoven, Marta Mosca, George Bertsias, David Isenberg, Dimitrios Boumpas и многих др.

В настоящее время целевой подход терапии разработан для
РА и CHCA

- *Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.*

Treating rheumatoid arthritis to target:
recommendations of an international task force.

Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.

- *Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al.*

Treating spondyloarthritis, including
ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target:
recommendations of an international task force.

Ann Rheum Dis 2014;73:6–16.

Темы совещаний экспертов и дискуссий, в результате которых вырабатывался консенсус

1/2

- Корреляция между активностью заболевания и исходом (прогрессирующее поражение органов-мишеней, летальность, качество жизни)
- Низкая активность заболевания и ремиссия как эквиваленты терапевтического успеха в отношении исхода заболевания
- Преимущества и недостатки лечения заболевания, сопровождающегося серологической активностью без клинических проявлений
- Утвержденные определения понятия «обострение заболевания»
- Достижима ли стойкая ремиссия или предупреждение обострений заболевания?
- Корреляция между хроническим, необратимым поражением органов-мишеней и летальностью

Темы совещаний экспертов и дискуссий, в результате которых вырабатывался консенсус

2/2

- Корреляция между хроническим, необратимым поражением органов-мишеней и качеством жизни
- Сравнительная оценка рано и поздно достигнутого, интенсивного и менее интенсивного контроля активности заболевания
- Сравнительная оценка стратегий лечения, включающих в себя «индукционную и поддерживающую терапию» или «только индукционную терапию»
- Долгосрочные преимущества и недостатки применения режимов лечения на основе глюкокортикоидов в рамках длительной поддерживающей терапии
- Преимущества и недостатки применения антикоагулянтов у пациентов с антифосфолипидными антителами
- Преимущества и недостатки вспомогательной терапии

Лечение системной красной волчанки «до достижения цели»

Основополагающие принципы

1. Решение принимается информированным пациентом и лечащим врачом.
2. Достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение поражения органов-мишеней и повышение связанного со здоровьем качества жизни путем контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.
3. Мультидисциплинарный подход к лечению
4. Долгосрочный мониторинг и периодический пересмотр и/или коррекция терапии.

Основополагающие принципы

2. Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение поражения органов-мишеней и повышение связанного со здоровьем качества жизни путем осуществления контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.

✓ Комментарии:

Лечение СКВ имеет, скорее, не 1, а **диапазон целей**

- Рабочая группа не смогла представить иерархию целей лечения

- Но выживаемость имеет приоритет над снижением дозы ГК

Основополагающие принципы

3. Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений данного заболевания, которые могут нуждаться в мультидисциплинарном подходе

- Невролог/психиатр/психолог
- Нефролог
- Дерматолог
- Окулист
- Инфекционист
- Реаниматолог
- Кардиолог

Основополагающие принципы

4. Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии

✓ Комментарии:

СКВ и иммуносупрессивная терапия могут вызывать серьезные нарушения в различных органах, которые могут не замечаться пациентом до момента развития значительного повреждения (почечная недостаточность, цитопении).

—Поэтому пациенты с СКВ должны подвергаться **регулярному мониторингу** и, в частности, получаемая ими терапия должна пересматриваться и корректироваться с установленными временными интервалами.

Рекомендации 1/2

1. Цели лечения СКВ –

- a. **ремиссия** системных симптомов и проявлений со стороны органов-мишеней
- b. или, если ремиссия не достижима, поддержание **минимальной активности** заболевания, оцениваемой с помощью официально утвержденного индекса активности СКВ и/или органоспецифических маркеров
- c. **предупреждение обострений** заболевания (особенно тяжелых) – реалистично
- d. **предупреждение** нарастающего **поражения органов-мишеней**.
 - a. поражение органов-мишеней - предиктор дальнейшего прогрессирования и смерти
- e. контроль **факторов, отрицательно влияющие на связанное со здоровьем качество жизни (HRQOL)** - утомляемость, боль и депрессия.

2. Не рекомендуется **усиление терапии** у пациентов, **не имеющих клинических симптомов**, только на основании стабильной или персистирующей серологической активности.

Рекомендации 2/2

6. У пациентов с СКВ настоятельно рекомендуется **раннее распознавание и лечение поражения почек.**
6. Для улучшения исхода **люпус-нефрита** после индукционной терапии рекомендуется **иммуносупрессивное лечение** на протяжении **как минимум 3 лет.**
7. **Поддерживающая терапия** СКВ должна проводиться на **минимальной дозировке глюкокортикоидов**, при наличии возможности **глюкокортикоиды должны быть полностью отменены.**
8. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение заболеваний, связанных с антифосфолипидным синдромом (АФС); терапевтические рекомендации в данном случае не отличаются от принятых у пациентов с первичным АФС.
9. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить рассмотрению **возможности назначения противомаларийных препаратов**
10. Для достижения контроля сопутствующих заболеваний у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность **назначения соответствующих препаратов** в дополнение к иммуномодулирующей терапии.

Целью лечения СКВ должна быть ремиссия системных симптомов и проявлений со стороны органов-мишеней или, если ремиссия не достижима, **минимально возможная активность заболевания**, оцениваемая на основании официально утвержденного индекса активности СКВ и/или органоспецифических маркеров

- Комментарий:
 - ✓ активность СКВ прямо пропорциональна частоте неблагоприятных для пациента исходов - прогрессирование необратимого поражения органов-мишеней (количественная оценка индекса SLICC (SDI) и смерть пациента)
 - ✓ Был рассмотрен вопрос об определении «ремиссии» СКВ.
 - только клиническая ?
 - клиническая и серологическая ?
 - клиническая + серологическая + ограничения по лекарственной терапии ?
- Экспертная группа не пришла к единому мнению по определению ремиссии при СКВ
- ✓ Согласно настоящим рекомендациям, у каждого пациента с СКВ должен **регулярно проводиться мониторинг как минимум одного утвержденного показателя активности заболевания** (SLEDAI, BILAG и др.), наряду с органоспецифическими маркерами (гематологическими, нейропсихическими, почечными).

Предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых) является реалистичной целью лечения СКВ и должно рассматриваться как терапевтическая цель

- *Комментарий:*
 - ✓ у 64-74% пациентов СКВ наблюдаются обострения заболевания различной степени тяжести после изначального достижения низкой активности
 - ✓ обострения активности СКВ (особенно тяжелые) могут оказывать неблагоприятное влияние на долгосрочные исходы для пациентов
 - ✓ *предупреждение обострений должно рассматриваться как цель лечения, и эта цель является реалистичной*
 - ✓ у 10-40% пациентов с СКВ может быть достигнуто состояние длительного (более одного года) отсутствия обострений и/или ремиссия заболевания

Не рекомендуется усиление терапии у пациентов, не имеющих клинических симптомов, только на основании стабильной или персистирующей серологической активности

- *Комментарий:*

- ✓ Если у пациентов без клинических симптомов СКВ наблюдается повышение серологической активности (повышение α -ДНК, снижение C3/C4), это свидетельствует о **повышении риска обострения**, в том числе тяжелого, с поражением почек или других жизненно важных органов

- ✓ **Однако:** в крупном когортном исследовании у пациентов с длительной серологической активностью (от 2 до 10 лет) на фоне **бессимптомного** течения СКВ отмечалось **менее выраженное поражение** органов, чем в группе сравнения

Тем не менее: у пациентов данной категории рекомендуется тщательный мониторинг для своевременного выявления клинических признаков обострения.

Поскольку поражение органов-мишеней является предиктором дальнейшего прогрессирования и смерти, значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение нарастающего поражения органов-мишеней

- *Комментарий*
 - ✓ *Прогрессирующее поражение органов мишеней не зависит от сроков развития, вызвано ли оно самой болезнью, терапией или сопутствующим заболеванием*
 - ✓ *профилактика развития поражений органов-мишеней включает в себя контроль активности заболевания, предупреждение обострений и исключение/минимизацию токсических эффектов терапии. Надежным критерием оценки поражения органов-мишеней является SDI (индекс повреждения).*

Помимо контроля активности заболевания и предупреждения поражения органов-мишеней, **лечение должно быть направлено на факторы, отрицательно влияющие на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL)**, к ним относятся утомляемость, боль и депрессия

- *Комментарий*
 - ✓ оптимизация **качества жизни** должна рассматриваться независимо от принятого решения о лечении и ведении пациента
 - ✓ С целью улучшения качества жизни рекомендуется ориентироваться на более ранние цели (ремиссия, отсутствие обострений, повреждения органов-мишеней и т.д.)
 - ✓ С точки зрения пациентов, **конечной целью является «выжить и жить хорошо»**. Данная формулировка также распространяется на важность обеспечения социальной адаптации, в том числе способности к трудовой деятельности.

У пациентов с СКВ настоятельно рекомендуется **раннее распознавание и лечение поражения почек**

- *Комментарий*
- ✓ *Поздняя диагностика и терапия нефрита ассоциируется с 5-кратным повышением риска рецидива и прогрессирования. При отсутствии противопоказаний - биопсия почки.*
- ✓ *комбинация глюкокортикоидов с иммуносупрессантами более эффективна, чем монотерапия глюкокортикоидами.*
- ✓ *Несмотря на достижение целевых показателей или ремиссии после индукционной терапии, иммуносупрессия должна продолжаться до 3 лет*

Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки глюкокортикоидов, необходимой для контроля заболевания, при наличии возможности глюкокортикоиды **должны быть полностью отменены**

- *Комментарий*
- ✓ *Результаты большей части когортных исследований по СКВ свидетельствуют о наличии значительной дозозависимой взаимосвязи между экспозицией системных глюкокортикоидов и степенью прогрессирования поражений органов-мишеней*
- ✓ *Наиболее часто отмечаются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, глаз и метаболизма. Данные эффекты, **по-видимому**, не зависят от пути введения глюкокортикоида или его формулы. (?)*

Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить возможности назначения противомаларийных препаратов

- *Комментарий*
 - ✓ *Некоторые члены рабочей группы считают, что возможность назначения данного класса лекарственных препаратов должна рассматриваться у всех пациентов с СКВ, за исключением противопоказаний.*
 - ✓ *Другие оценивают эффект противомаларийных препаратов как средний и их применение не лишено риска*

Для достижения контроля сопутствующих заболеваний у пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии

- *Комментарий*
- ✓ *Данный пункт рекомендаций касается применения таких лекарственных препаратов, как антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие, антитромбоцитарные/антикоагулянтные, вакцинальные и остеопротективные препараты.*

Применение всех перечисленных групп препаратов подтверждено серьезными доказательствами в соответствующих клинических условиях

Рабочая группа имеет планы дальнейших исследований и поисков данных в литературе по всем 11 пунктам программы

Некоторые из исследовательских задач, решение которых можно осуществлять в НИИР им. В.А.Насоновой 1/2

1. Разработка определения(ий) понятия «ремиссия» при системной красной волчанке **RENAISSANCE**
2. Формулирование определения «минимально допустимой активности заболевания»
3. Проспективные исследования по активной терапии и отмене терапии с целью оценки возможности предупреждения обострений
4. Проспективные исследования по изучению ранней интенсивной терапии и применению принципа индукционной/поддерживающей терапии при СКВ без поражения почек
5. Исследование, специфически направленное на получение данных о том, что профилактика развития поражений органов-мишеней приводит к повышению связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) **RENAISSANCE**

Некоторые из исследовательских задач, решение которых можно осуществлять в НИИР им. В.А.Насоновой 2/2

6. Исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на HRQoL пациентов с СКВ **RENAISSANCE**
7. Исследования, проводимые с целью оценки возможности идентификации «безопасного» низкого уровня глюкокортикоидов при их долгосрочном применении **RENAISSANCE**
8. Исследования по отмене глюкокортикоидов
9. Исследования по оценке целесообразности прекращения приема антикоагулянтов после иммуномодулирующей терапии с целью подавления продукции антифосфолипидных антител

«Жезл Бога» при СКВ

- **Контроль активности заболевания**



- Предупреждение поражения органов-мишеней
- Минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности
- Долгосрочная выживаемость

Возможности ГИБП в достижении терапевтических целей при СКВ

ГИБП	Ритуксимаб	Белимумаб
Наличие СКВ как официального показания	-	+
Показание	Тяжелые рефрактерные случаи СКВ	Клинико-лабораторная активность СКВ у пациентов , получающих СТ
Клинический эффект	Быстрое подавление активности с достижением ремиссии	Постепенное снижение активности СКВ
Место в схеме терапии СКВ	Иммуносупрессия в индукционную фазу	Длительная иммуносупрессия в постиндукционную фазу для профилактики обострений
Возможность снижения дозы ГК	+	+
Развитие повреждений или токсичности	-	-