

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®
(эторикоксиб, MSD)

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более зубов, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n = 75), 120 мг (n = 76), 180 мг (n = 74) и 240 мг (n = 76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n = 48) или плацебо (n = 49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России: «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница "Рэдиссон-Славянская", Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2. Тел.: (495) 941-82-75. Факс: (495) 941-82-76. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattbrugg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-АСХ-2009-РУСА-013(W-1245704)-J.

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

акад. РАМН Е.Л. Насонов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.Г. Барскова, докт. мед. наук

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, канд. мед. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, докт. мед. наук

И.С. Дыдыкина, канд. мед. наук

Д.Е. Каратеев, докт. мед. наук

А.Е. Каратеев, докт. мед. наук

И.П. Никишина, канд. мед. наук

Н.А. Шостак, докт. мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.Э. Атаханова (Узбекистан)

А.В. Глазунов (Москва)

В.О. Горбачев (Германия)

Л.Г. Гроппа (Молдова)

А.И. Дубиков (Владивосток)

И.В. Егоров (Москва)

Н.В. Загородний (Москва)

И.А. Зборовская (Волгоград)

Т.К. Логинова (Москва)

Л.В. Лучихина (Москва)

К.А. Лыткина (Москва)

Н.А. Мухин (Москва)

С.Е. Мясоедова (Иваново)

О.А. Назарова (Иваново)

Б.Ф. Немцов (Киров)

Ш.Ф. Одинаев (Таджикистан)

Л.А. Стаднюк (Москва)

С.Ш. Сулейманов (Хабаровск)

Т.Д. Тябут (Беларусь)

Н.А. Хитров (Москва)

П.А. Чижов (Ярославль)

SCIENTIFIC SUPERVISOR

acad. RAMS Ye.L. Nasonov

EDITOR-IN-CHIEF

V.G. Barskova, MD

Executive Secretary

O.N. Egorova, PhD

EDITORIAL BOARD

B.S. Belov, MD

I.S. Dydykina, PhD

D.E. Karateyev, MD

A.E. Karateyev, MD

I.P. Nikishina, PhD

N.A. Shostak, MD

EDITORIAL BOARD

L.E. Atakhanova (Uzbekistan)

A.V. Glazunov (Moscow)

V.O. Gorbachev (Germany)

L.G. Groppa (Moldova)

A.I. Dubikov (Vladivostok)

I.V. Yegorov (Moscow)

N.V. Zagorodniy (Moscow)

I.A. Zborovskaya (Volgograd)

T.K. Loginova (Moscow)

L.V. Luchikhina (Moscow)

K.A. Lytkina (Moscow)

N.A. Mukhin (Moscow)

S.Ye. Myasoyedova (Ivanovo)

O.A. Nazarova (Ivanovo)

B.F. Nemtsov (Kirov)

Sh.F. Odinaev (Tadzhikistan)

L.A. Stadnyuk (Moscow)

S.Sh. Suleimanov (Khabarovsk)

T.D. Tyabut (Belarus)

N.A. Khitrov (Moscow)

P.A. Chizhov (Yaroslavl)

3'09

Современная
ревматология, 2009,
№3, 1–84

Отпечатано
в типографии
ООО «Графика».

Тираж 4000 экз.

Литературный редактор Е.А. Зуйкова

Корректор Т.И. Степанова

Дизайн и верстка: ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

123104, Москва, а/я 68, ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 721-48-20

e-mail: info@ima-press.net; podpiska@ima-press.net

Подписные индексы: «Пресса России» — 42195,

«Почта России»

(каталог «Персональная подписка»,

для организаций) — К 0861

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

А.В. Волков

Комментарии к рекомендациям EULAR по лечению системной склеродермии	4
---	---

ЛЕКЦИЯ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк

Хронический болевой синдром в нижней части спины — дифференциальная диагностика, подходы к терапии	8
---	---

В.П. Павлов

Консервативная ревмоортопедия: болезни мягких тканей (часть III)	11
--	----

Л.В. Кондратьева, Т.М. Решетняк

Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	18
---	----

А.Н. Калягин

Особенности ведения больных с ревматическими пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью	24
--	----

ОБЗОР

Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова

Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение	30
--	----

Д.Е. Каратеев

Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО α	33
--	----

Е.Л. Лучихина

Циклоспорин А при ревматоидном артрите: современные данные	39
--	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, С.Г. Раденска-Лоповок,

Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина, М.Э. Цанян

Узловатая эритема: васкулит или панникулит?	45
---	----

И.М. Марусенко, Я.А. Авдеева, И.И. Польская

Вторичный амилоидоз с поражением легких у больной ревматоидным артритом	50
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, С.А. Владимиров

Применение инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных гонартрозом	53
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В.А. Насонова, А.Е. Каратеев

Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака	58
--	----

И.И. Польская, И.М. Марусенко

Растительный комплекс Урисан — в помощь врачу, лечащему больного с подагрой	66
---	----

Н.В. Торопцова

Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения	68
--	----

Ю.А. Олюнин

Лефлуномид при ревматоидном артрите: актуальные вопросы практического применения	72
--	----

ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

Выдающиеся ревматологи: профессор М.Г. Астапенко	80
--	----

ПРЕСС-КОНФЕРЕНЦИЯ

Революционное расширение возможностей в лечении ревматоидного артрита	84
---	----

Комментарии к рекомендациям EULAR по лечению системной склеродермии

А.В. Волков

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: sandyvilk@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-мофетилата 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), включивших 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 артритам, 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 микофенолата мофетила 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, микофенолата мофетил, циклоспорин А) свидетельствуют о положительном действии на некоторые проявления ССД. Их эффективность должна быть оценена в последующих РКИ (см. табл. 1)
Существуют ли доказательства эффективности азатиоприна при ССД?	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, — ревацио). 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-пенициллина 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.