

## **Рекомендации по фармакотерапии системной склеродермии.**

Л.П.Ананьева, Р.Т.Алекперов, О.А.Конева, Гусева Н.Г. по поручению группы экспертов АРР.

Основное назначение рекомендаций по лекарственной терапии системной склеродермии (прогрессирующему системному склерозу) – улучшить прогноз болезни и помочь практическому врачу в эффективной курации больных на основе опыта отечественной ревматологии и международных рекомендаций, основанных на методах доказательной медицины.

### **Основные цели фармакотерапии:**

- снижение активности и подавление прогрессирования болезни
- профилактика и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений
- профилактика и лечение висцеральных проявлений болезни

### **Общие рекомендации.**

1. Лечение пациентов системной склеродермией (ССД) должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога). В случае развития нарушений функций внутренних органов лечение проводится с привлечением специалистов других медицинских специальностей (кардиологов, нефрологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов, психологов и др.) и основывается на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С).
2. Следует рекомендовать пациентам отказаться от курения, избегать психоэмоциональных перегрузок, длительного воздействия холода и вибрации, сократить пребывание на солнце (уровень доказательности С).

### **Поддержано рекомендациями АРР [1].**

3. Основное место в лечении ССД занимают сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные и антифиброзные препараты. Кортикостероиды (КС) показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких (ИПЛ), рефрактерный синовит

и/или теносиновит) в небольших дозах – до 15-20 мг в сутки, т.к. прием КС увеличивает риск развития склеродермического почечного криза (СПК).

### **Поддержано рекомендациями EULAR [2] и APP [1]**

Учитывая международный опыт и в соответствии с версией EULAR [2] рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам.

*Примечание: лечение легочной гипертензии изложено в отдельной главе.*

### **Синдром Рейно и дигитальные язвы.**

1. Синдром Рейно представляет эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса.
2. Больным следует рекомендовать ношение теплой одежды, избегать воздействия холода и стрессовых ситуаций, отказ от курения, потребления кофе и лекарственных средств, провоцирующих вазоспазм [3, 4]
3. Характер и объем терапии зависит от интенсивности атак Рейно (частота, длительность и распространенность эпизодов вазоспазма) и осложнений [5]
4. Лечение считается успешным при уменьшении выраженности вазоспазма и отсутствии появления новых ишемических повреждений
5. При синдроме Рейно, ассоциированным с ССД, всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию.
6. В лечении дигитальных язв рекомендуется одновременное воздействие на все известные механизмы их развития, вследствие чего лечение должно быть комплексным [6].
7. Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) группы дигидропиридина, главным образом нифедипин, является препаратом первой линии для лечения синдрома Рейно, ассоциированного с системной склеродермией [7, 8]. **(Уровень доказательности А).**

**Примечание.** Для уменьшения частоты и выраженности побочных реакций, предпочтительными являются длительно действующие антагонисты кальция.

### **Поддержано рекомендациями EULAR [2]**

8. В соответствии с рекомендациями FDA (Food and Drug Administration), определяющими возможность применения ЛС при беременности, препараты из группы блокаторов кальциевых каналов по действию на плод относятся к категории С FDA. Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности нифедипина у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать их использование, несмотря на возможный риск.
9. Простаноиды для внутривенного применения (илопрост, алпростадил) назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности антагонистов кальция.

### **Поддержано рекомендациями EULAR Национальных ассоциаций ревматологов и APP [1, 2, 9, 10 (Уровень доказательности В).**

**Примечание.** Снижение частоты, выраженности и длительности атак Рейно наблюдалось при применении как высоких, так и низких доз илопроста [11] (Уровень доказательности В).

10. Простаноиды эффективны в заживлении дигитальных язв и уменьшают число рецидивов. Комментарий. Илопрост и алпростадил продемонстрировали сопоставимый клинический эффект у больных синдромом Рейно, ассоциированным с системными заболеваниями соединительной ткани, однако, более легкая техника внутривенной инфузии и меньшая стоимость делают предпочтительным алпростадил [12]. (Уровень доказательности В).

### **Поддержано рекомендациями EULAR [2]**

11. Антагонисты кальция и простаноиды могут вызвать одинаковые гемодинамические эффекты, что требует повышенного внимания к мониторингу возможных побочных эффектов при комбинированном применении препаратов этих классов. Комментарий. У больных, леченых простаноидами значительно чаще отмечаются ишемические кардиоваскулярные осложнения, поэтому до начала лечения простаноидами у

всех больных следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск [13].

**(Уровень доказательности В). Поддержано рекомендациями EULAR [2]**

12. В рандомизированном двойном слепом исследовании показано улучшение состояния Рейно по ВАШ после 8 нед приема витамина Д3 у больных с его дефицитом [14]. **(Уровень доказательности В)**

13. Бозентан уменьшает частоту и длительность атак Рейно, и частоту появления новых или рецидивов дигитальных язв, но не влияет на заживление имеющихся язв [15, 16, 17]. **(Уровень доказательности В/А).**

14. Бозентан рекомендуется для лечения множественных и рецидивирующих дигитальных язв у больных с диффузной ССД при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов. **Поддержано рекомендациями EULAR [2]**

**Примечание.** В США бозентан разрешен FDA только для лечения ЛАГ и доступен только через ограниченную сеть дистрибьюторов.

15. Силденафил применяется в лечении выраженного синдрома Рейно и дигитальных язв при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов.

**Примечание.** По данным двойного слепого плацебо контролируемого исследования силденафил уменьшает число атак Рейно на 44%, но изменения счета состояния Рейно, длительности атак и счета боли не отличались от плацебо [18]. **(Уровень доказательности В)**

16. Силденафил находит все большее применение при выраженном синдроме Рейно, хотя и не указан в рекомендациях EULAR по лечению синдрома Рейно.

**Поддержано рекомендациями Национальных ассоциаций ревматологов [1, 19].**

**Примечание.** По результатам пилотного исследования наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения длительности, частоты и выраженности атак Рейно после лечения ингибитором пролонгированного действия – варденафилом [20, 21]. В двойном слепом исследовании наблюдалось заживление дигитальных

язв и меньшая частота появления новых дигитальных язв, по сравнению с плацебо после лечения тадалафилом [22]. **(Уровень доказательности В/А).**

17. Одновременно с вазодилататорами рекомендуется прием препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов [23].

**Поддержано рекомендациями АРР [1].**

18. Для уменьшения болей при дигитальных язвах применяют НПВП, парацетамол и слабые опиоиды в адекватных дозах.

**Примечание.** Для снижения риска желудочно-кишечного кровотечения и нефротоксичности следует применять минимальную эффективную дозу НПВП [6].

19. Инфицированные дигитальные язвы требуют местного и/или системного применения антибиотиков широкого спектра

### **Поражение кожи**

#### **Немедикаментозное лечение**

1. Обучение больных и применение методов реабилитации, таких как, упражнения на растяжение, шинирование, гидрокинезотерапия, массаж увеличивают объем движений [24, 25]. **(Уровень доказательности В/С).**

#### **Лекарственная терапия**

Основная цель фармакотерапии поражения кожи при ССД – уменьшение распространенности и выраженности уплотнения кожи. Для стандартизации оценки измеряют кожный счет, который представляют сумму балльной оценки выраженности уплотнения в 17 анатомических областях [26]. Эффективность препаратов в отношении кожного фиброза оценивается через 6 и 12 мес. по динамике кожного счета.

2. Д-пеницилламин рекомендуется на ранней стадии (в течение первых 5 лет болезни) или при нарастании выраженности и распространенности уплотнения кожи у больных диффузной системной склеродермией [27, 28, 29, 30]. **(Уровень достоверности С). Поддержано рекомендациями АРР [1].**

Рекомендуется прием низкой или средней дозы Д-пеницилламина (250-500 мг в сутки), в зависимости от распространенности уплотнения кожи.

**Примечание.** В двойном слепом исследовании изменения кожного счета не различались при приеме высокой и низкой дозы Д-пеницилламина [31] (**Уровень доказательности А**).

3. Для лечения ранней диффузной ССД рекомендуется Метотрексат в дозах 10-15 мг/сут.

**Комментарий.** Влияние метотрексата на кожный фиброз исследовался в двух рандомизированных контролируемых исследованиях с достоверным снижением кожного счета в одном из них, и достоверным улучшением, но отсутствием различий с плацебо – во втором исследовании [32, 33]. (**Уровень доказательности А**). На способность метотрексата уменьшать кожный фиброз указывают наблюдения, в которых уплотнение кожи нарастало и после его отмены [34]. (**Уровень доказательности С**)

4. Микофенолата мофетил (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/день приводит к снижению кожного счета [35, 36, 37]. (**Уровень доказательности В/С**).

**Примечание.** Через 12 мес. микофенолата мофетил, по сравнению с Д-пеницилламином, приводил к большему снижению кожного счета [35]. (**Уровень доказательности С**).

### **Интерстициальное поражение лёгких**

1. Основное место в лечении интерстициального поражения лёгких (ИПЛ) при ССД занимает Циклофосфамид (ЦФ) (уровень доказательности А) в сочетании с КС.

**Комментарий:** ЦФ на сегодняшний день является единственным препаратом, рекомендованным EULAR для лечения ИПЛ при ССД [2]. Основанием для разработки данных рекомендаций послужили два многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, доказавших эффективность ЦФ после приема в течение 6 мес. [38, 39]. Пятилетняя выживаемость больных, получивших терапию ЦФ, была выше, чем у больных, получавших плацебо [40].

**Поддержано рекомендациями EULAR (2)**

2. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500 мг/м<sup>2</sup> - 750 мг/м<sup>2</sup> в месяц или перорально в дозах 1 мг/кг/день - 2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата [38, 39, 40]. **(Уровень доказательности А)**

**Комментарий:** По данным мета-анализа, способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значительно не влияет на уровень изменения показателей функциональных лёгочных тестов [41].

3. Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 месяцев. **(Уровень доказательности С).**

**Комментарий:** Имеются данные о лучшей эффективности более длительных курсов (12-24 месяцев) Циклофосфана с большей его кумулятивной дозой [42, 43].

4. До начала и во время лечения ЦФ (через 5-7 дней после каждого в/в введения и 1 раз в 7 дней при пероральном приёме в начале лечения) необходимо определение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, азота мочевины, билирубина, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. При уменьшении числа лейкоцитов менее  $2,5 \cdot 10^9$ /л и/или тромбоцитов — менее  $100 \cdot 10^9$ /л и повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности. Для профилактики геморрагического цистита (может развиваться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) перед терапией ЦФ и в течение 72 ч после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л в сутки) и применение средств, подщелачивающих мочу. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается. Кардиотоксическое действие наиболее выражено в течение 4–6 дней после введения ЦФ. **(Уровень доказательности С).**

**Комментарий:** Частота развития угрожающих жизни или необратимых побочных реакций у пациентов с ССД незначительная [44, 45]. По данным мета-

анализа, способ введения препарата (пероральный или парентеральный) существенного влияния на частоту побочных реакций не оказывает [41].

5. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню форсированной жизненной емкости лёгких (**уровень доказательности А**), которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев (уровень доказательности В). Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

**Примечание.** Рекомендация основана на данных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и мета-анализа [38,39,41].

6. В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: Микофенолата Мофетила, Азатиоприна, Циклоспорина А (**уровень доказательности С**).

7. Для лечения ИПЛ при ССД преднизолон применяется перорально в дозах 10-15 мг/сут (уровень доказательности С) в сочетании с иммуносупрессантами.

**Комментарий:** Не выявлено достоверной ассоциации между улучшением показателей лёгочной функции и применением высоких доз ГК [42, 46]. В то же время необходимо помнить, что назначение высоких доз глюкокортикоидов увеличивает риск развития склеродермического почечного криза [47]. – см. ниже «*Поражение почек*»

8. ММФ может назначаться пациентам ССД с ИПЛ в случае непереносимости или неэффективности (в том числе вторичной) ЦФ в сочетании с ГК.

**Комментарий:** Данными мета-анализа подтверждена способность ММФ эффективно стабилизировать, а в ряде случаев и улучшать показатели ФЖЕЛ и диффузионной способности лёгких у пациентов ССД с ИПЛ [48]. Ретроспективный анализ 105 пациентов с ССД показал улучшение 5-летней выживаемости на фоне приёма ММФ [49].

9. ММФ назначают с дозы 1000 мг/сут. (в два приёма), увеличивая её до 2000 мг/сут. (в два приёма) в случае хорошей переносимости [35,36,37, 50] (уровень доказательности С).



10. Длительность курса ММФ должна быть не менее 6 мес. (уровень доказательности С)

**Комментарий:** В ретроспективных и открытых проспективных исследованиях ММФ назначался пациентам ССД в течение 6-33 месяцев [35, 36,37,50].

11. Основные побочные эффекты ММФ наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, повышение печёночных ферментов). Кроме того, встречаются гематологические нарушения: лейкопения, анемия (у 25%) и тромбоцитопения. ММФ повышает восприимчивость больных к инфекции.

**Комментарий:** Согласно данным мета-анализа, препарат хорошо переносился и не вызывал тяжёлых случаев гепатотоксичности, клинически выраженных инфекций и лейкопении, что позволило закончить курс терапии большинству пациентов [48].

12. Эффективность Азатиоприна для лечения ИПЛ у пациентов с ССД в настоящее время не доказана.

**Комментарий:** Двойных слепых контролируемых исследований эффективности данного препарата при ССД до настоящего времени не проводилось. В неконтролируемых исследованиях основным показанием для его назначения было ИПЛ, преимущественно в качестве поддерживающей терапии после индукционного лечения ЦФ [39]. Есть единичные работы, в которых Азатиоприн применялся для лечения ИПЛ комбинации с ГК. При применении препарата в средних дозах 100 мг/сут. в течение 12-18 месяцев отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к её нарастанию [51].

13. Двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований эффективности Циклоспорина А у пациентов ССД не проводилось, но иногда он применяется как препарат второй линии.

**Комментарий:** Основной проблемой при назначении Циклоспорина А остаётся подбор оптимальной дозы, которая не вызывала бы артериальной гипертензии и нефротоксичности, что особенно актуально у больных ССД, и в то же время обеспечивала бы необходимый терапевтический эффект. При ретроспективном

анализе было показано, что применение Циклоспорина А при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг/сут, вызывало развитие побочных реакций более чем у половины пациентов [52,53=28,29]. В то же время при длительной терапии ЦС (от 3 до 5 лет) в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг/сут., отмечен положительный эффект в отношении лёгочной патологии при отсутствии серьёзных побочных реакций [54=30].

14. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании лёгочного фиброза показана трансплантация лёгких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса (**Уровень доказательности С**).

### **Поражение почек**

Наиболее важное почечное проявление - острая нефропатия (склеродермический почечный криз или «острая склеродермическая почка»). Склеродермический почечный криз (СПК) рассматривается как проявление характерной для болезни васкулопатии, встречается у 2-5% больных и сопровождается высокой летальностью (40-50%). Основные проявления СПК – внезапное и стремительное развитие острой почечной недостаточности и артериальная гипертензия, быстро принимающая злокачественный характер. Учитывая редкость развития СПК и связанную с ним высокую летальность, проведение формальных контролируемых испытаний не реально, поэтому все клинические рекомендации имеют уровень доказательности С. Основное место в лечении СПК занимает агрессивная гипотензивная терапия, которая может стабилизировать или улучшить функцию почек.

1. Препаратами первой линии в лечении СПК являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

**Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [19, 55] и APP [1].**

2. Лечение рекомендуется начинать с каптоприла, назначая по 6,25 -12,5 мг каждые 8 часов, и постепенно увеличивать дозу до максимальной (50 мг 3 раза в сутки). В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать

уровень систолического АД на 10-20 мм. рт.ст., так как слишком быстрое снижение АД (также как и гиповолемия) может привести к нежелательному снижению почечной перфузии (усугублению ишемии). При стабилизации АД можно перейти на прием иАПФ более длительного действия. Каптоприл не отменяют, даже если функция почек продолжает ухудшаться. Если на фоне максимальной дозы каптоприла АД не нормализуется в течение 72 часов, добавляют блокаторы кальциевых каналов, нитраты (особенно при появлении застойных явлений в легких) или другие вазодилатирующие средства. При сохранении олигурической стадии острой почечной недостаточности рассматривается вопрос о гемодиализе. Восстановление или улучшение функции почек после СПК происходит медленно, в течение 2 лет. Если после этого срока сохраняется потребность в гемодиализе, следует ставить вопрос о трансплантации почки.

**Комментарий:** С введением иАПФ в практику лечения СПК его прогноз значительно улучшился, потребность в постоянном диализе уменьшилась, а частота смерти от СПК снизилась с 42% до 6%. [56]

**Примечание.** Наряду с СПК при ССД могут развиваться ишемическая нефропатия на фоне стеноза почечных артерий; МРО-ANCA ассоциированный гломерулонефрит; нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидными антителами; тромботическая ангиопатия после трансплантации гематопоэтических стволовых клеток. Поэтому при развитии острой нефропатии при ССД необходим дифференциально-диагностический поиск, особенно при подозрении на ишемическую нефропатию, при которой иАПФ противопоказаны [57, 58].

3. Прием кортикостероидов (КС) у больных ССД ассоциируется с более высоким риском развития СПК, чем у больных, не получающих ГКС. Поэтому при назначении КС необходим тщательный контроль АД и функции почек. Следует с большой осторожностью назначать КС больным ССД с факторами риска развития СПК.

**Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [19, 55] и ACR [1].**

**Комментарий.** Провоцирующая роль КС в развитии СПК подтверждена данными систематического обзора [59].

**Примечание:** До развития СПК больные ССД получали более высокие дозы КС ( в среднем 30 мг/сут), чем больные без СПК [59]. Важно, что у большинства больных развитию СПК предшествовал прием КС в дозе более 15 мг в сутки [60].

4. Стратегия предупреждения СПК не разработана. Возможность предупредить развитие СПК с помощью иАПФ изучается. Назначение ГКС, в особенности высоких доз, должно быть тщательно взвешено, превышение дозы более 15 мг в сутки нежелательно, а потенциально нефротоксические препараты (Д-пеницилламин, циклоспорин А) лучше не назначать больным с факторами риска СПК.

**Примечание:** Факторы риска СПК: диффузная форма болезни, ранняя стадия заболевания (особенно первый год), быстрое прогрессирование кожного синдрома, быстрое формирование суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к рибонуклеопротеиду, прием больших доз КС [61].

5. Нарушение функции почек (изолированное снижение клубочковой фильтрации, микроальбуминурия и следовая протеинурия) встречается у 20% больных, обычно носит доброкачественный характер и имеет тенденцию к медленному снижению, скорость которой не отличается от таковой в общей популяции. Поэтому специального лечения клинически незначимое снижение СКФ не требует [62].

#### **Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).**

Самые частые синдромы поражения ЖКТ при ССД - желудочно-пищеводный рефлюкс и гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Несмотря на то, что качественные клинические испытания с включением больных ССД отсутствуют, имеется обширная доказательная база, основанная на изучении этих состояний других нозологиях и в общей популяции. Полагают, что данные могут быть экстраполированы и на больных ССД. В качестве общих

рекомендаций показано дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2-х часов после приема пищи, нужно отказаться от приема жирной пищи, курения и приема алкоголя. Медикаментозная терапия включает в себя применение антисекреторных препаратов и прокинетики.

1. При желудочно-пищеводном рефлюксе, ГЭРБ, язвах и стриктурах пищевода применяют антисекреторные препараты, в первую очередь - ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 - 40 мг). Блокаторы протоновой помпы эффективнее снижают кислотность желудочного сока и уменьшают проявления ГЭРБ, в сравнении с применением блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.

**Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [19, 55] и APP [1].**

*Комментарий:* ГЭРБ, проявляющаяся клинически и эндоскопически, требует постоянного лечения ингибиторами протоновой помпы. Длительное лечение рефлюкса у больных ССД ингибиторами протоновой помпы в высоких дозах, по-видимому, безопасно и эффективно как в отношении симптомов, так и предотвращении эзофагита и стриктур.

Примечание: Если симптомы сохраняются, несмотря на проводимую терапию, рекомендуется проведение 24ч рН-метрии для оценки необходимости повышения дозы препаратов для нормализации кислотного рефлюкса, которая в ряде случаев может достигать 2-3 стандартных дневных доз. При этом следует учитывать, что блокаторы кальциевых каналов могут усилить проявления рефлюкс-эзофагита, так как могут снижать тонус сфинктера нижнего отдела пищевода.

2. При нарушении моторики ЖКТ (дисфагия, ГЭРБ, раннее насыщение, отрыжка, псевдо-обструкция и др.) назначают различные прокинетики - метоклопрамид, домперидон, эритромицин, которые увеличивают давление нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют эвакуацию содержимого из желудка и увеличивают перистальтику тонкого кишечника.

**Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [19, 55] и APP [1].**

**Комментарий.** Применение прокинетиков ограничено наличием побочных эффектов, часто неврологического характера. Преимущества отдаются домперидону, антагонисту дофамина, обладающему, аналогично метоклопрамиду и некоторым нейрорептикам, противорвотными свойствами. Однако, в отличие от этих лекарственных препаратов, домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает экстрапирамидных расстройств. **Примечание.** От назначения цизаприда (стимулятора освобождения ацетилхолина в межмышечных нейронных сплетениях ЖКТ за счет активации серотониновых 5-HT<sub>4</sub> — рецепторов) практически отказались из-за кардиотоксичности (в частности, удлинения интервала QT). Прокинетический эффект имеет и эритромицин, применение которого в дозе 100-150 мг 2 раза в день или азитромицина по 400 мг 1 раза в день в течение 4 недель уменьшает тошноту, рвоту и приступов болей в эпигастральной области. Комбинация прокинетиков и антисекреторных препаратов улучшает состояние пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

3. При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом, показано поведение антибиотикотерапии.

**Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [19, 55] и APP [1].**

Применяются следующие антибактериальные препараты: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин 0,1 2 раза в сутки, миномицин 100 мг 2 раза в сутки, амоксилав 875 мг 2 раза в сутки, цефалексин 250 мг 4 раза в сутки, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки и др. Длительность курса – 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3-4-х недель [63].

**Примечание.** В ряде случаев возникает необходимость использования парентерального питания и хирургических вмешательств. Хирургическое вмешательство, которое эффективно для лечения идиопатической ГЭРБ, при ССД показано пациентам с наиболее тяжелым течением этого состояния.

## **Поражение сердца**

Проявления кардиальной патологии обусловлены как собственно склеродермическим поражением сердца, так и ассоциацией с легочной артериальной гипертензией, системной артериальной гипертензией на фоне поражения почек, гипертонической болезни или других сопутствующих коморбидных состояний с вовлечением сердца (ИБС, атеросклероз и др.). Нередко это создает полиморфную картину выраженной кардиопатии сложного генеза, для интерпретации которого необходимо детальное обследование и совместное ведение больных с кардиологом. Развитие склеродермического поражения сердца (перикардит, миокардит, нарушения ритма и проводимости) ухудшает прогноз заболевания в целом. Клинически манифестное поражение сердца редко бывает изолированным, часто возникает в ранней стадии диффузной формы болезни или в сочетании с миопатическим синдромом. Лечение проводится КС, иммуносупрессантами, широко используются антиаритмические препараты, а также весь арсенал сердечно-сосудистых препаратов с учетом их индивидуальных возможностей снижать потребление миокарда кислородом, оказывать противоаритмическое и вазодилатирующее действие, улучшать диастолическую функцию миокарда и повышать толерантность к физическим нагрузкам без снижения сердечного выброса.

**Примечание:** применение циклофосфана в больших дозах (600-750 мг/кв. м) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста.

## **Поражение суставов.**

Лечение поражения суставов при системной склеродермии сходно с терапией суставного синдрома при РА. В зависимости от выраженности артрита назначаются гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких) или сульфосалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГК.

### **Воспалительная миопатия.**

При воспалительных миопатиях назначают КС как монотерапию или в сочетании с метотрексатом.

Примечание: Дозы ГК, необходимые для курации пациентов с ССД, могут быть ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, позитивных по РМ/Sc1 – антителам. Тактика ведения больных с тяжелой миопатией и факторами риска развития СПК не разработана.

### **Новые направления терапии системной склеродермии.**

**Биологические препараты.** Роль место биологической терапии в лечении ССД активно изучается. Для лечения ССД применялись блокаторы TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт), ритуксимаб, антитимоцитарный иммуноглобулин, интерфероны ( $\alpha$ - и  $\gamma$ ), релаксин, иматиниб, антитела к трансформирующему фактору роста  $\beta$ 1 и др. По данным систематического обзора при выраженном суставном синдроме воспалительного характера было отмечено улучшение симптомов артрита и функционального состояния [64]

Имеющиеся предклинические и клинические данные свидетельствуют о перспективности В-клеточной деплеции в терапии тяжелой диффузной формы ССД, современные возможности лечения которой крайне ограничены и мало эффективны, а также при поражении легких, в том числе при неэффективности терапии КС и иммуносупрессантами. **(Уровень доказательности С.)**

**Комментарий:** При использовании **ритуксимаба** (моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов - CD20) в сочетании с малыми дозами ГКС, получен отчетливый клинический эффект на кожные проявления болезни [65, 66]. В рандомизированном клиническом испытании доказано улучшение функции легких при их фиброзирующем интерстициальном поражении [67]. Показано также, что лечение ритуксимабом в течение 2-х лет (по 2 г через 6 мес.), приводит к постепенно нарастающему положительному эффекту на проявления фиброза кожи и функцию легких (включая достоверное нарастание диффузионной способности). Лечение проводили тяжелым больным с высокой степенью риска развития и прогрессирования тяжелых органических поражений, но



все больные оставались стабильными (без ухудшения и появления новых висцеритов), что предполагает стабилизирующий (болезнь-модифицирующий) эффект терапии ритуксимабом на склеродермический процесс [68].

Применение **Иматиниба** (оказывающего подавляющее действие на избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса, опосредованного трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  и рецептором тромбоцитарного фактора роста) при диффузной форме ССД привело к уменьшению кожного синдрома и улучшению легочной функции [69].

**Трансплантация гематопозитических стволовых клеток** изучалась в течение более 11 лет в рамках качественного РКИ. Предварительные результаты показали, что эффективность этой терапии превосходит лечение циклофосфаном, однако летальность, связанная с лечением, составила 10%, что ставит вопрос об ужесточении показаний к этому методу лечения и оптимизации протокола [70]. **(Уровень доказательности А)**

**Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток** вызывала улучшение у больных ССД и в настоящее время рассматривается как перспективный метод лечения тяжелых диффузных форм болезни с плохим прогнозом [71].

## Литература к разделу «Лечение ССД»

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010, 523-558

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, 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 6 8(5):620-8.

2. Bakst R, Merola JE, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:633–653.
3. Herrick A. Raynaud's phenomenon (secondary). *Clin Evid (Online)* 2008 Sep 26;2008. pii: 1125.
4. Grigg MH, Wolfe JH. ABC of vascular diseases. Raynaud's syndrome and similar conditions. *BMJ* 1991; 303(6807):913-6.
5. Schioppa E, Impens AJ, Phillips K. Digital Ischemia in Scleroderma Spectrum of Diseases. *Int J Rheumatol* 2010;2010. pii: 923743.
6. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005;44:145–150.
7. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11;7:CD006687.
8. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; issue 2, Art. No.: CD000953. DOI: 10.1002/14651858. CD000953.
9. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206.
10. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkotter C, Riemerkasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol*. 2008;35:1830–1837.

11. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(4):253-6.
12. Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, Manfredi A, et al. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(2):333-6.
13. H elou J, Moutran R, Maatouk I, Haddad F. Raynaud's phenomenon and vitamin D. *Rheumatol Int* 2012; 12:
14. Korn JH, Mayes M, Cerinic MM, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3985–3993.
15. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, Di Pietra N, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(4):1185-94.
16. Matucci- Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, 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(1):32-8.
17. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):775-82.
18. Pope J, Harding S, Khimdas S, Bonner A, et al. Agreement with guidelines from a large database for management of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *J Rheumatol* 2012; 39(3):524-31.
19. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.* 2006;166:231–233.
20. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980–2985.

21. Shenoy P, Agarwal V, Kumar S, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9 Suppl):S402.
22. de Souza RB, Macedo AR, Kuruma KA, Macedo PA, Borges CT. Pentoxifylline in association with vitamin E reduces cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1207–1212.
23. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Galluccio F, Tai G, et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(3 Suppl 54):44-50.
24. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(2):205–212.
25. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995, 22:1281-1285.
26. Jimenez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1991;18(10):1496-1503.
27. Sattar MA, Guindi RT, Sugathan TN. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal. *Clin Rheumatol* 1990; 9(4):517-522.
28. Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):1063-8.
29. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М, Медицина. 1993.
30. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. 1999. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42:1194–1203.

31. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1351–1358.
32. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):364–372.
33. Low AH, Lee P. Indirect evidence for the efficacy of methotrexate in diffuse systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2286.
34. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):1104-7.
35. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(12):1595-9.
36. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39(6):1241-7
37. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.G. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-2666
38. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A Multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 12(54): 3962-70
39. [White B.](#), [Moore W.C.](#), [Wigley F.M.](#) et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. [Ann Intern Med.](#) 2000; 132(12):947-54
40. Nannini C, West CP, Ervin PJ, Matesson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease:

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research and Therapy* 2008, 10 № 5

41. Tzelepis GE, Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Vlachoyiannopoulos PG. Determinants of pulmonary function improvement in patients with scleroderma and interstitial lung disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007 Sep-Oct; 25(5):734-9
42. Galgunery M., Apras S, Ozbalkan Z., Ertenli I. et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2003 Oct; 22(4-5):289-94
43. [Nadashkevich O](#), [Davis P](#), [Fritzler M](#), [Kovalenko W](#). A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. [Clin Rheumatol.](#) 2006 Mar;25(2):205-12.
44. [Calguneri M](#), [Apras S](#), [Ozbalkan Z](#), [Ertenli I](#), [Kiraz S](#), [Ozturk MA](#), [Celik I](#). The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. [Clin Rheumatol.](#) 2003 Oct;22(4-5):289-94
45. [Pérez Campos D](#), [Estévez Del Toro M](#), [Peña Casanovas A](#), et al. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Rheumatol. Clin.* 2012 Mar-Apr, 8(2): 58-62
46. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1613-9
47. [Tzouvelekis A](#), [Galanopoulos N](#), [Bouros E](#), et al. [Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis.](#) [Pulm Med.](#) 2012; 2012:143637
48. Nihtyanova S.I., Brough G.M., Black C.M., Denton C.P. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheum.*, 2007, 46, 442–445
49. Liossis S.N.C., Bounas A., Andonopoulos A.P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheum.*, 2006, 45, 1005–1008

50. [Dheda K](#), [Lalloo UG](#), [Cassim B](#), et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. [Clin Rheumatol](#). 2004 Aug;23(4):306-9.
51. [Morton SJ](#), [Powell RJ](#). Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2000 Aug;39(8):865-9
52. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. [Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients](#). [Arthritis Rheum](#). 1993 Jan;36(1):75-83
53. [Filaci G](#), [Cutolo M](#), [Basso M](#), et al. [Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A](#). [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2001 Dec;40(12):1431-2
54. Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC); Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails-a **consensus of systemic sclerosis experts**. [Semin Arthritis Rheum](#). 2012 Aug;42(1):42-55
55. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. [Ann Rheum Dis](#) 2007, 66, 940-4
56. Steen VD, Syzd A, Jonson JP e.a. Kidney Disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma [J Rheumatol](#) 2005, 32,649-55
57. Shinohara M, Washida N, Tanaka A, Ueda S, Kuwahara T, Kojima H ACE inhibitor-induced acute renal failure in a patient with progressive systemic sclerosis: ischemic nephropathy mimicking PSS renal crisis. [Intern Med](#). 2007;46(18):1605-7.
58. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. [Rheumatol Int](#). 2012 Mar;32(3):645-53)
59. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. [Arthritis Rheum](#). 1998 Sep;41(9):1613-9

60. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009;48, iii32-iii35
61. Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S; Canadian Scleroderma Research Group, Steele R. J Longitudinal Study of Renal Function in Systemic Sclerosis. *Rheumatol*. 2012 Aug 1. [Epub ahead of print
62. Baron M, Bernier P, Côté LF. и соавт. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Mar-Apr;28(2 Suppl 58):S42-6
63. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR.. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2011 Feb;38(2):289-96.
64. [Smith VP](#), [Van Praet JT](#), [Vandooren BR](#) et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. [Ann Rheum Dis](#). 2010, 69, 193-197
65. Bosello S, M. De Santis, G. Lama, e.a. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R54
66. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* (2010) 49:271–80
67. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, et al Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis/ *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30 (Suppl 71), S17-S22
68. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, e.a. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1003-9.
69. van Laar JM, Farge F, Sont JK e.a. The ASTIS trial: autologous stem cell transplantation versus IV pulse cyclophosphamide in poor prognosis systemic sclerosis, first results. *Ann Rheum. Dis* 2012, 71 (Suppl.3):151



70. Keyszer G, Christopeit M, Fick S, e.a. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogenic related donors: report of five cases. *Arth&Rheum* 2011; v.63, pp2540-2542