

ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Н.Р. РАИМКУЛОВА, Б.Б. НИГМАНОВ, Д.С. БАРАТОВА

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ ЮГУРИКНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ТАНЛАШ МУАММОЛАРИ

Н.Р. РАИМКУЛОВА, Б.Б. НИГМАНОВ, Д.С. БАРАТОВА

Тошкент педиатрия медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

PROBLEMS SELECTION OF MODERN DRUGS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N.R. RAIMKULOVA, B.B. NIGMONOV, D.S. BARATOVA

Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Системная красная волчанка (СКВ), системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуно-воспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

Распространенность СКВ составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет, женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Летальность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. Ранняя смертность наиболее часто связана с активностью заболевания и присоединением вторичной инфекции, по мере увеличения продолжительности жизни на одно из первых мест (примерно у трети пациентов) в качестве причины смерти выходит сердечно-сосудистая патология.

В настоящее время совершенствование методов диагностики и применение широкого арсенала иммуносупрессивных препаратов позволили изменить ситуацию: к концу XX в. выживаемость больных существенно возросла и достигла 90% через 5 лет и 80% через 10 лет после установления диагноза.

Интеркуррентные инфекции встречаются при СКВ в 5 раз чаще, чем в популяции, и служат причиной 30-50% всех летальных исходов [2]. По данным Б.С. Белова и соавт., в 2002-2005 гг. вторичные инфекции регистрировались у 19,7% стационарного контингента больных СКВ. В многочисленных исследованиях было установлено, что частота возникновения инфекционных осложнений не зависит от давности заболевания, а в большей степени определяется активностью процесса и проводимой терапией. Как правило, основными возбудителями являются бактерии (до 90% всех случаев), однако возможно инфицирование вирусами, грибами и протозойными агентами [3].

В последние годы особую значимость стал приобретать туберкулез, частота распространения которого при тщательном обследовании оказалась

выше, чем ожидалось: от 2,5 до 14% в эндемичных по туберкулезу странах. Современные цели лечения многогранны и заключаются в достижении клинико-лабораторной ремиссии заболевания, предотвращении поражения жизненно важных органов (в первую очередь почек и центральной нервной системы), своевременном выявлении и контроле сопутствующей патологии, профилактике осложнений лекарственной терапии и улучшении качества жизни [4].

В клинической практике курация больных СКВ представляет собой сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами разных специальностей. Основные проблемы связаны с определением степени поражения того или иного органа, что, в свою очередь, влияет на выбор терапии и исход СКВ [5]. В связи с этим, Европейская антиревматическая лига (EULAR) предложила разработать рекомендации по ведению пациентов с СКВ в реальной клинической практике, основанные на принципах доказательной медицины, которые опубликованы в июле 2010 г. в журнале «Annals of the Rheumatic Diseases».

В 2007 г. рабочей группой EULAR сформулированы основные рекомендации по лучшему использованию глюкокортикостероидов (ГКС) при ревматических заболеваниях: соответствие доз и длительности терапии активности заболевания, регулярная оценка адекватности дозировок, назначение ГКС короткого действия (преднизолон и метипреднизолон) с учетом циркадных ритмов выработки эндогенных гормонов (т.е. в первую половину дня), контроль и профилактика сопутствующей патологии, информированность пациента о возможности развития нежелательных явлений. Также указывалось на необходимость назначения гастро- и цитопротекторов, особенно при сочетанном назначении ГКС и нестероидных противовоспалительных препаратов. Приведены убедительные доказательства, что ГКС-терапия во время беременности не оказывает дополнительного влияния на мать и плод [7].

Длительный эмпирический опыт ревматологов свидетельствует, что ГКС следует давать боль-

ным СКВ в течение многих лет, в основном пожизненно, постепенно переходя с высоких доз в фазу высокой активности до поддерживающих при стабильном состоянии, сохраняя минимальные дозы даже в период стойкой клинической ремиссии. Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГКС (преднизолон <10 мг/сут.), с умеренной активностью - средние дозы (20-40 мг/сут.). При наличии тяжелой органной патологии - диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите, гематологических нарушениях (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном поражении кожи - необходимы более высокие дозы ГКС более 40 мг/сут. Длительность иницирующей ГКС-терапии в зависимости от активности и достижения клинического эффекта колеблется от 4 до 12 нед. Снижение дозы следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем.

Таким образом, снижение дозы проводится постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5-10 мг/сут.) следует принимать длительно [2,6].

Использование сверхвысоких доз ГКС внутривенно «пульс-терапия» оказалось весьма эффективным при развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ. Выделена определенная категория больных с прогностически неблагоприятными факторами (молодой возраст, быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (ВН), высокая иммунологическая активность), у которых данный метод лечения должен использоваться в дебюте заболевания или незамедлительно при обострении. Наряду с быстрым достижением эффекта при использовании сверхвысоких доз ГК отмечено дополнительное положительное свойство «пульс-терапии», а именно стероид-сберегающее действие, позволяющее впоследствии для подавления активности назначать меньшие дозы пероральных ГКС [6, 8].

Неэффективность монотерапии ГК и частые серьезные побочные эффекты терапии высокими

дозами (табл. 1) легли в основу назначения иммунодепрессантов в качестве препаратов второго ряда.

В связи с этим, уже в конце 1960-х годов выработана стратегия комплексного лечения заболевания с одновременным назначением цитостатических иммунодепрессантов, аминохинолиновых производных и других лекарственных препаратов.

Чаще всего при СКВ применяют циклофосфамид (ЦФ) и азатиоприн (АЗА); в ряде случаев при наличии показаний используются хлорбутин (ХЛ), циклоспорин А, микофенолатамофетила (ММФ) и лефлуномид. Показаниями к назначению цитостатических иммунодепрессантов считаются: активный волчаночный нефрит и генерализованный васкулит; высокая активность болезни и резистентность к ГКС; развитие побочных реакций ГКС уже на первых этапах лечения; необходимость уменьшения поддерживающей дозы преднизолона. Введение в лечебные схемы цитостатиков позволяет подавить активность болезни на фоне более низких доз ГКС, увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов. Регулярное наблюдение и индивидуальный подбор дозы препарата при тщательном мониторинге способствует значительному снижению риска развития осложнений.

Циклофосфамид (ЦФ) - препарат выбора при волчаночном нефрите (ВН) и тяжелом поражении ЦНС. Назначение ЦФ часто позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГКС (такие как тромбоцитопения, нейро-люпус, легочные геморрагии, системный васкулит и др.). Препарат назначается ежемесячно по 0,5-1 г/м² внутривенно капельно в течение 6 мес., затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метил преднизолоном и приемом ГКС внутрь [9,10].

Таблица 1.

Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии

<i>Очень частые</i>	<i>Частые</i>	<i>Редкие</i>
-Отрицательные кальцевый баланс, ведущий к остеопорозу -Усиление аппетита, тучность -Склонность к инфекциям -Подавление оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник -Задержка роста у детей	- Миопатия - Асептические некрозы - Артериальная гипертензия - Задержка натрия и жидкости - Гиперлипидемия - Психические расстройства (психоз, эйфория, депрессия) - Инсулинорезистентность, сахарный диабет - Задняя субкапсулярная катаракта - Истончение и ломкость кожи, стрии, пурпура	- Миопатия - Асептические некрозы - Артериальная гипертензия - Задержка натрия и жидкости - Гиперлипидемия - Психические расстройства (психоз, эйфория, депрессия) - Инсулинорезистентность, сахарный диабет - Задняя субкапсулярная катаракта - Истончение и ломкость кожи, стрии, пурпура

Рекомендации EULAR по лечению больных СКВ

<i>СКВ без повреждения жизненно важных органов</i>	<i>Аминохинолиновые производные (А)</i>
	НПВП (D)
	Глюкокортикоиды (А)
	Азатиоприн (В)
	Микофенолатамофетил (D)
	Метотрексат (А)
<i>Поражение ЦНС'</i>	ГКС+ЦФ (А)
<i>Поражение почек</i>	ГКС+иммуносупрессанты (А)
	ММФ и ЦФ обладает одинаковой эффективностью (А)
<i>Терапия во время беременности</i>	Преднизолон (D)
	Азатиоприн (D)
	Аминохинолиновые производные (А)
	Низкие дозы АСК (D)
<i>Антифосфолипидный синдром</i>	Первичная профилактика тромбозов-АСК (D)
	Вторичная профилактика тромбозов
	Оральные антикоагулянты (небеременные) (А)
	НМГ и АКС (беременные) (А)
<i>Сопутствующая терапия</i>	Солнцезащитные кремы
	Отказ от курения, контроль веса, физические упражнения (D)
	Препараты кальция/вит. Д (А)
	Бисфосфонаты(А)
	Статины (D)
	Безопасность ОК, ГЗТ (А)
<i>Конечная стадия ХПБ</i>	Диализ безопасен (В)
	Трансплантация безопасна

Примечание: АСК - ацетилсалициловая кислота, НМГ – низкомолекулярный гепарин. ХПБ- хроническая почечная болезнь

Азатиоприн (АЗА) используют для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии ВН, при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2-3 мг на 1 кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6-9 мес. [11].

Циклоспорин (< 5 мг на 1 кг массы тела в сутки) - препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом и тромбоцитопенией.

Попытки уменьшить токсичность схем лекарственной терапии при сохранении их эффективности предпринимаются за счет использования селективных иммунодепрессантов, и в первую очередь микофенолатамофетила (ММФ).

В конце XX в. стали появляться первые сообщения о применении ММФ у больных СКВ, главным образом при рефрактерности к традиционным методам лечения. К настоящему времени результаты РКИ (более 1500 больных) продемонстри-

ровали одинаковую (а по ряду показателей и более высокую) эффективность ММФ в терапевтической дозе 2-3 г/сут. по сравнению с ЦФ у больных ВН (в качестве индукционной и поддерживающей терапии) при лучшей переносимости [12].

Отмечено положительное влияние препарата на экстраренальные проявления СКВ: анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Есть данные об эффективности ММФ при неконтролируемой активности заболевания, а также при резистентности к предшествующей иммуносупрессивной терапии. Приемлемый спектр побочных явлений, положительное влияние на качество жизни, другие преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного действия и неблагоприятного влияния на гонады, антиатерогенное действие и др.) позволяют рассматривать ММФ как один из наиболее перспективных препаратов в лечении больных СКВ [13].

Особое место в лечении больных СКВ занимают аминохинолиновые производные (АП). Хлорохин фосфата и гидроксихлорохин сульфата (Плаквенил) в течение многих лет с успехом при-

менялись при СКВ, главным образом при невысокой и умеренной активности болезни (табл. 2).

Проблемами иммуносупрессивной терапии больных СКВ продолжают оставаться наиболее актуальными (Табл. 3).

Таблица 3.

Частота основных побочных эффектов цитостатиков

Побочные эффекты	азатиоприн	циклофосфамид	хлорбутин	микофенолатамофетил
Лейкопения	++	++	++	++
Тромбоцитопения	++	+	++	++
Инфекционные осложнения	+	++	++	+
Желудочно - кишечная токсичность	++	++	+	++
Гепатотоксичность	+	0	0	++
Язве Язвенный стоматит	0	0	0	++
Выпадение волос(алопеция)	0	++	++	++
Тератогенность	0	+	+	++
Легочный фиброз, пневмонит	±	±	±	±

Примечание: « 0 »- считаются отсутствующими; « ± » - могут встречаться, но редко: «+»- встречаются менее чем у 5 % больных; «+ +» - встречаются более чем у 5 % больных.

Детальное изучение механизмов действия препаратов, выявившее противовоспалительный, антиагрегантный, гиполипидемический, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный, гипогликемический и анальгетический эффекты, позволило по новому взглянуть на возможности использования аминохинолиновых производных при СКВ.

Доказано, что прием АП достоверно снижает частоту обострений СКВ, как умеренных, так и тяжелых, и позволяет снизить дозу ГКС. Хорошо известна антитромботическая роль АП: многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили эффективность профилактического назначения данных препаратов у больных с антифосфолипидным синдромом. Получены данные о протективном действии АП в отношении поражения жизненно важных органов: применение гидроксихлорохина (Плаквенила) снижало риск возникновения почечной патологии на 70% и поддерживало ремиссию волчаночного нефрита. Выявлено, что раннее назначение АП сопровождается снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов. Многоцентровое исследование LUMINA продемонстрировало статистически достоверные различия в частоте и структуре летальности в зависимости от приема АП: при использовании препарата отмечено меньшее количество смертей, в том числе не зарегистрировано неблагоприятных исходов вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Высказано предположение

о протективном действии АП в отношении развития неоплазм у больных СКВ. Имеются сведения о снижении уровня холестерина, положительном действии на костный метаболизм, снижении риска развития сахарного диабета 2 типа. В рандомизированных клинических исследованиях подтверждена эффективность и безопасность АП в период гестации и при грудном вскармливании. Крайне важны для больных СКВ, склонных вследствие самого заболевания и проводимой иммуносупрессивной терапии к развитию инфекций, антимикробные свойства АП. Недавно была показана ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений.

Отличительной особенностью АП является низкая частота побочных реакций, требующих прекращения лечения, при этом токсичность гидроксихлорохина (Плаквенила) в два раза ниже по сравнению с хлорохином.

Таким образом, современная стратегия использования АП у больных СКВ предполагает необходимость включения препаратов в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Совершенствование знания иммунопатогенеза СКВ повлекло за собой разработку и внедрение принципиально нового направления - применение генно-инженерных биологических препаратов.

Хорошо известно, что фундаментальное значение при аутоиммунных заболеваниях, и в первую очередь при СКВ, имеют В-клетки, ответственные

за синтез аутоантител и презентирование аутоантигенов Т-клеткам [14]. Большие надежды у больных СКВ, безусловно, связаны с ритуксимабом, который представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов - CD20 [15]. Действие ритуксимаба направлено на подавление активности В - клеток за счет антитело-зависимой клеточной и комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В-лимфоцитов. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки-предшественники, незрелые, зрелые и наивные В - лимфоциты, за исключением плазматических клеток, на мембранах которых CD20 не экспрессируется.

К настоящему времени накоплен опыт применения ритуксимаба более чем 400 больных СКВ. Показанием к назначению препарата в подавляющем большинстве случаев явилось тяжелое течение заболевания (у половины - пролиферативный волчаночный нефрит), рефрактерное к стандартным методам лечения. Основная часть больных получали монотерапию ритуксимабом (4 инфузии в неделю из расчета 375 мг/м²), и 30% - сочетание препарата с ЦФ. В целом, лечение ритуксимабом приводило к достоверному снижению активности заболевания более чем у 80%. Клинический эффект ритуксимаба сопровождался положительной динамикой морфологических изменений в клубочках, по данным повторных биопсий. Наряду с подавлением активности волчаночного нефрита, отмечалось действие ритуксимаба на экстраренальные проявления СКВ (кожный синдром, поражение ЦНС, артрит).

Особый интерес вызывают данные о быстром развитии улучшения у больных с тяжелым поражением ЦНС (потеря сознания, судороги, атаксия, дезориентация), цитопеническими кризами, катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о перспективах применения ритуксимаба у больных с прогностически неблагоприятными вариантами течения СКВ и при развитии критических состояний, непосредственно угрожающих жизни больных. Есть свидетельства высокой эффективности повторных курсов терапии ритуксимабом в случае развития обострения.

Долго оспаривался факт безопасности оральных контрацептивов и эстроген-заместительной терапии у больных СКВ.

К настоящему времени не получено убедительных данных о негативном влиянии гормональных препаратов на течение основного заболевания. Эффективность селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, продемонстрированная на экспериментальных моделях СКВ, позволила по-новому взглянуть на перспективы их использования у людей. Однако нельзя забывать, что такая терапия должна проводиться с осторожностью ввиду потен-

циального риска развития обострения СКВ и тромботических осложнений, особенно у больных со вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС).

Наличие у больных СКВ вторичного АФС также вносит свои коррективы в схемы лечения. Основной задачей у данной категории больных является профилактика повторных тромбозов, в связи с чем широко используются антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты. Большие надежды возлагаются на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии с использованием аргиналов, гиуидинов, антикоагулянтных пептидов и антиромбоцитарных агентов.

Важным направлением фармакотерапии является профилактика и лечение сопутствующей патологии (раннего атеросклероза, остеопороза, инфекционных заболеваний и др.), которая оказывает не менее негативное влияние на жизненный прогноз, чем само заболевание СКВ. Это определяет необходимость широкого внедрения современных гипотензивных, гиполипидемических, антисклеротических и антимикробных препаратов. Поскольку некоторые из них, например статины и бисфосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, их применение потенциально может повысить эффективность лечения.

Не теряет своей актуальности диетический режим, так как имеются данные о влиянии определенных веществ на механизм развития воспаления. Пониженное содержание в пище линолевой кислоты ведет к снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов, что оказывает противовоспалительное действие. Повышение содержания в пище ненасыщенных жирных кислот сопровождается снижением интенсивности процессов воспаления и фиброобразования. Синергизм диеты и лекарственной терапии может оказаться крайне полезным у больных СКВ.

По соотношению эффективности и безопасности лекарственные схемы не всегда удовлетворяют клиницистов. Кроме того, у многих больных даже раннее назначение адекватных доз ГКС и цитотоксических препаратов не позволяет избежать необратимого поражения внутренних органов и нередко ассоциируется с развитием тяжелых, потенциально смертельных побочных реакций. Больные СКВ нуждаются в адекватном контроле не только основного заболевания, но и в коррекции сопутствующей патологии. Нередко возникают показания к назначению десятка и более лекарственных препаратов, особенности взаимодействия которых также следует учитывать.

Суммируя выше сказанное, необходимо отметить, что все больные с момента установления диагноза СКВ нуждаются в назначении ГКС, и при наличии показаний к терапии добавляются цитоток-

сические препараты, проводится пульс-терапия или другие интенсивные методы лечения, в том числе использование генно-инженерных биологических препаратов.

Прогностически неблагоприятные варианты СКВ с поражением жизненно важных органов требуют незамедлительного решения об интенсификации лечения и об использовании агрессивных методов.

Всем больным СКВ с дебюта заболевания целесообразно назначение симптоматических препаратов по терапевтическим показаниям для коррекции и профилактики осложнений заболевания и проводимой терапии.

Основной целью лечения больных СКВ является увеличение продолжительности и качества жизни больных, которое определяет необходимость изучения новых подходов к фармакотерапии за счет внедрения новых схем и новых препаратов.

Литература:

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 429-81.
2. Urowitz M.B., Gladman D.D., Tom B.D. et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 2008. Vol. 35. p. 2152-2158.
3. Белов Б.С., Насонов Е.Л. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальность и перспективы // *РМЖ*. 2011. №25. С. 1511-1517.
4. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2010.
5. Yazdany J, Bruce I.N. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus // *Lupus*, 2007, 16, 387-393.
6. Parker B.J., Bruce I.N. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus // *Lupus*, 2007, 16, 387-393.
7. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis*. 2007; 66, 1560-1566.
8. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизалона. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Насоновой. Киев, 2006, 1-28.
9. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF Meta. Treatment for lupus nephritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. www.cochrane.org/review/0n/ab002922. Html от 31.08.2010.
10. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence // *Lupus*, 2007, 16, 212-216.
11. Contreras G., Tozman E., Nahar N., Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolatemofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide // *Lupus*, 2005, 14, 33-38.
12. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al. Mycophenolatemofetil versus Cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 1103-1112.
13. Tse K.C., Tang C.S.O., Lio W.I. et al. Quality of life comparison between corticosteroid-and-mycophenolatemofetil and corticosteroid-and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis // *Lupus*, 2006, 15, 371-379.
14. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) // *РМЖ*, 2006, 14(25), 1178-1182.
15. Vasoo S., Hughes G.R.V. Therapy, targets and therapy in systemic lupus erythematosus // *Lupus*, 2005, 14, 181-188.