

Комплексная терапия сосудистых нарушений у больных системной склеродермией

М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, А.В. Волков

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Системная склеродермия (ССД) — заболевание, при котором сосудистые нарушения лежат в основе патогенеза и представлены разнообразными клиническими проявлениями. Синдром Рейно и образование дигитальных язв — наиболее частый симптом заболевания, влияющий на качество жизни пациентов и требующий постоянной лекарственной терапии. В статье обсуждаются недавно опубликованные европейские рекомендации по лечению этого проявления ССД. Выполнение предложенных рекомендаций в полном объеме, к сожалению, в настоящее время невозможно из-за недоступности некоторых препаратов. Авторами приводится собственный клинический опыт терапии сосудистых проявлений ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, сосудистые нарушения, синдром Рейно.

Контакты: Александр Витальевич Волков sandyvlk@yahoo.com

COMPLEX THERAPY FOR VASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH SCLERODERMA SYSTEMATICA

M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, A.V. Volkov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Scleroderma systematica (SDS) is a disease in which vascular diseases underlie the pathogenesis and presented by diverse clinical manifestations. Raynaud's syndrome and digital ulceration are the most common symptom of the diseases, which influences the quality of life in patients and requires continuous drug therapy. The paper discusses the recent European guidelines for the management of this manifestation of SDS. The proposed recommendations cannot unfortunately be realized in full measure now due to the unavailability of some drugs. The authors give their clinical experience with therapy for the vascular manifestations of SDS.

Key words: scleroderma systematica, vascular disorders, Raynaud's syndrome.

Системная склеродермия (ССД) относится к группе системных болезней соединительной ткани и характеризуется прогрессирующим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и генерализованным поражением сосудов, которое занимает ключевые позиции в патогенезе и клинической картине ССД и имеет прогностическое значение [1].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как центральное звено патогенеза синдрома Рейно и других сосудистых нарушений. При ССД микроциркуляторное русло является мишенью иммуновоспалительного повреждения, приводящего к нарушению сосудистого тонуса, сосудистой архитектоники и кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением фенотипа эндотелиальных клеток в сторону провоспалительной и проконстрикторной составляющей их метаболизма. Синдром Рейно, облигатный клинический признак ССД, является результатом этого патогенетического механизма. Эндотелиальная гипотеза подразумевает снижение продукции вазодилатирующих медиаторов (простаглицлин, оксид азота — NO) и увеличение синтеза вазоконстрикторных агентов (эндотелин) в патогенезе синдрома Рейно. Повышение уровня эндотелина у больных ССД выявлено многими исследователями, однако снижение concentra-

ции нитратов (являющихся метаболитами NO) обнаруживается нечасто. Наряду с дефицитом у отдельных пациентов выявлялись его избыточные концентрации, что сопоставимо с физиологическими эффектами NO — как позитивными (вазодилатирующими), так и негативными (тканеповреждающими) [2–4].

Основным клиническим эквивалентом нарушения микроциркуляции при ССД является синдром Рейно, характеризующийся вазоспастическими кризами, сопровождающимися изменением окраски (побелением, покраснением, цианозом) и онемением пальцев кистей, реже — стоп, которые возникают спонтанно или при воздействии холода и волнения.

Около половины пациентов с ССД за все время болезни хотя бы однократно страдают от нарушений трофики, а у 17% они присутствуют постоянно — от небольших изъязвлений до тяжелых некрозов и гангрены пальцев [5]. Ишемизация тканей также лежит в основе развития остеолита, преимущественно ногтевых фаланг.

Очевидна принципиальная важность сосудистой терапии, которая занимает одно из основных мест в комплексном лечении заболевания. В настоящее время для лечения сосудистых нарушений при ССД используется широкий спектр вазоактивных препаратов. Среди них вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы, включающие общепри-

нятые в кардиологии группы Са-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II. Однако несмотря на достаточное разнообразие лекарственных средств, склеродермическая ангиопатия и ее тяжелые осложнения, такие как ишемические некрозы, а иногда и гангрена, далеко не всегда поддаются лечению. Даже терапия синдрома Рейно, особенно генерализованного, с учетом его сложного патогенеза и прогрессирующего характера остается трудной задачей практической медицины.

С учетом детального анализа данных многолетних рандомизированных контролируемых исследований экспертами EULAR (European League against Rheumatism) и EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research), в том числе и при участии НИИ ревматологии, были предложены рекомендации по лечению ССД, включая терапию дигитальной васкулопатии при склеродермии (синдром Рейно, дигитальные язвы).

Метаанализ эффективности антагонистов кальция дигидропиридинового типа и простаноидов показал, что применение нифедипина перорально и илопроста инфузионно уменьшает частоту и выраженность атак синдрома Рейно [6, 7].

Антагонисты входа кальция, главным образом нифедипин, являются препаратами 1-й линии для терапии сосудистых нарушений при ССД, а простаноиды, предпочтительнее илопрост, — для лечения тяжелого генерализованного синдрома Рейно с ишемическими нарушениями. Нифедипин назначают в зависимости от его переносимости и выраженности синдрома Рейно в дозе 30–60 мг/сут длительно. Доказано, что длительное использование дигидропиридиновых Са-блокаторов существенно снижает риск возникновения ишемических нарушений дистальных отделов конечностей [8, 9]. При недостаточном эффекте эксперты рекомендуют присоединять к терапии инфузионные простаноиды. Илопрост, вводимый внутривенно (0,5–3 нг/кг/мин в течение 3–5 дней каждые 6–8 нед), продемонстрировал значительную эффективность и преимущество по сравнению с его пероральным приемом. При сочетанном использовании нифедипина и илопроста нежелательные сосудистые явления могут усиливаться, что требует пристального наблюдения за пациентами и контроля терапии.

Илопрост является синтетическим аналогом простаглицлина, вызывает подавление агрегации и активации тромбоцитов, дилатацию артериол и венул, повышает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин и гистамин, в системе микроциркуляции. Он активизирует эндогенный фибринолиз, проявляет противовоспалительный эффект, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в ишемизированных тканях.

Проведенные рандомизированные контролируемые исследования показали, что инфузионные простаноиды, главным образом илопрост, эффективны для заживления дигитальных язв у пациентов с ССД [10, 11]. Следовательно, илопрост и другие доступные простаноиды должны назначаться пациентам с активными дигитальными язвами.

При недостаточном эффекте антагонистов Са и особенно простаноидной терапии при наличии множественных дигитальных язв при диффузной форме ССД эксперты EULAR рекомендуют назначение бозентана. Бозентан относится к группе антагонистов эндотелиновых рецепторов,

в основе его эффективности — воздействие на дисфункцию эндотелия, уменьшение вазоконстрикции, а также влияние на процесс ремоделирования сосудов. Бозентан — неселективный антагонист рецепторов эндотелина, назначается внутрь в дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед, далее по 125 мг 2 раза в день на протяжении 12 нед [12, 13].

Однако несмотря на имеющиеся рекомендации, остаются сложности для широкого использования всех 3 групп препаратов в комплексной терапии склеродермической васкулопатии (илопрост не зарегистрирован в нашей стране, бозентан не доступен для большинства пациентов из-за высокой стоимости). В связи с этим продолжаются поиски доступных лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию и способствующих заживлению дигитальных язв при ССД.

Так, в клинике НИИ ревматологии было проведено пилотное исследование переносимости и эффективности вазапранстана (простагландин Е₁, альпростадил) у больных с выраженными сосудистыми нарушениями при различных ревматических заболеваниях. Установлено, что включение вазапранстана в комплексное лечение больных ревматическими заболеваниями с сосудистыми, ишемическими и трофическими нарушениями (от дигитальных язв до начальной гангрены конечностей) дает положительный эффект у 80% больных. Основную группу пациентов составляли больные ССД и с прогрессирующим синдромом Рейно, а также отдельные пациенты с системными васкулитами, дерматомиозитом и болезнью Шегрена при наличии тяжелой периферической сосудистой патологии. Вазапранстан (алпростадил) вводился внутривенно капельно в дозе 20–40 мкг в 250 мл физиологического раствора в течение 2–3 ч через день или ежедневно. На курс использовалось 10–20 инфузий. Возможно также внутривенное введение препарата [14].

Кроме того, хорошо зарекомендовали себя и другие препараты. Как показали наши наблюдения, введение Актовегина в терапевтический комплекс при ССД значительно повышает эффективность лечения периферической сосудистой патологии и заболевания в целом.

Актовегин представляет собой депротеинизированный экстракт крови телят, вызывающий активацию энергетического метаболизма клеток независимо от органа. Механизм действия Актовегина основан на повышении захвата и утилизации глюкозы и кислорода. Эти два спаренных эффекта улучшают аэробную продукцию энергии в клетке за счет ускоренного обмена аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата. Клинически это проявляется положительным действием Актовегина при церебральной и периферической сосудистой недостаточности [15].

Актовегин эффективно влияет на процессы церебрального метаболизма, оказывает выраженное действие при периферических артериальных нарушениях. Показана клиническая эффективность препарата в условиях индуцированного стресса и гипоксии тканей при периферических артериальных расстройствах. Актовегин стимулирует периферический кровоток, улучшая периферическую трофику, тем самым способствует более быстрому заживлению дигитальных язв и предупреждает появление трофических нарушений. Учитывая эти свойства Актовегина, мы сочли целесообразным использовать его в качестве дополнительной терапии сосудистых нарушений при склеродермии.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Исследование включало 68 больных ССД, находящихся на лечении в клинике НИИ ревматологии. Возраст пациентов составлял от 17 до 74 (в среднем $45 \pm 14,4$) лет, длительность заболевания — от 6 мес до 35 (в среднем 7) лет, среди них было 54 женщины, 14 мужчин. У всех больных имелся синдром Рейно различной степени выраженности. У 2/3 пациентов выявлялись дигитальные трофические нарушения, в том числе дигитальные рубчики отмечались у 12 (18%) больных, язвочки — у 20 (29%) и некрозы — у 5 (7%).

Все пациенты получали адекватную комплексную терапию, направленную на различные проявления и звенья патогенеза ССД (глюкокортикоиды, цитостатики, антифибрзные и нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты Са, дезагреганты), включая в некоторых случаях физиотерапию и лечебную-физкультуру. Дополнительно пациентам был назначен Актотегин по 200 мг (5 мл) внутривенно капельно на 100,0 мл физиологического раствора.

У пациентов с дигитальными некрозами интенсивность болевого синдрома оценивалась по 4-балльной шкале вербальных оценок (ШВО): 0 — боль отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — нестерпимая боль, а также по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Переносимость Актотегина оценивалась как хорошая, если не возникало дискомфорта и нестабильности гемодинамики; удовлетворительная — если возникавшие нежелательные явления во время инфузии пациент без труда мог переносить или они регрессировали при замедлении скорости вливания. Непереносимость препарата (усиление головокружений, снижение АД непосредственно во время инфузии) зафиксирована у 3 пациентов, что потребовало отмены препарата. Еще в 1 случае препарат был отменен из-за развития после его введения возбуждения, тремора рук и последовавшего за этим нарушения сна.

В целом переносимость Актотегина была хорошей у большинства пациентов: серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Клинический эффект наблюдался после 3—5 инфузий, но более стойкое действие отмечалось после окончания курса терапии и выражалось в снижении частоты, продолжительности и интенсивности атак синдрома Рейно, уменьшении зябкости и онемения конечностей. Как указывалось выше, Актотегин использовался и у пациентов с язвенно-некротическими изменениями, сопровождавшимися выраженным болевым синдромом. На фоне инфузий препарата зафиксировано некоторое ослабление ишемических болей с



Рис. 1. Дигитальные язвы кистей (а) и некроз пальца стопы (б) до начала комплексной терапии



Рис. 2. Заживление дигитальных язв кистей (а) и некроза пальца стопы (б) на фоне 2-месячной комплексной терапии

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

3,4 до 2,8 балла по ШВО и с 90 до 65 мм по ВАШ. Тем не менее, полного заживления выраженных язвенных дефектов за 2 нед терапии Актовегином мы не наблюдали, хотя тенденция к заживлению имела место у 1/3 пациентов с дигитальными язвочками. Одновременно улучшились сон и общее состояние больных. Положительное действие Актовегина сохранялось в течение 4–6 мес, в это же время у большинства пациентов наступало полное заживление язв на фоне перорального приема блокаторов Са-каналов (рис. 1, 2). В связи с этим при сохраняющихся дигитальных некрозах мы рекомендуем проводить повторные курсы лечения 2 раза в год. Как показали наши наблюдения, повторные курсы терапии Актовегином закрепляют полученный эффект, оказывая, возможно, профилактическое действие на сосудистые проявления ССД.

Хотелось бы подчеркнуть, что терапия синдрома Рейно и трофических нарушений — длительный, многолетний

процесс, нередко включает в себя комплексное применение не только препаратов разных групп, но и других доступных методов лечения (гипербарическая оксигенация, рефлексо-, психо-, физиотерапия, дигитальная симпатэктомия). Появление дополнительных средств в арсенале врача для улучшения микроциркуляции, обратного развития или предотвращения трофических нарушений оптимизирует терапию, оказывает положительное действие на качество жизни пациентов.

С учетом полученных данных целесообразно проводить дальнейшие исследования Актовегина для уточнения эффективности более высоких его доз при синдроме Рейно и других локализациях сосудистой патологии при ССД и прочих ревматических заболеваниях. Актовегин может быть рекомендован как средство дополнительной терапии сосудистых нарушений при ССД и других ревматических заболеваниях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., 2008. с. 447–66.
2. Kahaleh B., Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum* 199;38(1):1–4.
3. Matucci Cerinic M., Kahaleh M.B. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2002;41(8):843–7.
4. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Эндотелиальная дисфункция при системной склеродермии: клинико-патогенетические корреляции. *Тер арх* 2008;80(10):68–72.
5. Nihtyanova S., Brough G., Black C. et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheumatic Diseases* 2008;67:120–3.
6. Kahan A., Weber S., Amor B. et al. Calcium entry blocking agents in digital vasospasm (Raynaud's phenomenon). *Eur Heart J* 1983;4:123–9.
7. Rademaker R.J., Rommer J.A., Wigley F. et al. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308:880–3.
8. Thomas M.R.H., Rademaker M., Grimes S.M. et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987;117:237–41.
9. Thompsom A.E., Shea B., Welch V. et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841–7.
10. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Int Med* 1994; 120:199–206.
11. Scorza R., Caronni M., Mascagni B. et al. Effect of longterm cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheum* 2001;19:503–8.
12. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M. et al. For the RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with Bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
13. Seibold J.R., Matucci Cerinic M., Denton C. et al. Bosentan reduced the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl II):90.
14. Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Эффективность вазапостана у пациентов с системной склеродермией. *Тер арх* 2000;72(10):60–4.
15. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. с. 18–24.