

УСПЕШНА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ НА ДИГИТАЛНА НЕКРОЗА ПРИ ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Засега няма рандомизирани проучвания, които да оценяват комбинираното лечение на дигитални улцерации при прогресивна системна склероза (ПСС). Представеният клиничен случай демонстрира успешно лечение на дигитална некроза при пациентка с ПСС с дифузно кожно засягане, с пълно възстановяване за период от 2 месеца при използване на комбинирана терапия (фелодипин, интравенозен илопрост, силденафил, антикоагулант, локално лечение). Лечението на тежката дигитална исхемия при ПСС е предизвикателство в ревматологията. Въпреки това пълно и бързо възстановяване, включително в случаите с дигитална некроза, с минимална загуба на тъкани, може да се постигне с редовно проследяване на пациентите, прилагане на комплексен подход с използване на комбинирана фармакологична терапия и локално лечение.

Ключови думи: прогресивна системна склероза, дигитални улцерации, комбинирана терапия

ВЪВЕДЕНИЕ

Прогресивната системна склероза (ПСС) е рядко ревматично заболяване, което се характеризира с уникална патогенеза сред системните заболявания на съединителната тъкан, която включва ангиопатия, фиброза и аутоимунни нарушения. Лечението е в зависимост от органното ангажиране, а терапевтичните възможности са се подобрили значително на базата на нарастващия опит и резултатите от рандомизирани клинични проучвания [1]. Феноменът на Рейно (ФР) е един от най-честите синдроми при ПСС, който се наблюдава при над 95% от пациентите и често с години предхожда другите прояви на заболяването [2]. Ендотелът участва в регулацията на съдовия тонус, коагулацията, фибринолизата, пролиферацията на гладкомускулните клетки, клетъчната адхезия и възпалението. Ендотелната увреда настъпва рано в хода на ПСС [3]. Прогресивната васкулопатия при ПСС е свързана с тежкото протичане на ФР и развитието на дигитални улцерации [4]. Дигитални улцерации се наблюдават при около половината от пациентите с ПСС [5]. Времето за заздравяването им зависи от тяхната тежест и от времето до започване на лечението, което обикновено закъснява [2]. Amanzi и сътр. (2010) съобщават за средно време на заздравяване

на исхемичните дигитални улцерации 76.2 дни (диапазон 7-810 дни) и 93.6 дни за дигиталните улцерации, асоциирани с калциноза (диапазон 30-388 дни) [6]. Основен рисков фактор за развитие на улцерации при ПСС е анамнеза за наличие на улцерация в миналото [2, 5]. Развитие на дигитални улцерации при ПСС се свързва със значителна болка, нарушена функция на ръцете, намалено качество на живот [7, 8]. Като усложнение в някои случаи може да се развие инфекция на подлежащата кост, което би могло да се диагностицира рано с ядрено-магнитен резонанс [5].

Патогенетичните механизми за развитие на дигитални улцерации при ПСС са различни, в т.ч. исхемични улцерации по върховете на пръстите на ръцете и стъпалата; механични, вследствие триене при лезиите по екстензорната повърхност на ставите на ръцете [2, 5]; дигитални точковидни цикатрикси, които представляват зони на хиперкератоза с малък размер; дигитални некрози [6]; улцерации, свързани с подлежаща калциноза [2, 5, 6]. Некрозата се развива поради пълна липса на кръвоснабдяване и засегнатата зона е с черен цвят [6].

Голямо проучване, базирано на данни на European League Against Rheumatism/EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) сред 3656 пациенти с ПСС, показва значително по-висока

честота на дигиталните улцерации при пациенти с ПСС с дифузно кожно засягане (42.7%) в сравнение със случаите с ограничено кожно ангажиране (32.9%, $p < 0.001$) [9]. Подобни са резултатите от 4-годишно проследяване, извършено от Amanzi и сътр. (2010) при 100 пациенти с ПСС (1614 дигитални лезии), които установяват дигитални улцерации при 60.9% от пациентите с дифузно кожно засягане и при 47% от тези с ограничена кожна форма на заболяването. Дигиталните точковидни цикатрикси и дигиталните улцерации, асоциирани с калциноза, са били по-чести при пациентите с ограничено кожно ангажиране. Дигиталната некроза е била рядка находка ($n = 7$), която е установена по-често при дифузната кожна форма на ПСС (0.9% спрямо 0.25% в случаите с ограничено кожно засягане) [6]. В собствено проучване (Lambova и сътр., 2013) при 60 болни с ПСС, също бе наблюдавана по-висока честота на дигитални улцерации при пациентите със склеродермия с дифузно кожно засягане спрямо случаите с ограничено кожно ангажиране [10].

Дигиталните улцерации при ПСС са по-чести на ръцете в сравнение със стъпалата. La Montagna и сътр. (2002) установяват дигитални улцерации на ръцете в 43% от случаите спрямо 8% честота на стъпалата ($p < 0.001$) [11]. Подобни са резултатите от собствено проучване (Lambova и сътр., 2013), в което честотата на дигиталните улцерации на ръцете бе 35% (21/60) спрямо 10% (6/60) на пръстите на стъпалата ($p < 0.05$) [10].

Препоръките на EULAR за лечение на ФР при ПСС включват като средство на първи избор приложението на дихидропиридинови калциеви антагонисти. Други подходи, одобрени от експертите, са прилагане на инхибитори на фосфодиестераза тип-5/phosphodiesterase type 5 (PDE-5) (силденафил, тадалафил и варденафил) и интравенозен илопрост след недостатъчен ефект от пероралната терапия. Флуоксетин също се предлага като възможност за лечение на ФР при ПСС. По отношение на лечението на дигитални улцерации при ПСС препоръките на EULAR (2017) включват използването на интравенозен илопрост и PDE-5 инхибитори за лечение и бозентан за намаляване на броя на новите дигитални улцерации, особено в случаи с множество улцерации [12].

Въпреки обогатяването на възможностите за лечение на ПСС през последните години, терапевтичното решение във всеки отделен случай е предизвикателство за ревматолозите, като са нужни персонализиран подход и експертно ста-

новище за постигане на успешен резултат. В допълнение, засега няма рандомизирани проучвания, които да оценяват комбинираното лечение на дигиталните улцерации при ПСС [2, 5].

Представяме клиничен случай на успешно лечение на дигитална некроза при ПСС с пълно възстановяване за период от 2 месеца, използвайки комбинирана терапия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Описваме клиничен случай на жена на 37 г., хоспитализирана в Отделението по ревматология, с дигитална некроза на 4-ти пръст на лявото стъпало с давност 2 месеца (фиг. 1А и Б). Пациентката е с дифузна кожна форма на ПСС от детска възраст с наличие на съдово, белодробно и ставно засягане. През годините са документирани рецидивиращи улцерации – исхемични и механични, около екстензорните повърхности на ставите на ръцете и лакътните стави. През последната година са установени и парамалеоларни улкуси около глезенните стави. В резултат на повтарящата се тежка исхемия на горните крайници пациентката е развила постепена загуба на меки тъкани и костна тъкан на дисталните фаланги на ръцете с акроостеолиза на всички пръсти. Периферният съдов синдром на долните крайници в хода на заболяването е по-леко изразен и не се наблюдава акроостеолиза на пръстите на стъпалата. Към момента на появата на дигиталната некроза пациентката е била на лечение с фелодипин 10 mg, аспирин 100 mg дневно, пентоксифилин 600 mg два пъти дневно, пантопразол 20 mg два пъти дневно. При постъпването в Клиниката се проведе инфузии с илопрост 20 μ g дневно в продължение на 5 дни. Дозата на фелодипин се увеличи до 10 mg два пъти дневно. Допълнително към терапевтичната схема се добави силденафил в доза 50 mg два пъти дневно и надропарин 0.6 ml дневно подкожно. Трамадол бе използван симптоматично за облекчаване на болката при нужда. Не се установиха локални и системни признаци на възпаление. Проведената рентгенография на стъпалото изключва костно засягане. CRP беше в референтни стойности. Поради тези причини не бе необходима антибиотична терапия. По време на целия период на лечение се прилагаша ежедневни локални антисептични превръзки с разтвор и унгвент на йод-повидон.

Комплексният терапевтичен подход, включващ вазодилататори, антикоагуланти, локално



Фиг. 1 А и Б. Дигитална некроза на 4-ти пръст на ляво стъпало

антисептично лечение, доведе до намаляване на болката и по-ниска честота на пристъпите на вазоспазм след 2 седмици. Пациентката бе дехоспитализирана и редовно проследявана амбулаторно веднъж седмично. По време на проследяването бяха мониторирани стойностите на CRP, за да се оцени развитието на възпаление. Два месеца след стартиране на лечението с прилагане на комбинация от вазодилататори и антикоагулант, т.е. 4 месеца след появата на дигиталната некроза, се регистрира автосеквестрация на некротизираната мека тъкан, падане на нокътя на пръста на стъпалото и пълно възстановяване с минимална загуба на тъкани (фиг. 2А и Б).

Обсъждане

Настоящите препоръки за употребата на калциев антагонисти при вторичен ФР при ПСС се основават главно на клинични проучвания с нифедипин [12]. Ефикасността на калциевите антагонисти за подобряване на честотата и тежестта на пристъпите на вазоспазм при ФР е потвър-

дена в рандомизирани клинични проучвания [13]. Интересен е фактът, че намаляването на дигиталните лезии (улцерации, фисури, паронихия) е наблюдавано при лечение както с нифедипин, така и с илопрост [14]. Фелодипин е нов калциев антагонист с висока степен на съдова селективност. Той инхибира контрактилната активност на гладката мускулатура на артериолите и понижава съдовото съпротивление без значителен ефект върху контрактилитета на миокарда [15]. Фелодипин се използва в дневни дози от 2.5, 5, 10 mg веднъж или два пъти дневно [16]. Съдовата селективност на калциевите антагонисти може да бъде оценена *in vitro* като съотношението между концентрацията на медикамента, която е необходима за релаксиране на гладката мускулатура на съдовете, към нужната за потискане на миокардната контракция. При *in vitro* проучване е установено, че съдовата селективност на верапамил е 1.5, а на дилтиазем е 7. Стойността за нифедипин е 14, а фелодипин е над 100 пъти по-мощен като вазодилататор, отколкото като от-



Фиг. 2 А и Б. Пълно възстановяване 2 месеца след лечението с прилагане на комбинация от вазодилататори и антикоагулант; 3 месеца след появата на дигиталната некроза

рицателен инотроп [17]. Според собствения опит фелодипин следва да бъде предпочитан калциев антагонист при вторичния ФР при ПСС [10].

Простациклинът е мощен вазодилатор, който притежава и антитромбоцитна активност. Интравенозният илопрост е широко използван синтетичен аналог на простациклина при тежка периферна исхемия. Прилага се в доза от 0,5 ng/kg/min в 6-часова интравенозна инфузия. Интересен е фактът, че индексът на телесна маса се счита за предсказващ фактор за изява на странични ефекти, тъй като пациентите с наднормено тегло имат 13-пъти по-висок риск от развитие на нежелани лекарствени реакции. Илопрост се свързва с рецепторите за простациклин и простагландин E2 с еднакъв афинитет. Въпреки краткия му полуживот се наблюдава по-дълъг клиничен ефект, който продължава седмици след курса на лечение [18].

Силденафил е селективен инхибитор на PDE-5, който катализира хидролизата на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). Увеличаването на нивата на сGMP е свързано с повишаване на нивото на ендогенния NO и предизвиква релаксация на гладката мускулатура и вазодилатация [18, 19]. След първоначалното му одобрение при еректилна дисфункция, са потвърдени ефектите му на вазодилатор на микро- и макроваскуларно ниво посредством сGMP-зависим механизъм. Понастоящем е одобрен за лечение на първична и вторична белодробна хипертония [20]. Силденафил е използван в различни дози за лечение на ФР и дигитални улцерации при ПСС [20, 21]. В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Fries и сътр. (2005) оценяват ефекта на силденафил 50 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици при 16 пациенти с резистентен на лечение вторичен ФР. Средната скорост на капилярния кръвен поток, измерена с лазерен доплер, се е увеличила с повече от 400% по време на лечението със силденафил. Наблюдавано е значително подобрене на симптомите на ФР, както и подобрене и пълно излекуване на дигиталните улцерации. Поносимостта към лечението е била добра. Приложението на други вазодилатори е преустановено преди включване в проучването, докато други медикаменти за лечение на ревматичното заболяване са били непроменени [20]. Nachulla и сътр. (2016) са провели рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 84 пациенти с ПСС за оценка на ефекта на силденафил 20 mg, приложен 3 пъти дневно за 12 седмици за лечение на исхемичните дигитални улцерации. Наблюдавана е неочаквано висока степен на излекуване (66%)

в плацебо-групата. Въпреки това в групата болни, лекувани със силденафил, е наблюдавано в значително по-голяма степен намаляване на броя на дигиталните улцерации на седмици 8 и 12 в сравнение с плацебо-групата. Интересен е фактът, че анализът на подгрупа пациенти, които са получавали комбинация от бозентан и силденафил, показва значително по-кратък период на излекуване в сравнение с пациенти, които са получавали бозентан и плацебо. Това води до предположението, че комбинацията от силденафил и бозентан може да има благоприятен ефект върху заздравяването на дигиталните улцерации при ПСС [21]. Herrick и сътр. (2011) са наблюдавали намаляване на честотата на пристъпите на ФР в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което включва 57 пациенти с ПСС. Използван е силденафил с модифицирано освобождаване в доза 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни, последвано от силденафил с модифицирано освобождаване 200 mg веднъж дневно в продължение на 25 дни [22].

Сред основните функции на здравия ендотел е предотвратяване на тромбообразуването. Има все повече доказателства, че при ПСС с вторичен ФР са налице повишена активация и агрегация на тромбоцитите. При ПСС е установено, че маркерите за активиране на тромбоцитите корелират с активността и тежестта на заболяването [23]. Литературните данни относно терапевтичния ефект на антиагрегантите и антикоагулантите при периферния съдов синдром при ПСС са оскъдни [24]. В собствено проучване е публикуван опит с приложение на подкожен нискомолекулен хепарин за един месец с преминаване към ниска доза аспирин след регистрирано подобрене при пациенти с ПСС с наличие на дигитални некрози [10]. Официални препоръки за прилагане на антиагреганти (ниски дози аспирин, клопидогрел) и антикоагуланти (хепарин) в терапевтичния протокол на дигиталните улцерации при ПСС липсват и тяхното използване се основава на експертно становище [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешното лечение на тежката дигитална исхемия при ПСС е предизвикателство в ревматологията. Въпреки това пълно и бързо възстановяване, включително в случаите с дигитална некроза, с минимална загуба на тъкани, може да се постигне с редовно проследяване на пациентите, прилагане на комплексен подход с използване на комбинирана фармакологична терапия и локално лечение.