

АДЕМЕТИОНИН В ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Е.В. УГРЮМОВА

Ademetionine in the cytostatic treatment of psoriasis

YE.V. UGRYUMOVA

Об авторе:

Е.В. Угрюмова — научный сотрудник ФГУ НИКВИ Росздрава, Нижний Новгород

Представлены результаты обследования и лечения двух групп пациентов, страдающих псориазом. Пациенты обеих групп получали традиционную терапию и метотрексат по схеме Weinstein-Frost. Во второй группе также применялся гепатопротектор с антидепрессивным эффектом — Гептрал®. Результаты свидетельствуют о целесообразности включения Гептрала® в антипролиферативную терапию псориаза.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, Гептрал®.

The article presents the results of the study and treatment of two groups of psoriatic patients. Patients from both groups received conventional treatment and methotrexate according to Weinstein and Frost. Patients from the second group also received Heptral®, a hepatoprotector having an antidepressant effect. According to the results, it is expedient to make Heptral® a part of anti-proliferative treatment for psoriasis.

Key words: psoriasis, methotrexate, antidepressive, Heptral®.

Псориаз — хроническое гетерогенное гиперпролиферативное аутоиммунное заболевание кожи с возможным ассоциативным поражением других органов и систем [1]. Согласно клинко-статистическим данным псориазом страдают 1—3% населения земного шара. В последние годы отмечается рост числа тяжелых форм заболевания, резистентных к терапии [2].

Высокая терапевтическая эффективность метотрексата при псориазе доказана в многочисленных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях [3]. И в настоящее время он остается одним из основных препаратов выбора в лечении тяжелых форм дерматоза.

Помимо клинической эффективности метотрексата к его достоинствам относятся разнообразие путей введения (per os, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставно), удобство применения, а также приемлемое соотношение стоимость/эффективность в отличие от многих препаратов патогенетического действия, применяемых сегодня в лечении псориаза. Среди болезньюмодифицирующих препаратов метотрексат по эффективности уступает только препаратам биологического действия [3].

Метотрексат является потенциальным ингибитором фермента дигидрофолатредуктазы и подавляет продукцию пуринов. Он угнетает синтез

ДНК, а это в свою очередь обеспечивает иммунодепрессивное действие, обусловленное цитостатическим влиянием на иммунокомпетентные клетки. При псориазе метотрексат тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, а также угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, фактор некроза опухоли-альфа, коллагеназа, интерлейкин-6, интерлейкин-8, но в то же время повышает продукцию противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10 [4].

Метотрексат не только влияет на иммунокомпетентные клетки и кератиноциты, но может тормозить деление и вызывать гибель других пролиферирующих клеток, в первую очередь в желудочно-кишечном тракте, костном мозге и печени. Поскольку у больных псориазом нередко выявляется патология гепатобилиарной системы, снижение гепатотоксического действия является необходимым условием проведения системной терапии заболевания [5—8].

В качестве активной гепатопротективной терапии при использовании метотрексата нами был выбран препарат Гептрал® (адemetионин, соль SD-4), который является естественным метаболитом организма, содержится во всех его средах и играет ключевую роль во многих метаболических процессах. При всех патологических состояниях печени, сопровождающихся нарушением функциональной способности гепатоцитов и внутрипеченочным холестазом, развивается дефицит адemetионина. В печени адemetионин выступает в качестве необходимого структурного элемента в трех важных биохимических цепочках: трансметилировании

(биосинтез фосфолипидов), транссульфатировании (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилировании (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсичных метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие [9, 10].

Антидепрессивный эффект Гептрала® является очень важным свойством для препарата, поскольку у большинства больных псориазом наблюдаются беспокойство и мнительность, тревожность, эмоциональная неустойчивость, раздражительность и утомляемость, негативно влияющие на качество жизни [11—14].

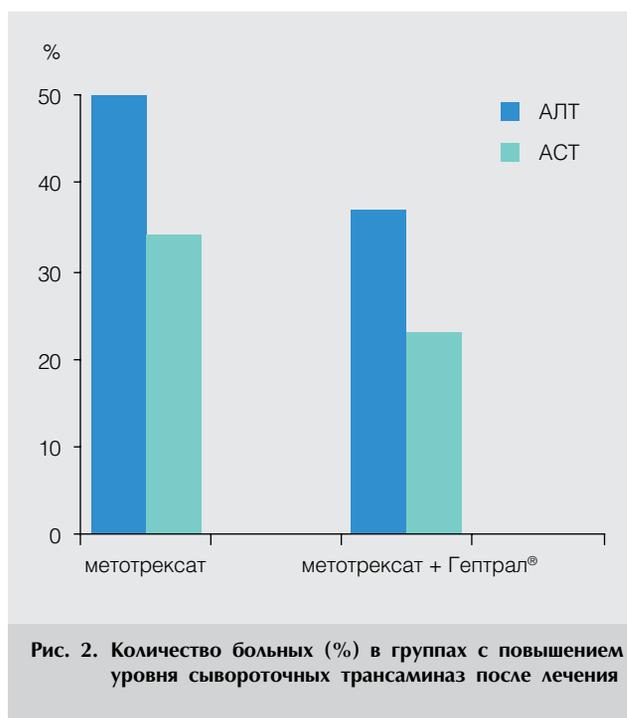
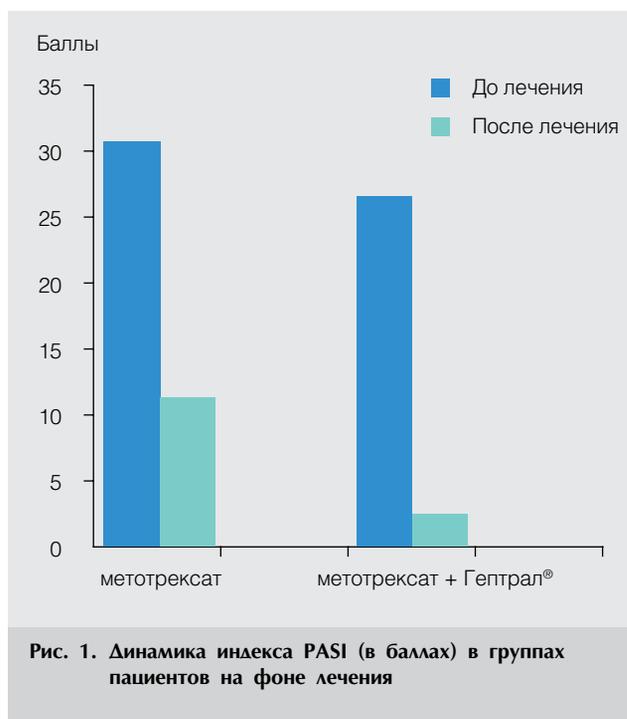
Под нашим наблюдением находились 37 пациентов в возрасте от 21 года до 77 лет, страдающих псориазом. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 15 человек, получавших традиционную терапию и терапию метотрексатом от 2 до 4 циклов внутримышечно по схеме Weinstein—Frost [15]. Во 2-ю группу включены 22 пациента, получавших наряду с указанной терапией препарат гептрал по 400 мг внутривенно в течение 10 дней, а затем по 800 мг per os еще 15 дней.

Для объективной оценки распространенности и выраженности кожного процесса использовали индекс PASI [16], который вычислялся до и после терапии.

В результате лечения в 1-й группе индекс PASI снизился в 2,7 раза (с 30,3 до 11,2 балла), во 2-й группе, получавшей комплексную терапию с применением препарата Гептрал®, — в 11 раз (с 26,2 до 2,4; рис. 1).

Лабораторное исследование включало общий анализ крови и мочи, определение биохимических показателей в периферической крови больных: билирубина, холестерина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы (ГТФ), лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, общего белка, альбумина, олигопептидов, мочевой кислоты, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

В результате проведенной терапии, включающей Гептрал®, ни один показатель не превысил своих нормальных значений, что само по себе является хорошим результатом. В результате терапии в обеих группах наблюдали повышение активности трансаминаз в пределах нормальных



значений. В 1-й группе содержание АСТ увеличилось на 37%, во 2-й группе (на фоне применения гептрала) — лишь на 23%; уровень АЛТ повысился на 50%, в то время как в группе, получавшей Гептрал®, — на 34% (рис. 2). В результате лечения

Гептралом® наблюдалась нормализация содержания ГТФ у 45,5% пациентов. В группе, получавшей только метотрексат, отмечалась разнонаправленная динамика без нормализации показателя. После лечения уровень холестерина в 1-й группе

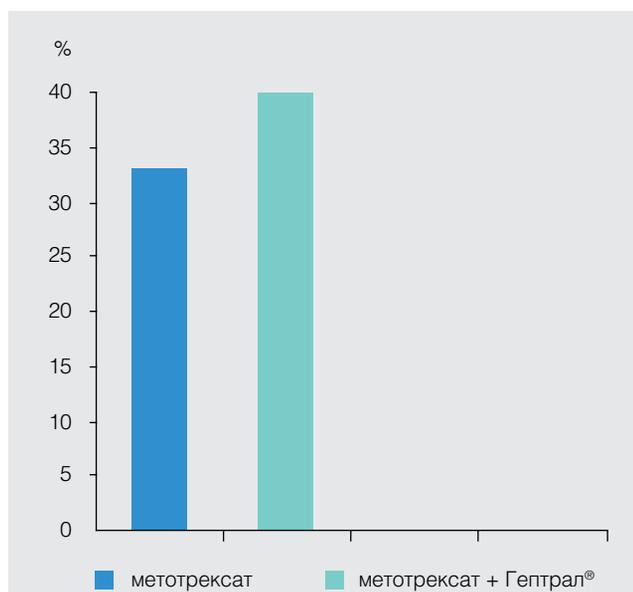


Рис. 3. Количество больных (%) в группах с положительной динамикой (снижение) уровня холестерина в крови после лечения

снизился на 33%, во 2-й группе — на 40% (рис. 3). Уровень одного из основных маркеров эндотоксемии — олигопептидов — снизился у всех пациентов 2-й группы, в то время как у 50% пациентов, не получавших препарат Гептрал®, данный показатель увеличился. Кроме того, после курса терапии уровень мелкодисперсных ЦИК в 1-й группе больных повысился на 31%, во 2-й группе, напротив, уменьшился на 24% (рис. 4). Выявленное нами детоксицирующее действие препарата Гептрал® представляется особенно важным, поскольку известно, что высокое содержание ЦИК может обуславливать дальнейшее прогрессирование псориатического процесса и стимулировать выработку провоспалительных медиаторов воспаления [16].

Для оценки качества жизни пациентов был использован Витебский опросник больных дерматозами [17]. Средний балл качества жизни больных до лечения составил 46, после лечения с использованием препарата Гептрал® он снизился до 16, что указывает на позитивное влияние данного вида терапии на качество жизни пациентов (рис. 5).

Таким образом, результаты применения адметионина свидетельствуют о целесообразности включения его в комплексную терапию больных псориазом (рис. 6 и 7). Уникальная комбинация гепатопротективных и антидепрессивных эффектов препарата Гептрал® позволяет с успехом использовать его в лечении тяжелых форм заболевания.

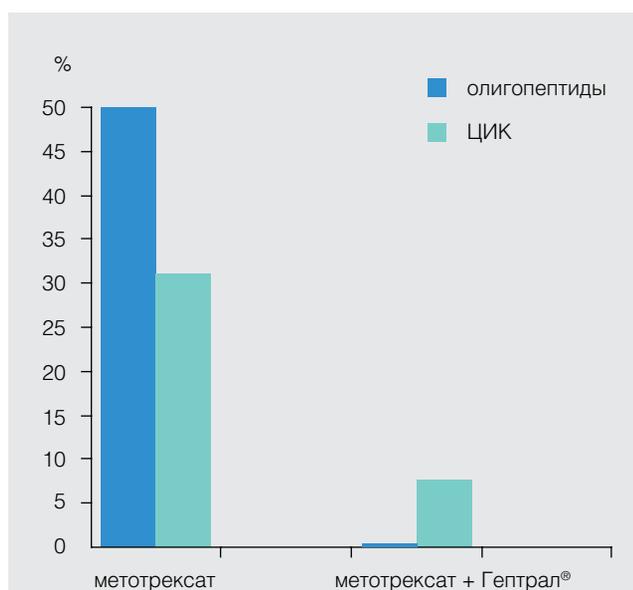


Рис. 4. Количество больных (%) в группах с повышенным уровнем маркеров эндотоксемии после лечения

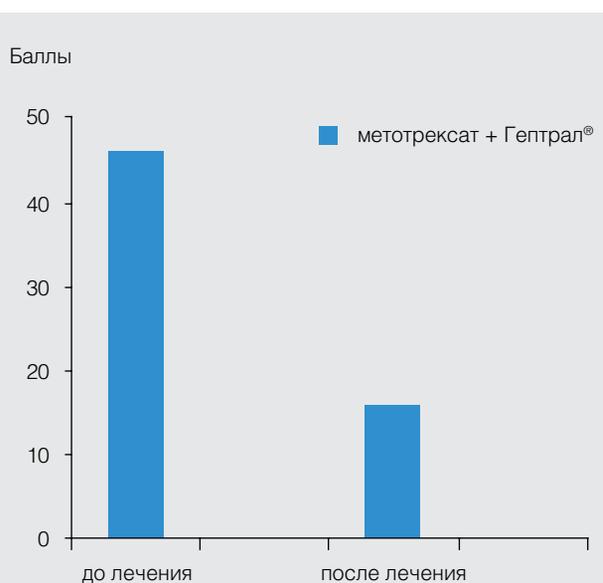


Рис. 5. Улучшение показателей качества жизни (в баллах) после лечения в группе пациентов принимавших Гептрал®



а



б

Рис. 6. Пациент с псориазом до (а) и после лечения с использованием препарата Гептрал® (б)



а



б

Рис. 7. Пациентка, страдающая псориазом, до лечения (а) и после лечения с использованием препарата Гептрал® (б)

Литература

1. Довжанский С.Н. Некоторые аспекты патогенеза псориаза // Вестн. дерматол., венерол. 1980. Т. 10. С. 23—26.
2. Кубанова А.А., Тихонова Л.Н. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы // Вестн. дерматол., венерол. 2004. № 2. С. 4—11.
3. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Метотрексат — вопросы безопасности // Фарматека. 2004. № 12. С. 73—74.
4. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexat // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1997. Vol. 23. P. 739—755.
5. Шевченко Т.И., Шлопов В.Г. Патологическая анатомия псориазической болезни. К.: Укр НТЭК, 2001. 358 с.
6. Резникова М.М., Тогоева Л.Т., Путинцев А.Ю., Аветикян С.С., Корсунская И.М. Изменение биохимических тестов крови при тяжелых формах псориаза и их коррекция препаратом эссенциале форте Н // В помощь практическому врачу. 2003. № 5. С. 49—50.
7. Романенко В.Н., Романенко К.В. Ливолин форте в комплексном лечении больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2005. № 2. С. 47—48.
8. Загртдинова Р.М., Филимонов М.А., Трусов В.В., Орлов С.А., Иванова М.А. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 3. С. 13—14.
9. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб., 2006. С. 23—24.
10. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных: возможности и перспективы применения Гептрала®. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, М., Россия. 21 с.
11. Керимов С.Г., Исмаилова М.Ю., Ахмедова Э.П. Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом в период обострения / Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. СПб., 2003.
12. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Кочергин С.Н. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // РМЖ. 2006. Т. 14. № 15. С. 1152.
13. Соколова Е.Е., Мартынов А.А. Психологические особенности и качество жизни больных псориазом // Клин. геронтол. 2007. № 10. С. 42—43.
14. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Как улучшить качество жизни больного псориазом // Клин. фармакол. и тер. 2008. № 17(2). С. 43.
15. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник. Издание второе, испр. и доп. М., «Триада-Х», 2002. С. 78—84.
16. Никулин Н.К. Роль иммунных нарушений в патогенезе псориазического артрита и методы иммунокоррекции в комплексном лечении больных. Автореф. дис. д-ра мед. н. М., 1989. С. 9—13.
17. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М., 2004. С. 151—153.