

В.А. МОЛОЧКОВ,
Н.М. МЫЛОВ,
Е.И. ТРЕТЬЯКОВА,
Т.А. АНДРЕЕВА

МОНИКИ
им М.Ф. Владимирского,
ММА им. И.М. Сеченова

Возможности Гептрала® в лечении тяжелых форм псориаза

Псориаз – длительно существующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Им болеют 1-5% населения. Доля псориаза среди амбулаторных больных дерматологического профиля составляет около 5%, а в структуре дерматологической заболеваемости – около 40% (2, 3, 6, 7, 13). Особенностью современного периода является нарастание частоты тяжелых, приводящих к инвалидности и летальному исходу форм болезни, включая псориапсориатическую эритродермию, артропатический и пустулезные формы псориаза (6, 13).



Хотя причина псориаза до сих пор не установлена, он считается мультифакторным заболеванием, обусловленным генетическими и средовыми факторами (6, 7, 13): экзогенны-

ми (ультрафиолетовая радиация, рентгеновские лучи, химические ожоги, токсические воздействия, воспалительные дерматозы – опоясывающий лишай, розовый лишай, аллергический дерматит, положительные кожные тесты и др.) и эндогенными (очаги фокальной инфекции, вызванные золотистым стафилококком или стрептококком, такими как тонзиллит, синусит, холецистит, аднексит, пиелонефрит и др.). При этом более 50% больных псориазом связывают его развитие с тяжелыми психическими потрясениями, выраженными негативными эмоциями (6).

С другой стороны, и сам псориаз – причина серьезных психологических проблем, повод для самоизоляции и социальной дезадаптации. Не случайно до 5% больных псориазом страдают выраженными депрессивными расстройствами и в ряде случаев помышляют о суициде (13). В свою очередь, переживания и эмоциональное напряжение, психогенные факторы, снижающие качество жизни больных псориазом,

отрицательно влияют на течение патологического процесса и эффективность терапии псориаза (8, 14).

В патогенезе псориаза важная роль отводится первичному вовлечению в патологический процесс Т-лимфоцитов со вторичной активацией и пролиферацией кератиноцитов. Активация CD4+Т-лимфоцитов индуцирует целый ряд иммунологических реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр противовоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкин-1. Псориаз, особенно в прогрессирующей стадии, характеризуется увеличением в крови содержания иммунных комплексов, вследствие повышения их продукции, нарушения деградации и элиминации. При существенном повышении концентрации иммунных комплексов в крови они откладываются в коже, почках и других органах, приводя к развитию эндотоксикоза с повреждающим действием на различные органы-мишени и формированию полиорганной патологии. Наиболее часто сообщается о поражении при псориазе опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, изменении печени и почек (6, 7, 13).

Что касается лечения, то при ограниченных формах псориаза применяют в основном наружные препараты: глюкокортикоиды (Элоком С и др.), физиотерапию (селективная фототерапия и др.).

Псориаз – причина серьезных психологических проблем, повод для самоизоляции и социальной дезадаптации. Не случайно до 5% больных псориазом страдают выраженными депрессивными расстройствами и в ряде случаев помышляют о суициде. В свою очередь, переживания и эмоциональное напряжение, психогенные факторы (более 50% больных псориазом связывают его развитие с тяжелыми психическими потрясениями, выраженными негативными эмоциями), снижающие качество жизни больных псориазом, отрицательно влияют на течение патологического процесса и эффективность терапии псориаза.

При распространенном псориазе (PASI >10 баллов) и его тяжелых клинических формах проводится комплексная наружная и системная терапия (1, 5, 8, 9, 14).

Особое место в системной терапии псориаза принадлежит супрессивным (снижение пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, подавление иммунных реакций в дерме, устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами) препаратам (Циклоспорин, Метотрексат, синтетические ретиноиды, антицитокиновые препараты, глюкокортикоиды). Однако, ввиду метаболизации в печени, они могут приводить к изменениям состояния и функции этого органа (в частности, применение Метотрексата в высоких дозах приводит к острому повреждению гепатоцитов, а длительное его применение в низких дозах – к развитию фиброза печени). Ввиду гепатотоксичности иммуносупрессивную терапию псориаза следует сопровождать применением гепатопротекторов (10-12). Это важно и с учетом изначального наличия при псориазе патологии гепатобилиарной системы. Кроме того, поскольку печень участвует в метаболизме и выведении большинства иммуносупрессивных средств, токсическое поражение печени и снижение эффективности ферментных систем (монооксидаз) приводит к нарушению клиренса и увеличению токсичности последних (4).

В качестве сопроводительной терапии при применении иммуносупрессивных препаратов с целью минимизации их гепатотоксичности используется Гептрал® (адemetионин, соль SD-4) – биологически активное соединение, оказывающее холеретическое и холекинетическое действие, обладающее дезинтоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзным и нейропротективным свойствами. При лекарственном поражении печени Гептрал® предотвращает прогрессирование холестаза, нейтрализует свободные

Таблица 1. Характеристика рентгенологических особенностей псориатического полиартрита	
Рентгенологические признаки	Количество больных
Околосуставной остеопороз	13
Сужение суставной щели	14
Эрозии	7
Остеолиз	4
Костные анкилозы	7
(Под)вывихи	2
Сacroилеит	6
Синдесмофиты	8
Деструкция позвонков	4
Кальцинаты мягких тканей	3
Всего больных	15

кислородные радикалы, снижает восприимчивость к окислительному стрессу, оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны гепатоцитов.

Ввиду частого наличия при псориазе повышенной тревожности и склонности к невротическим реакциям, важно, что Гептрал® является гепатопротектором с антидепрессивным эффектом. Являясь атипичным антидепрессантом, Гептрал® оказывает также стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров и эффективен при рекуррентных (эндогенной и невротической) депрессиях, резистентных к амитриптилину. Его антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения и стабилизируется в течение 2 недель. Гептрал® повышает синтез протеогликанов и обеспечивает частичную регенерацию хрящевой ткани и в связи с этим используется при псориатическом артрите. Его применение приводит к снижению болевого синдрома, сопоставимому с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов, причем при практически полном отсутствии побочных эффектов (4, 10-12).

При необходимости интенсивной терапии Гептрал® назначается внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 400-800 мг (1-2 флакона) ежедневно в течение 2-3 недель. При поддерживающей терапии он назначается внутрь в суточной дозе 800-1600 мг (2-4 таблетки)

в течение 2-4 недель.

По данным S. Neri и соавторов (2002), добавление Гептрала® (400 мг/сут.) к терапии Циклоспорином (10 мг/кг/сут.) достоверно позволяет предотвратить развитие гепатотоксичности (11).

Мы применили Гептрал® в лечении 15 больных распространенным вульгарным псориазом (8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 27 до 63 лет, в среднем 43 года), индекс PASI у которых варьировал от 18 до 24 ед. (в среднем 21 ед.); в каждом случае имел место псориатический полиартрит с поражением от 2 до 9 суставов (в среднем 5 суставов). У 7 пациентов был повышен уровень аланиновых и аспарагиновых трансаминаз.

У пациентов, находившихся под нашим наблюдением, при анализе рентгенограмм суставов и позвоночника были выявлены следующие признаки: околосуставной остеопороз, сужение суставной щели, эрозии костей, остеолиз, костные анкилозы, разнонаправленные (под)вывихи, сacroилеит, синдесмофиты, деструкция позвонков, кальцинаты мягких тканей (таблица 1).

Лечение проводилось в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ. Гептрал назначался в комплексной терапии в течение 14 дней внутривенно по 400 мг/сут., затем в течение 2-4 недель *per os* по 800 мг/сут.

Комплексное лечение проводилось: тиосульфатом натрия (вну-

При лекарственном поражении печени Гептрал® предотвращает прогрессирование холестаза, нейтрализует свободные кислородные радикалы, снижает восприимчивость к окислительному стрессу, оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны гепатоцитов. Гептрал® является гепатопротектором с антидепрессивным эффектом. Являясь атипичным антидепрессантом, Гептрал® оказывает также стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров и эффективен при рекуррентных (эндогенной и невротической) депрессиях, резистентных к амитриптилину.

тривенно 30% р-р по 10 мл через день – 10 инъекций), витамином С (*per os* 0,5 г 2 раза в сутки), никотиновой кислотой (*per os* 0,05 г 3 раза в сутки), метотрексатом (*per os* 15 мг/нед), диклофенаком или индометацином (*per os* 1 табл. 2-3 раза в сутки), наружной терапией (мометазон, 2% салициловый вазелин), фотофорезом (с пантотиком – 10-15 процедур). Положительный клинический эффект был отмечен у всех пациентов.

Положительная динамика патологического процесса происходила уже после 2-3 инъекций препарата (через $5 \pm 1,5$ дней) и характеризовалась прекращением появления новых высыпаний, уменьшением инфильтрации, гиперемии, шелушения, экссудации, площади поражения кожи.

В течении 4-5 недель применения Гептрала индекс PASI снизился в среднем до 12 ед., т.е. в 1,75 раза. Снижение индекса PASI на 75% на фоне терапии Гептралом отмечено на 5-й неделе у 13 пациентов (88%), а снижение на 50% – у 2 пациентов (12%).

Следует особо отметить, что

Гептрал® обрывал прогрессирующую стадию псориаза у трех больных тяжелыми формами этого заболевания, у которых до этого на протяжении многих месяцев и лет не наблюдалось клинико-морфологической ремиссии даже на фоне приема цитостатиков или глюкокортикостероидов.

После 4-5-недельного курса лечения Гептралом® также отмечалось улучшение со стороны суставного процесса: значительное уменьшение вплоть до полного исчезновения болей воспалительного характера, болезненности при пальпации, припухлости, утренней скованности в суставах, увеличение в них амплитуды движения, нормализация СОЭ и уровня С-реактивного белка, что позволило 14 (95%) больных полностью отменить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Антидепрессивное действие Гептрала® отмечалось уже на 1-3-й день после начала его применения (в среднем через $3 \pm 0,2$ дня), нейропротекторное действие (сопровождающееся улучшением настроения) отмечалось на 5-7-й дни

(в среднем через $6 \pm 1,5$ дней). При этом эффект Гептрала® отмечался у 3 больных, лечение депрессии у которых амитриптилином было неэффективно.

Уменьшение болей в суставах, в результате регенерирующего свойства Гептрала, отмечалось у 5 пациентов (33%) на 4-7-й день (в среднем через $5 \pm 1,2$ дней) терапии. При этом полностью боли прекратились у 10 пациентов (67%). Это позволило у 14 пациентов (95%) отменить терапию НПВП.

Дезинтоксикационное действие Гептрала® проявлялось снижением гепатотоксичности от Метотрексата (нормализация уровня аланиновых и аспарагиновых трансаминаз) у 7 больных (100%).

Переносимость Гептрала® была удовлетворительной, побочные эффекты отмечены не были.

Кроме того, применение препарата привело к устранению абстинентного синдрома (на алкоголь) у 5 страдавших им пациентов.

Таким образом, Гептрал® – препарат, который может с успехом применяться в терапии псориаза и с точки зрения необходимости элиминации основных провоцирующих факторов (синдрома эндотоксикоза – нарушение функции гепатобилиарной системы, нестабильность психоэмоционального статуса, повышенная тревожность, депрессия), и как сопроводительная терапия при лечении иммуносупрессивными препаратами для минимизации гепатотоксичности, а также при нетяжелых вариантах псориазического артрита.

Изучение эффективности Гептрала® при псориазе и псориазическом артрите продолжается. 

Литература

- Владимиров В.В., Калиципотриол. Дайвонекс в терапии больных псориазом // Клинич. дерматология и венерология. 2002; № 2. С. 41-43.
- Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. // Русский медицинский журнал. 2000; Т. 6. № 20. С. 1318-1323.
- Знаменская Л.Ф. Псориаз: клиника и лечение // Лечащий врач. 2002. № 12. С. 12-16.
- Инструкция по применению Гептрала® в России от 6.04.2004.
- Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Дворникова Т.В. // Росс. журн. кож. и венер. болезней. 2001. № 1. С. 7-11.
- Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориазический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК: Авторская академия. 2007. 300 с.
- Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. Махачкала. 2002.
- Олисова О.Ю. // Русский медицинский журнал. 2004; Т. 12. № 4. С. 182-185.
- Смирнова Л.М., Кочергин Н.Г., Кошелева И.В. // Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога: Материалы научно-практич. конференции. М., 2002. С. 121-122.
- Хобейш М.М. Гептрал® в терапии псориаза // Вести дерматол. 2009; № 3. С. 84-86.
- Neri S., Signorelli S. et al. // Clin. Drug Invest. 2002. V. 22: 191-195.
- Santini D., Vincenzi B., Mssacesi C. et al. // Anticancer Res. 2003. V. 23: 517-518.
- Textbook of psoriasis / Edited by P.C.M. van de Kerkhof / 1999. Blackwell Science Ltd. P. 292.
- Treatment of Skin Diseases / Ed. M.G. Lebwohl et al. 2 ed. 2006. Mosby. P. 722.