

В.Н. Коваленко¹
Н.М. Шуба²
И.В. Головацкий¹
В.А. Ясинская²

¹Институт кардиологии,
Киев

²Киевская медицинская
академия последиplomного
образования

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ОСНОВЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА

Ключевые слова:

ВОБЭНЗИМ, ревматоидный артрит, лечение, натрий ауротиомалат, метотрексат, системная энзимотерапия, гониометрия.

Резюме. Представлена сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения больных ревматоидным артритом с применением препарата системной энзимотерапии ВОБЭНЗИМА перорально в дозе — первые 2 нед по 10 таблеток 3 раза в сутки, далее — 6 мес по 5 таблеток 3 раза в сутки с переходом на поддерживающую дозу 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 лет, метотрексата по общепринятой схеме в течение 2 лет и препарата золота (натрий ауротиомалат) по 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 1 года. Определяли болевой, суставной и воспалительный индексы, прирост объема активных и пассивных движений при помощи гониометра. Для оценки выраженности болевого синдрома применяли визуальную шкалу оценки боли. Установлены сопоставимая эффективность лечения этими препаратами по данным клинико-лабораторных исследований (около 75%) и низкая частота развития побочных реакций (около 2%) в группе больных, принимавших ВОБЭНЗИМ, в контрольных группах — у 25% больных, принимавших метотрексат, и у 23,1% — натрий ауротиомалат, зарегистрированы побочные реакции.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ревматоидного артрита (РА) остается сложной проблемой. Существует много схем для лечения обострений РА и для проведения базисной терапии в период ремиссии. Большинство известных лекарственных средств, которые влияют на течение РА и могут обеспечить его ремиссию, имеют побочные действия, значительно ограничивающие применение этих препаратов. Так, приблизительно в 30–40% случаев возникает необходимость в отмене лечения базисными препаратами в связи с выраженными побочными реакциями.

Поэтому продолжается поиск новых эффективных и безопасных методов лечения РА. Одним из таких направлений, которые используются в последние годы, является применение системной энзимотерапии (СЭТ). Одним из основных свойств СЭТ является ее влияние на разрешение отека и воспаление (Duff G.W., 1994; Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997), а также участие в модификации иммунного ответа (Кэррей Х.Л.Ф., Денман А.М., 1990; Maddison P.J., 1990; Menzel E.J., Runge S., 1990; Матеріали II Національного конгресу ревматологів України, 1997; Системная энзимотерапия, 1999). Это обеспечило широкое внедрение метода СЭТ в лечение ряда ревматических болезней, в основе патогенеза которых лежит воспаление, отек, иммунные нарушения (Nadir F. et al., 1994; Насонов Е.Л., 1996; Цветкова Е.С., 1997; Коваленко В.Н., 1999; Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н., 2000).

В разных странах мира (Германия, Австрия, Чехия и др.) накоплен достаточный опыт применения СЭТ при лечении РА, остеоартроза, анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева), реактивных артритов, системной красной волчанки, системной склеродермии (Menzel E.J., Runge S., 1990; Duff G.W., 1994; Nadir F. et al., 1994; Mazurov V.I. et al., 1997). Научные исследования по оценке эффективности ВОБЭНЗИМА («Мукос Фарма», Германия) проводили С. Steffen и соавторы (1985), К. Miehle (1989), G. Klein (1991). В последние годы СЭТ активно внедряется в ревматологическую практику в странах СНГ — Украине, России и др. (Насонов Е.Л., 1996; Мазуров В.И. и соавт., 1997). Проведены многоцентровые открытые исследования в Украине, которые подтвердили эффективность энзимотерапии при лечении ряда ревматических болезней (Системная энзимотерапия, 1999; Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н., 2000).

Наиболее широкое применение в ревматологии нашли препараты СЭТ (ВОБЭНЗИМ) в лечении РА. По-видимому, это обусловлено тем, что в основе патогенеза РА — нарушения иммунитета (аутоиммунный и иммунокомплексный механизмы развития), которые сопровождаются отеком и воспалением с последующим развитием деструктивных процессов в суставах (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997; Коваленко В.Н., 1999). ВОБЭНЗИМ оценивали также в качестве средства базисной терапии РА. В частности, G. Klein (1991) провел 12-ме-

сячное исследование клинической эффективности ВОБЭНЗИМА и препаратов золота. Клинический и лабораторный контроль проводили через 1, 3, 6 и 12 мес. По завершении лечения в группах больных получены одинаковые по клинической эффективности результаты, однако число побочных действий у лиц, получавших препараты золота, было достоверно больше.

Эффективность СЭТ в лечении РА также доказана результатами ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных недавно (Singer F. et al., 2001).

В России исследование эффективности СЭТ при РА проводили В.И. Мазуров и соавторы (1996). Результаты этого исследования подтвердили способность ВОБЭНЗИМА снижать иммуновоспалительную активность у больных РА и возможность применения этого препарата как базисного лекарственного средства (Мазуров В.И. и соавт., 1997; Новик А.А., Лила А.М., 1997).

В нашей работе мы проанализировали результаты применения СЭТ при лечении больных РА на базе Украинского ревматологического центра.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель нашей работы — оценить возможности применения препаратов СЭТ в лечении РА на основе данных проспективного (5-летнего) исследования. Больные РА были распределены на 3 группы — основную и две контрольные. В 1-ю (основную) группу были включены 25 больных в возрасте 20–60 лет, для лечения которых применяли препарат СЭТ — ВОБЭНЗИМ. Первые 2 нед препарат назначали по 10 таблеток 3 раза в сутки, далее — 6 мес по 5 таблеток 3 раза в сутки с переходом на поддерживающую дозу — 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 лет. Больным 2-й (контрольной) группы (27 человек) назначали метотрексат по общепринятой схеме; 3-й (контрольной) группы (26 человек) — натрий ауротиомалат по 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 1 года. У всех обследованных установлен РА I–II степени активности II рентгенологической стадии (по Штейн-брокеру). Пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания. В начале лечения больные получали коротким курсом кортикостероиды (30–90 мг на эквивалент преднизолона № 3–7 в зависимости от клинического состояния). Одновременно назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в средних и максимальных дозах в течение 3–4 нед. Впоследствии больные принимали НПВП (диклофенак, мелоксикам, кортикостероиды) на протяжении всего периода лечения в средних дозах по показаниям.

Эффективность лечения оценивали по клиническим критериям, биохимическим показателям и показателям функционального состояния суставов (болевого, суставной, воспалительный индексы, суставной счет, мониторинг гониометрии суставов, Стенфордская анкета). Ремиссию РА оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов

(ACR). Сначала пациенты проходили курс лечения в стационаре (3–4 нед), потом амбулаторно. Анализ клинико-лабораторных данных проводили каждый месяц в течение первого года наблюдения, а в последующие годы — каждые 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что признаки клинической ремиссии при применении ВОБЭНЗИМА (1-я группа) начинают формироваться на 2–3-м месяце, а во 2-й и 3-й группах — на 3–4-м месяце. Следует отметить, что стандартный (3–4 нед) госпитальный этап не обеспечивает ремиссии. Так, к концу 1-го месяца лечения болевого индекса у пациентов 1-й группы снизился на 48%, 2-й — на 45%, 3-й — на 40%. Суставной индекс и суставной счет снизились во всех группах соответственно: в 1-й — 9 и 8%, во 2-й — 6 и 5%, в 3-й — 4 и 3%.

По данным Стенфордской анкеты функциональное состояние больных 1-й группы улучшилось на 36%, 2-й и 3-й — на 30 и 25% соответственно. В связи с неэффективностью лечения и развитием побочных реакций 2 (8%) больных 1-й группы, 3 (10,34%) — 2-й и 2 (7,89%) — 3-й исключены из исследования.

Наиболее значимой, на наш взгляд, является динамика результатов длительного лечения больных РА. По завершении первого года лечения во всех группах получены практически одинаковые по клинической эффективности результаты, однако при применении метотрексата побочные реакции зарегистрированы у 7 (25%) больных; а при применении натрий ауротиомалата (после 6 мес лечения) — у 6 (23,1%) больных. В дальнейшем эти пациенты были переведены на другие базисные препараты. Оценка результатов 24-месячного лечения свидетельствует о том, что динамика заболевания под воздействием препарата ВОБЭНЗИМ в течение периода наблюдения зависела от степени активности воспалительного процесса и степени поражения суставов к началу лечения. Чем ниже были степень активности и степень поражения суставов, тем быстрее регрессировали клинические проявления болезни и улучшалось состояние больного. Лечебный эффект повышался в течение 2 лет и достиг максимума через 3 года. Метотрексат был также эффективен. При этом выявлены положительные изменения суставного, болевого и воспалительного индексов (табл. 1).

Клинико-функциональные критерии обследования по Стенфордской анкете здоровья позволяют объективно оценить функциональные возможности больных при выполнении физических действий в повседневной жизни. Динамика показателей Стенфордской анкеты свидетельствует об улучшении этих показателей во всех группах: в 1-й — $31,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), во 2-й — $28,2 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$), в 3-й — $27,3 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$). Повысились функциональные возможности больных в повседневном быту (больные смогли выполнять разнообразную домашнюю работу, работу по самообслуживанию, которую ранее выполнять не могли), то есть улучшилось качество их жизни.

Сравнительная оценка динамики некоторых показателей при приеме натрий ауротиомалата и ВОБЭНЗИМА представлена на рис. 1 и 2.

В целях объективизации результатов лечения нами проанализированы независимые оценки результатов по 5-балльной шкале врачом и пациентом. В 1-й группе: оценка врача — $4,21 \pm 0,13$, пациента — $4,07 \pm 0,19$ балла ($p < 0,05$); во 2-й группе: оценка врача — $4,09 \pm 0,12$, пациента — $3,25 \pm 0,31$ балла ($p < 0,05$); в 3-й группе: оценка врача — $4,02 \pm 0,11$, пациента — $3,05 \pm 0,51$ балла ($p < 0,05$). Несмотря на анонимность оценивания эффективности лечения врачом и пациентом, баллы были практически одинаковыми. Мнения об эффективности курса лечения совпадали в 80% случаев в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах сниженная оценка пациентом была обусловлена возникновением побочных реакций.

Объем движений в суставах, его уменьшение по сравнению с нормой характеризует тяжесть заболевания. Увеличение объема движений в суставах под влиянием лечения отражает эффективность последнего. У наблюдаемых больных отмечено увеличение объема движений: в 1-й группе — на $22,0 \pm 4,10\%$ ($p < 0,001$), во 2-й — на $13,2 \pm 4,25\%$ ($p < 0,001$), в 3-й — на $12,7 \pm 3,85\%$ ($p < 0,001$); а также положительную динамику визуальной шкалы боли, утренней скованности, клинико-лабораторных показателей (табл. 2).

Согласно критериям ACR в 1-й группе через 12 мес лечения клиническая ремиссия наступила у 75% больных, во 2-й — у 71,3% ($p < 0,02$), в 3-й — у 75%. У 25% больных 2-й группы после 2 лет приема метотрексата отмечали побочные реакции, в связи с чем возникла необходимость заменить препарат другими лекарственными средствами базисной терапии.

При длительном применении ВОБЭНЗИМА незначительную долю (около 2%) побочных реакций регистрировали преимущественно в начале лечения. Наоборот, согласно данным биохимического исследования крови, при лечении ВОБЭНЗИМОМ выявлено снижение протеолитической агрессии и положительное влияние на гепатоциты (нормализация

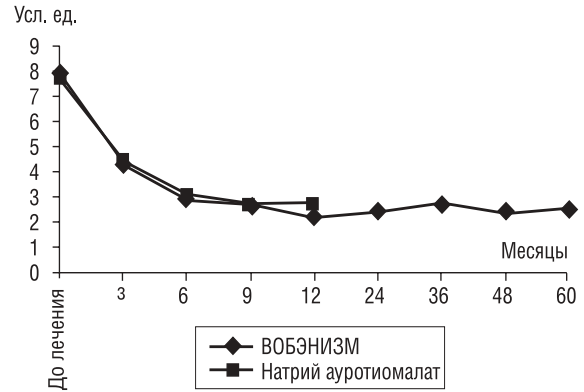


Рис. 1. Динамика визуальной шкалы боли у больных РА при применении различных схем лечения (данные 5-летнего мониторинга)

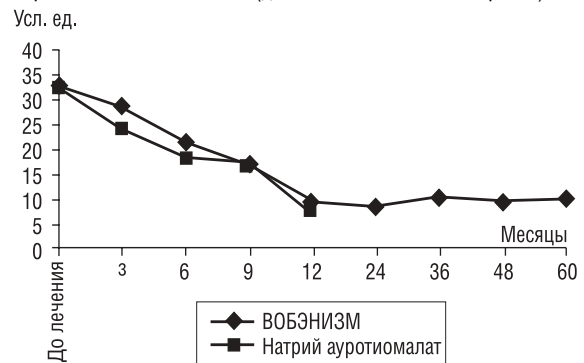


Рис. 2. Динамика СОЭ у пациентов с РА при применении различных схем лечения (данные 5-летнего мониторинга)

зация уровня протромбина и свертывания крови, белкового спектра крови, АЛАТ, АсАТ, а также общего и прямого билирубина) в случае их изменения под влиянием предшествующей терапии.

При дальнейшем постоянном лечении в течение 4-го и 5-го года отмечали стабилизацию состояния здоровья больных, снижение степени активности воспалительного процесса по данным клинико-лабораторных исследований (общий анализ крови, острофазовые показатели, рентгенограммы), замедление прогрессирования болезни, деструктивные процессы в суставах.

Таблица 1
Динамика суставного, болевого и воспалительного индексов у больных РА под влиянием различных схем лечения (данные 5-летнего мониторинга)

Показатель	Динамика индексов по группам					
	Суставной		Болевой		Воспалительный	
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
До начала лечения	156,2±2,18	158,3±1,9	206,0±22,8	210,2±24,2	97,4±2,2	96,2±2,5
Через 1 год	139,6±2,21	140,2±2,15	193,2±29,43	195,2±27,56	74,2±1,75	73,1±2,03
Через 2 года	57,2±2,15	56,4±1,91	107,4± 21,15	114,3± 23,73	54,2±1,72	97,4±1,91
Через 3 года	27,0±1,97	—	69,2±20,32	—	27,6±1,83	—
Через 4 года	27,0±2,16	—	69,2±20,27	—	27,6±1,32	—
Через 5 лет	21,6±1,96	—	68,0±19,62	—	26,4±1,23	—
p	<0,02	<0,02	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002

Таблица 2
Динамика показателей активности заболевания у больных РА под влиянием различных схем лечения (данные 5-летнего мониторинга)

Показатель	Группа больных	До начала лечения	Через 1 год	Через 2 года	Через 5 лет	p
Визуальная шкала боли	1-я	8,7±2,12	5,8±1,75	5,1±1,42	4,4±0,85	<0,001
	2-я	8,4±2,18	6,3±1,83	5,6±1,54	—	<0,001
Время утренней скованности	1-я	Более 3 ч	До 30 мин	До 30 мин	До 30 мин	
	2-я	Более 3 ч	До 3 ч	До 1,5 ч	—	
Прирост объема движений в суставах, %	1-я	—	18,4±3,78	20,1±3,91	22,0±4,10	<0,001
	2-я	—	10,3±3,96	13,2±4,25	—	<0,001
Скорость оседания эритроцитов	1-я	26,5±4,26	16,8±2,37	14,3±3,12	11,7±2,51	<0,02
	2-я	32,4±4,43	18,6±2,41	16,2±3,49	—	<0,02

Важное значение имеет и то, что были снижены дозы НПВП, которые больные периодически принимали в сочетании с ВОБЭНЗИМОМ. Это свело к минимуму риск возникновения побочных реакций под влиянием НПВП, у наблюдаемых в течение 5 лет пациентов таковых не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Результаты длительного 5-летнего мониторинга терапии РА на основе лекарственного препарата СЭТ ВОБЭНЗИМ свидетельствуют о клинической эффективности препарата, отсутствии побочных действий, хорошей переносимости и устойчивой ремиссии.

2. Результаты сравнительного анализа побочных действий наиболее широко применяемых средств базисной терапии при РА (метотрексат, препараты золота — натрий ауротиомалат) и СЭТ демонстрируют значительно меньшую долю побочных реакций, возникающих в результате применения СЭТ, которые не зависят от длительности лечения на протяжении 5 лет.

3. В случаях высокой активности РА показаны короткие курсы кортикостероидной терапии с одновременным приемом препаратов СЭТ и НПВП. Такая схема лечения обеспечивает быстрый регресс клинико-лабораторных синдромов РА и последовательную успешную терапию РА с комплексным применением поддерживающих доз препаратов СЭТ и НПВП.

4. Клинико-лабораторную ремиссию РА по критериям ACR необходимо оценивать после 6 мес непрерывного приема ВОБЭНЗИМА.

5. В случаях резистентного течения РА возможна комбинация ВОБЭНЗИМА с другими препаратами базисной терапии, а по показаниям — курсовое или постоянное применение в комбинации с глюкокортикостероидами, что позволяет значительно снизить их дозу и риск возникновения побочных реакций.

6. Обострение РА, при котором в процесс не вовлекаются другие суставы, а активность воспалительного процесса не превышает начальный уровень (до начала СЭТ), не является причиной перехода на прием других препаратов для базисной терапии. В таких случаях дозы ВОБЭНЗИМА и НПВП повышают на 50–75%, а при необходимости используют схему лечения начального периода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.) (2000) Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. МО-РИОН, Киев, 320 с.

Коваленко В.Н. (1999) Принципы фармакотерапии ревматоидного артрита. Журн. практичного лікаря, 1: 44–46.

Кэррей Х.Л.Ф. (ред.), Денман А.М. (1990) Иммунорегуляция, аутоиммунитет и ревматические заболевания (Пер. с англ.). Медицина, Москва, с. 30–52.

Мазуров В.И., Ли́ла А.М., Стернин Ю.И. (ред.) (1996) Системная энзимотерапия. Моби Дик, СПб, 208 с.

Мазуров В.И., Ли́ла А.М., Стернин Ю.И. и др. (1997) Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении ревматоидного артрита. Клин. ревматология, 1: 29–32.

Матеріали II Національного конгресу ревматологів України (1997) Моріон, Київ, 172 с.

Насонов Е.Л. (1996) Механизм действия противоревматических препаратов. Терапевт. арх., 5: 8–13.

Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.) (1997) Ревматические болезни. Руководство для врачей. Медицина, Москва, 520 с.

Новик А.А. (ред.), Ли́ла А.М. (1997) Влияние базисной терапии на систему кроветворения у больных ревматоидным артритом. В кн.: Диагностика и лечение злокачественных лимфом. СПб, с. 96–99.

Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. (1994) Диффузные болезни соединительной ткани (Руководство для врачей) Медицина, Москва, 544 с.

Системная энзимотерапия (1999) Современные подходы и перспективы. Некоммерческое партнерство издателей Санкт-Петербурга, Моби Дик, СПб, 224 с.

Цветкова Е.С. (1997) Новые направления противовоспалительной терапии ревматических болезней. Моск. мед. журн., 3: 1–4.

Duff G.W. (1994) Cytokines and acute phase proteins in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. Suppl., 100: 9–19.

Hantzchel H., Otto W., Nassonova V. (1992) Rheumatoid Arthritis line systemische Erkrankung. Leipzig, p. 39–84.

Klein G. (1991) Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Wobenzym im Vergleich zur Basistherapie mit Gold. Systemische Enzymtherapie. Wien, Arbeitstragung, p. 150–164.

Maddison P.J. (1990) Immunopathology of rheumatoid arthritis. Med. Int., 74: 3060–3066.

Mazurov V.I., Lila A.M., Klimko N.N. et al. (1997) The efficacy of systemic enzyme therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Int. J. Immunotherapy, 13(3/4): 85–91.

Menzel E.J., Runge S. (1990) Enzyme als Immunomodulatoren Allgemeinmedizin. 19(1): 140–143.

Miehle K. (1998) Enzymtherapie bei rheumatoider Arthritis. Natur und Gesundheits Medizin 1: 108–111.

Nadir F., Fagioli S., Wright H.L., Nadir A., Hopp E., Gavaler J., Van Thiel D.H. (1994) Rheumatoid arthritis: a complication of interferon therapy. J. Okla State Med. Assoc., 87(5): 228–230.

Singer F., Singer C., Oberleitner H. (2001) Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. A double-blind prospective randomized study. Int. J. Immunotherapy, 17: 135–141.

Steffen C., Menzel J. (1985) Grundlagenuntersuchung zur Enzymtherapie bei immunkomplexkrankheiten. Winner klinische Wochenschrift 97. Heft 8

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА ОСНОВІ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ ЗА ДАНИМИ 5-РІЧНОГО МОНІТОРИНГУ

В.М. Коваленко, Н.М. Шуба,
І.В. Головацький, В.А. Ясинська

Резюме. Наведена порівняльна оцінка ефективності та безпеки лікування хворих на ревматоїдний артрит із застосуванням препарату системної ензимотерапії ВОБЭНЗИМУ перорально в дозі — перші 2 тиж по 10 таблеток 3 рази на добу, далі — 6 міс по 5 таблеток 3 рази на добу з переходом на підтримувальну дозу — 3 таблетки 3 рази на добу протягом 5 років, метотрексату за загальноприйнятою схемою протягом 2 років та препарату золота (натрій ауротиомалат) по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 1 року. Визначали больовий, суглобовий та запальний індекси, приріст обсягу активних та запальних рухів за допомогою гоніометра. Для оцінки вираженості больового синдрому використовували візуальну шкалу оцінки болю. Встановлено близьку ефективність

лікування цими препаратами за даними клініко-лабораторних досліджень (близько 75%) і низьку частоту розвитку побічних реакцій (близько 2%) у групі хворих, які приймали ВОБЕНЗИМ, у контрольних групах — у 25% хворих, які отримували метотрексат, та у 23,1% — натрій ауротіомалат, зареєстровано побічні реакції.

Ключові слова: ВОБЕНЗИМ, ревматоїдний артрит, лікування, натрій ауротіомалат, метотрексат, системна ензимотерапія, гоніометрія.

ESTIMATION OF EFFICACY OF BASIC THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BASIS OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY: RESULTS OF FIVE-YEAR MONITORING

V.N. Kovalenko, N.M. Shuba,
I.V. Golovatsky, V.A. Yasinskaya

Summary. The comparative data of rheumatoid arthritis treatment with peroral administration of

systemic enzyme therapy — WOBENZYM 30 drag, per day 2 weeks, then 6 months 15 drag, per day, then 9 drag, per day to 5 years, methotrexate 7,5 mg per week 2 years and tauredon 50 mg per week 1 year is given in this work. It was evaluated the indexes of pain, joint and inflammation. Visual analog scale was used for syndrome of pain assessment. The authors brings to a conclusion that the treatment of rheumatoid arthritis with WOBENZYM is safe effective and identical in comparison with metatrexat and tauredon.

Key words: WOBENZYM, rheumatoid arthritis, treatment, methatrexat, systemic enzyme, gonio-methri, tauredon.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско
АМН Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Гомоцистеин и фолиевая кислота у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом

van Ede A.E., Laan R.F.J.M., Blom H.J., Boers G.H.J., Haagsma C.J., Thomas C.M.G., de Boo T.M., van de Putte L.B.A. (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 41: 658–665.

Исследовали влияние метотрексата (МТ) на метаболизм гомоцистеина и фолиевой кислоты (ФК) у больных ревматоидным артритом (РА), влияние мутации С677Т-гена метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) на изменение уровня гомоцистеина в плазме крови на фоне лечения МТ и влияние метаболизма ФК и гомоцистеина на эффективность и токсичность терапии МТ.

В 48-недельное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности терапии МТ в сочетании с ФК и фолиевой кислотой (ФНК) и без таковых были включены 113 больных РА. Начальную дозу МТ (7,5 мг в неделю) при необходимости повышали до 25 мг в неделю. До начала, через 6 и 48 нед лечения или в случае его прекращения определяли концентрацию ФК, 5-метилтетрагидроФК (в сыворотке крови и в эритроцитах), гомоцистеина, цистеина и цистеин-глицина, а также МТГФР-генотип. Забор крови у пациентов выполняли натощак в определенное время, утром через 16 ч после приема МТ. Результаты лабораторных исследований соотносили с параметрами эффективности и токсичности терапии МТ.

Средняя концентрация гомоцистеина в плазме крови (в норме — 6–15 мкмоль/л) перед началом лечения была относительно высокая во всех трех исследуемых группах: 15,4 мкмоль/л (95% доверительные интервалы (ДИ) — 13,5–17,2) в группе МТ + плацебо (n=39), 14,3 мкмоль/л (95% ДИ — 12,2–

16,4) в группе МТ + ФК (n=35) и 15,9 мкмоль/л (95% ДИ — 13,7–18,1) в группе МТ + ФНК (n=39). Через 48 нед терапии МТ средний уровень гомоцистеина был повышенным в группе плацебо (+3,6 мкмоль/л, 95% ДИ — 1,7–5,6), а в группах комбинированной терапии — пониженным (в группе МТ+ФК: –2,7 мкмоль/л, 95% ДИ — от –1,4 до –4,0 и в группе МТ+ФНК: –1,6 мкмоль/л, 95% ДИ — от –0,1 до –3,0). Разница изменений уровня гомоцистеина в плазме крови между группами плацебо и комбинированного лечения была статистически значима (p<0,0001), в то время как разница между группами МТ+ФК и МТ+ФНК — статистически незначительна (p=0,26). Линейный регрессионный анализ выявил, что изменение уровня гомоцистеина в плазме крови было связано с добавлением ФК и ФНК (p=0,0001), но не с наличием или отсутствием мутации С677Т гена МТГФР. Однако у гомозиготных по мутантному гену пациентов отмечена более высокая исходная концентрация гомоцистеина. Не выявлено связи между изменением активности РА и концентрацией гомоцистеина или средней концентрацией гомоцистеина через 48 нед лечения МТ. Прекращение терапии МТ, обусловленное токсичностью препарата, не было обусловлено с изменением концентрации гомоцистеина.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение больных РА с применением МТ в низких дозах приводит к повышению концентрации гомоцистеина в плазме крови. Сопутствующая терапия ФК или ФНК снижает уровень гомоцистеина в плазме крови и таким образом снижает риск развития острых сердечно-сосудистых событий. Не установлена связь между изменением концентрации гомоцистеина и наличием или отсутствием мутации С677Т гена МТГФР. Метаболизм гомоцистеина не связан с эффективностью или токсичностью терапии МТ.