

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ОСТЕОМЕД ФОРТЕ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ*

И. Сарвилина, доктор медицинских наук
Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону
E-mail: isarvilina@mail.ru

Выявлена положительная динамика показателей активности псориатической артропатии (ПА), обусловленная молекулярными звеньями механизма действия препарата Остеомед Форте на фоне базисной терапии. Остеомед Форте перспективен в лечении активной ПА и ее профилактике и хорошо переносится.

Ключевые слова: псориатическая артропатия, лечение, профилактика, Остеомед Форте.

Распространенность псориаза в мире – от 1 до 3%. В США псориазом поражено 4,5 млн (2,1%) человек и еще 1 млн (0,5%) страдают псориатической артропатией (ПА). В России распространенность псориаза достигла 217,4 на 100 тыс. населения, ПА – 12,3 (5,7% всех случаев псориаза; у взрослых – 5,5%, у детей – 0,2%). Заболеваемость ПА в России – 1,8 на 100 тыс. населения (0,3 у детей и 2,1 у взрослых) [2].

Наблюдается бимодальное распределение заболеваемости в зависимости от возраста: 1-й пик приходится на 15–35 лет, 2-й – на 57–60 лет, у детей – на 10 лет [6]. Псориаз ухудшает качество жизни (КЖ). Ежегодные расходы на лечение псориаза в США составляют 3 млрд долларов, но эти затраты не улучшают КЖ пациентов. В исследовании M. Feldmann и соавт., в которое были включены 578 пациентов с псориазом, показано, что ежегодные затраты на ведение 1 пациента составляют 800 долларов [5]. В исследовании С. Ellis и соавт. пациенты получали терапию этретинатом, затраты на которую составили 2300 долларов в год (при других видах лечения затраты составили 10 000 долларов в год) [4].

Наиболее частым осложнением псориаза ПА является в возрасте от 30 до 50 лет. ПА характеризуется сочетанным поражением суставов конечностей и позвоночника и относится к серонегативным артритам. Развитие ПА обусловлено взаимодействием генетических, иммунологических факторов и факторов внешней среды. Иммунологическая составляющая патогенеза проявляется клеточными инфильтратами в коже и ткани суставов, высокой экспрессией иммуноглобулинов в эпидермисе и синовиальной мембране. В сыворотке крови регистрируются повышение уровней IgA (у 90%) и IgG, циркулирующих иммунных комплексов, антител (АТ) к компонентам кожи и антинуклеарных

АТ, снижение ответа Т-лимфоцитов, уменьшение супрессорной клеточной функции, экспрессия фактора некроза опухоли- α . Триггерами развития ПА являются бактериальная, вирусная и другие инфекции [1]. Перераспределение кальция приводит к перестройке нейроиммуноэндокринной регуляции и нарушению функций на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях, в том числе в коже и суставах.

Данные клинических исследований позволяют рекомендовать для лечения обострения хронического псориаза и ПА циклоспорин, системные ретиноиды (ацитретин, этретинат), комбинацию топического витамина D₃ (кальципотриол, такальцитол) с топическими стероидами, фумараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Данные, касающиеся применения метотрексата, гидреа, азатиоприна, сульфасалазина, хондропротекторов, неубедительны [3]. Новые терапевтические агенты (алефацепт, эфализумаб, этанерсепт, инфликсимаб, адалимумаб) характеризуются специфическим воздействием на молекулы-мишени, определяющие патофизиологические процессы при псориазе [7,8]. Отсутствуют новые лекарства, регулирующие нейроиммуноэндокринные взаимодействия при ПА путем влияния на кальциевый обмен и связанные с ним молекулярные патологические пути.

Нашей задачей явилось исследование молекулярных механизмов эффективности при ПА препарата Остеомед Форте: цитрат кальция, биологически активная добавка гомогенат трутневый с витамином В₆, пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆), витамин D₃; вспомогательные вещества: лактоза, кальция стеарат (ООО «Парафарм», Россия).

Исследование являлось пострегистрационным проспективным с параллельным дизайном и проводилось в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний – (GCP) (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98), принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008).

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте с 18 до 70 лет с диагнозом ПА в соответствии с CASPAR (CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) и модифицированными критериями Bennet и соавт.; с наличием не менее 5 болезненных и 5 припухших суставов; получавших стабильную дозу НПВП и топических глюкокортикостероидов на протяжении всего исследования и за 28 дней до начала лечения; не получавших базисной терапии в течение 28 дней до начала лечения; давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: атипичные формы или прогрессирующее течение вульгарного псориаза; отказ пациента от участия в программе клинического исследования; повышенная чувствительность к компонентам препарата Остеомед Форте; беременность, кормление грудью; тяжелые соматические заболевания, влияющие на течение ПА и иммунный статус; прием иммуномодуляторов и системных противовирусных средств, препаратов кальция, витамина D₃ и В₆ менее чем за 3 мес до момента включения в программу или во время участия в программе; наличие на момент включения в программу любого острого инфекционного заболевания; нарушение функции печени или почек; нарушение функции кроветворения, выявленное на скрининговом визите; наличие других артритов и артропатий; алкоголизм, наркомания; сопутствующая онкологическая патология.

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом ПА (M07, M07.00, M07.01, M07.3) в возрасте старше 18

*Полный вариант статьи будет опубликован в журнале «Врач» №5, 2016 г.

лет; 40 пациентов были рандомизированы в 2 группы: пациенты 1-й группы (n=20) получали в период обострения ПА мелоксикам (15 мг/сут после еды, 1 мес), кальцитриол/бетаметазон (наружно, тонким слоем, 1 раз в сутки, 1 мес); пациенты 2-й группы (n=20) – мелоксикам (15 мг/сут после еды, 1 мес); кальцитриол/бетаметазон (наружно, тонким слоем, 1 раз в сутки, 1 мес); Остеомед Форте (по 2 таблетки 2 раза в день во время еды, 1 мес). Контрольную группу (КГ) составили 20 пациентов с ПА, не получавших лечения. Длительность исследования составила 6 мес; пациенты основных групп (n=40) в течение 5 мес продолжали терапию Остеомед Форте (по 2 таблетки 2 раза в день во время еды).

Показана высокая частота наступления эффекта при приеме терапии с включением Остеомед Форте: отмечено снижение числа воспаленных и болезненных суставов, уровня боли и активности ПА по визуальной аналоговой шкале после 6 мес лечения; снижение ОЗП на 37%, оценки активности болезни врачом на 22% по сравнению с исходными значениями. Менее выраженные изменения отмечены в случаях применения стандартного режима терапии. При анализе динамики активности болезни по 5-балльной шкале Likert за период 6 мес отмечено значимое улучшение во 2-й группе по сравнению с 1-й. Выявлено выраженное снижение среднего значения индекса HAQ (опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности – Health Assessment Questionnaire) к концу 6-го месяца во 2-й группе по сравнению с 1-й соответственно на 40,5 и 36,0%. У 18 (90%) пациентов 2-й группы к концу 6-го месяца модифицированной терапии достигнуто значимое уменьшение HAQ (в 1-й группе – у 8–40%). К концу лечения ответили на терапию в соответствии с Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) 17% больных в 1-й группе и 31% – во 2-й при отсутствии изменений в КГ. Наиболее выраженное улучшение индекса тяжести поражения псориазом (the Psoriasis Area and Severity Index – PASI), показателей шкалы зуда и дерматологического индекса качества жизни (Dermatological Life Quality Index) к моменту окончания лечения наблюдалось в 2-й группе. Статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) отмечено к окончанию лечения в обеих основных группах по сравнению с таковым в КГ; выраженное снижение уровня СРБ отмечено во 2-й группе (пациенты, принимавшие дополнительно Остеомед Форте). Неблагоприятные побочные реакции во время лечения препаратом Остеомед Форте не зарегистрированы.

Динамика молекулярных процессов, объясняющих изменения в суставах при ПА, следующая: на фоне приема базисной терапии и препарата Остеомед Форте зарегистрировано уменьшение экспрессии в синовиальной жидкости катепсина G, матриксной металлопротеиназы-1, миелопероксидазы, белка, связывающего галектин-3, СРБ, белка S100A9, стромелизина-1, нейтрофильного альфа-дефензина-1, CD5-подобного белка, α 2-гликопротеина-1, содержащего лейцин, и увеличение экспрессии орозомукоида-1, профилина-1, гиалуроната-4, ингибитора лейкоцитарной эластазы, пластина-2, С4b-связывающего белка по сравнению с КГ; менее выраженная динамика экспрессии белков-маркеров суставного синдрома наблюдалась в протеомном профиле синовиальной жидкости у пациентов 1-й группы. Протеомная карта оригинального состава трутневого расплода в составе препарата Остеомед Форте позволила выполнить биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий активных молекул белков и молекул белков синовиальной жидкости, что раскрывает механизм действия препарата.

Рассмотрим молекулярные механизмы реализации эффектов препарата Остеомед Форте с учетом выявленной динамики протеомного профиля синовиальной жидкости на фоне терапии, а также знаний о протеомном составе трутневого расплода в препарате.

Идентифицированные белки синовиальной жидкости пораженного сустава относятся к 4 группам: белки острофазового сигнального ответа; белки гранулоцитарной адгезии и диапедеза; участники продукции окиси азота и свободно-радикального окисления в макрофагах; белки межклеточной сигнализации и взаимодействия, клеточного цикла, антигенной презентации на поверхности клеток.

Альфа-дефензин-1 секретируется нейтрофилами в ответ на появление антигена. Его высокая экспрессия в синовиальной жидкости связана с воспалительной активностью при ПА. Альфа-дефензин-1 выполняет роль антимикробной защиты при синовиальном воспалении. Экспрессия альфа-дефензина-1 является хорошим индикатором прогрессирования ПА и эффективности средств его лечения. Дефензин-1 в трутневом расплоде в препарате Остеомед форте дает противомикробный эффект.

Увеличение экспрессии гемсодержащего фермента миелопероксидазы в синовиальной жидкости пациентов с ПА до приема терапии связано с активностью воспалительного процесса. Снижение активности данного белка в синовиальной жидкости, наиболее выраженное при модифицированной терапии, может быть связано с активностью дефензина-1 и лизоцима-2 в составе препарата Остеомед Форте.

Снижение экспрессии CD5-подобного белка на фоне базисной терапии и Остеомед Форте подтверждает наличие в молекулярном механизме действия последнего влияния на активированные при ПА Т-клетки, что делает данный маркер релевантным для оценки патологической активности клеточного иммунитета и выявления иммуотропного эффекта в спектре фармакодинамических эффектов средств лечения ПА.

Значимое уменьшение экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 в синовиальной жидкости сустава при приеме Остеомед Форте в режиме лечения ПА свидетельствует о снижении интенсивности патологического ремоделирования в суставных тканях благодаря защите от разрушения коллагена I, II и III типов. Снижение экспрессии стромелизина-1 в синовиальной жидкости при приеме модифицированной терапии ПА отражает уменьшение активности процессов деградации фибронектина, ламинина, желатинов I, III, IV и V типов, коллагена III, IV, IX и X типов, протеогликанов суставного хряща.

Уменьшение высокой экспрессии катепсина G в синовиальной жидкости, наиболее выраженное во 2-й группе, связано со снижением интенсивности ремоделирования соединительной ткани в участках воспаления. Снижение экспрессии катепсина G ассоциировано с увеличением экспрессии ингибитора лейкоцитарной эластазы в синовиальной жидкости при применении препарата Остеомед Форте. Последняя уменьшает гибель клеток суставных тканей, индуцируемую катепсином G при ПА. Значимое уменьшение высокой экспрессии α ₂-гликопротеина-1, содержащего лейцин, во 2-й группе свидетельствует о снижении интенсивности воспалительного процесса и неоваскуляризации в суставных тканях, опосредованной фактором роста опухоли- β .

Снижение экспрессии белка S100A9 на фоне базисной терапии и терапии препаратом Остеомед Форте в синовиальной жидкости при ПА отражает устранение интенсивности

воспаления, поддерживаемого в суставе неоваскуляризацией суставных тканей и привлечением лейкоцитов в очаг воспаления. Прием базисной терапии ПА и препарата Остеомед Форте сопровождался уменьшением экспрессии белка, связывающего галектин-3, в синовиальной жидкости. Данный факт свидетельствует о снижении выраженности иммунного ответа в суставных тканях, связанного с естественными киллерами и клеточной цитотоксичностью, во 2-й группе.

Увеличение экспрессии белка орозомукоида-1 в синовиальной жидкости на фоне приема модифицированного режима терапии отражает участие молекулы в иммуносупрессивном эффекте базисной терапии и препарата Остеомед Форте при ПА. Наибольшее увеличение экспрессии белка профилина-1 в синовиальной жидкости во 2-й группе свидетельствует об эффективном восстановлении процессов полимеризации актина в ответ на внеклеточные сигналы. Рост экспрессии гистона-4 в синовиальной жидкости в 1-й группе и в большей степени – во 2-й свидетельствует о стабилизации хроматинового материала в клетке и устранении эпигеномных перестроек при ПА на фоне терапии. Существенное увеличение экспрессии пластина-2 в синовиальной жидкости пораженного сустава при ПА в условиях базисного режима терапии и приема Остеомед Форте отражает реставрацию репликативной активности клеток тканей суставов. Увеличение экспрессии С4b-связывающего белка и уменьшение экспрессии СРБ в синовиальной жидкости пораженного сустава при ПА на фоне приема препарата Остеомед Форте способствует блокаде классического и лектин-ассоциированного пути комплемента в суставных тканях.

Представлены межмолекулярные взаимодействия витамина D₃, содержащегося в препарате Остеомед Форте, механизма действия которого связан с активацией рецептора витамина D, индукцией транскрипционных факторов и рецепторов ядра. Конечный эффект витамина D₃ – поддержание кальциевого гомеостаза при формировании костной ткани, в том числе контроль клеточного роста, дифференцировка и апоптоз, что делает перспективной данную молекулу в терапии ПА.

Исследование показало, что препарат Остеомед Форте оказывает отчетливое симптоммодифицирующее действие в отношении суставного синдрома у больных ПА, подтвержденное положительной динамикой результатов стандартных исследований и обусловленное молекулярными звеньями механизма действия препарата Остеомед Форте на фоне базисной терапии ПА.

Результаты исследования позволяют рассматривать Остеомед Форте как препарат, высокоэффективный в лечении активной ПА и обладающий хорошей переносимостью. Перспективы дальнейшего применения препарата в комплексной терапии ПА связаны с его потенциальными возможностями замедлять прогрессирование заболевания и уточнением его фармакодинамических эффектов.

Итак, исследование выявило высокую эффективность и безопасность приема препарата Остеомед Форте в составе стандартной терапии ПА; определены ключевые молекулярные звенья реализации фармакодинамических эффектов препарата Остеомед Форте у пациентов с ПА; продемонстрирована целесообразность дальнейшего поиска новых молекул-мишеней для разработки лекарственных средств лечения ПА.

Литература

1. Галлямова Ю. А. Псориагическая артропатия // Лечащий врач. – 2008; 3: 28.
2. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012; 5: 20–9.
3. Пирюзян Л.А., Голденкова И.В., Корсунская И.М. и др. Экогенетические аспекты при создании протоколов ведения пациентов с псориазом // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006; 6: 7–14.
4. Ellis C., Hermann R., Gorsulowsky D. et al. Etrinate therapy reduces in patient treatment of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1987; 17: 787–91.
5. Feldmann S., Garton R., Averrett W. et al. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost // Expert Opin. Pharmacother. – 2003; 4: 1525–33.
6. Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. – 1985; 13: 450–6.
7. Mease P., Goffe B., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial // Lancet. – 2000; 356 (9227): 385–90.
8. Mease P., Ory P., Sharp J. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) // Ann. Rheum. Dis. – 2009; 68 (5): 702–9.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE EFFICACY OF OSTEOMED FORTE IN PSORIATIC ARTHROPATHY

I. Sarvilina, MD

«Novomeditsina» Medical Center, Rostov-on-Don

Positive changes have been found in the activity of psoriatic arthropathy (PA) caused by the molecular components of the mechanism of action of Osteomed Forte during basic therapy. The drug is promising in treating and preventing PA and well tolerated.

Key words: psoriatic arthropathy, treatment, prevention, Osteomed Forte.

ТИРЕО-ВИТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СЕКРЕТЫ ДОЛГОЛЕТИЯ
Создано природой, упаковано для Вас!

РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТАКИХ КАК:

- ГИПОТИРЕОЗ (ГИПОФУНКЦИЯ)
- ГИПЕРТИРЕОЗ (ГИПЕРФУНКЦИЯ, ТИРЕОТОКСИКОЗ, БОЛЕЗНЬ БАЗЕДОВА-ГРЕЙВСА, ДТЗ)
- АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ (ТИРЕОИДИТ ХАШИМОТО, ХАИТ)
- ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ (ДИФУЗНЫЙ, УЗЛОВОЙ/ МНОГУЗЛОВОЙ)
- ГИПЕРПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Состав:

Лапчатка белая

Содержит элементарный йод, оказывает тиреостатическое действие на щитовидную железу.

Эхинацея

Нормализует обмен веществ и укрепляет иммунитет.

Ламинария сахаристая

Обеспечивает насыщение организма такими микроэлементами, как йод, селен, цинк, марганец без риска передозировки.



Тел./факс: 8 800 200-58-98
www.secret-dolgolet.ru



Рекомендации к применению:

по 3 таблетки 3 раза в день во время еды. Продолжительность приема: рекомендуется курсовой прием.

Не является лекарственным средством.
С/Р №RU.77.99.88.003.Е.004813.03.15 от 17.03.2015 г.