А.В. Курята, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 1 и профпатологии, **И.Л. Караванская**, к.м.н., **А. Николаева**, Днепропетровская государственная медицинская академия

Комплексное лечение болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом

Одной из наиболее сложных задач врача является выбор эффективного и безопасного лечения, что также актуально в ревматологической практике.

Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни пациентов с ревматическими заболеваниями являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами. Так, у больных ревматоидным артритом (РА) риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз выше, чем в общей популяции, а продолжительность жизни уменьшается на 5-10 лет. У больных РА в 2 раза чаще развиваются инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть.

Как один из факторов риска кардиальной патологии в настоящее время рассматривается гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина и цистеина. На уровень цистеина влияют дефицит витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты, пол, возраст, гормональный фон, характер питания и ряд других факторов. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5-15 мкмоль/л. На протяжении жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3-5 мкмоль/л, причем у мужчин он несколько выше по сравнению с женщинами. Концентрация в плазме крови в пределах 15-30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, 30-100 мкмоль/л – о промежуточной, >100 мкмоль/л – о выраженной.

Повышение уровня гомоцистеина является предиктором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Обнаружена достоверная связь между уровнем гомоцистеина и общей смертностью. Обмен гомоцистеина может быть также нарушен при патологиях желудочно-кишечного тракта, болезнях почек, сахарном диабете, гипотиреозе, системных ревматических и хронических воспалительных заболеваниях.

В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада.

В присутствии высоких уровней гомоцистеина сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия. Гомоцистеин влияет на образование и чувствительность тканей к оксиду азота. В экспериментах инфузия гомоцистеина не только приводила к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, но и уменьшала активность экзогенного NO. По данным A. Tawakol и соавт. (2002), острая гипергомоцистеинемия вызывала нарушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота. Этот эффект, вероятно, обусловлен окислительным стрессом.

Влияние уровня гомоцистеина на развитие ИБС изучено в проспективных исследованиях. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда и смерти от ИБС и высоким значением гомоцистеина в плазме. Было обнаружено, что среди мужчин, у которых сердечно-сосудистые заболевания возникли в молодом возрасте, гипергомоцистеинемия отмечается у 42% пациентов с поражением сосудов головного мозга, у 30% больных ИБС и у 28% лиц с заболеваниями периферических сосудов.

Высказывается предположение, что неблагоприятная роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистой патологии обусловлена его влиянием на тромбогенез.

С целью решения вопроса о возможностях снижения степени гомоцистеинемии в мире были проведены многочисленные исследования. Общепризнанным является применение с этой целью витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты.

Представляет интерес препарат Нейрорубин™ (компания «Мефа», Швейцария) – сбалансированный комплекс витаминов группы В в формах выпуска: Нейрорубин™ раствор для инъекций (B_1 – 100 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1 мг/3 мл) и Нейрорубин-Форте Лактаб (B_1 – 200 мг, B_6 – 50 мг, B_{12} – 1000 мкг в одной таблетке).

Витамин B_6 (пиридоксин) принимает участие в белковом обмене и синтезе нейромедиаторов, улучшает функцию печени и нервных волокон. Витамин B_{12} (цианокобаламин) участвует в синтезе нуклеотидов, кроветворении, синтезе миелина, развитии эпителиальных клеток и процессе роста. Следует отметить, что при многих первично ревматических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, РА, системный васкулит, часто возникают неврологические и миопатические осложнения (D.T. Felson et al., 1995; K. Tanimoto et al., 1995). Нервно-мышечные проявления ревматических болезней могут развиваться рано и доминировать в клинической картине или являться поздними осложнениями процесса. Они возникают также как осложнения медикаментозной терапии, например при применении кортикостероидов или пеницилламина (J.L. Decker, 1983; J.E. Brick, J.R. Brick, 1989; Д.В. Стерлинг, 2001). Болевой синдром в суставах также может сопровождаться чувством онемения, покалыванием, слабостью, неприятными ощущениями в конечностях при подъеме, спуске по лестнице (J.E. Brick, J.F. Brick, 1989). Данная клиническая симптоматика может быть обоснованием для включения препарата Нейрорубин™ в комплексную терапию для пациентов с болевым синдромом в ревматологической практике.

Цель исследования – оценить эффективность дополнительного применения препарата Нейрорубин™ в комплексном лечении болевого синдрома у пациентов с РА.

Материалы и методы

В исследование включено 25 пациентов (11 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 35 до 54 лет (средний возраст – 42±2,13 года). У всех пациентов диагностировали РА с болевым синдромом, у 10 отмечали слабость, у 13 – онемение, ощущение «ползанья мурашек» в конечностях. Диагноз устанавливали после комплексного клинического, инструментального и лабораторного обследований на основании критериев ACR. У 5 пациентов был подтвержден диагноз полинейропатии.

I степень активности заболевания отмечали у 17 пациентов, II – у 8. Длительность заболевания в среднем составила 5,23±2,13 года. У 20 больных выявлена анемия (средний уровень гемоглобина – 105,34±4,23 г/л). Для изучения эффективности адъювантной терапии препаратом Нейрорубин™ больных разделили на две группы. В 1-ю группу были включены 15 пациентов, которым назначили комбинированную терапию: диклофенак (Олфен™-75) по 75-150 мг (1-2 ампулы) в день с учетом выраженности болевого синдрома и Нейрорубин™ в/м по 1 ампуле в день 5 дней; затем переходили на таблетированные формы – диклофенак (Олфен™-100 СР Депокапс) по 100 мг 1 р/сут и Нейрорубин-Форте Лактаб по 1 таблетке 1 р/сут. Во 2-ю группу вошли 10 пациентов, в лечение которых не был включен препарат Нейрорубин™. Как в 1-й, так и во 2-й группе пациенты принимали ингибитор протонной помпы омепразол (Гасек™, «Мефа») от 10 до 40 мг/сут в зависимости от анамнеза и сопутствующей патологии. Больные с полинейропатией вошли в 1-ю группу исследования. Пациенты обеих были сопоставимы по возрасту и полу и получали стандартную базисную терапию. Длительность исследования составила 3 нед.

Эффективность терапии определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), при этом оценивали интенсивность боли в суставах при движении и в покое (<3 см – незначительная, 4-6 см – умеренная, >6 см – значительная) в исходном состоянии, на 3-й и 5-й день, через 3 нед, а также чувство онемения, слабость в конечностях (В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич, 2003). Качество жизни пациентов определяли по анкете SF-36. Эффективность терапии по оценке врача и пациента определяли по 4-балльной шкале (0 – отсутствие эффекта, 1 – незначительный эффект, 2 – удовлетворительный, 3 – хороший, 4 – очень хороший). Безопасность терапии изучали по динамике показателей общего анализа крови (гемоглобина, эритроцитов), состояния функции печени (АЛТ, АСТ) и почек (креатинин) в начале и в конце наблюдения. Материалы статистически обрабатывали с определением достоверности различия на основании критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии выраженность боли в суставах при движении по ВАШ 4 пациента 1-й группы оценивали как незначительно выраженную. В покое 6 больных жаловались на незначительную боль, 8 – на умеренную, 1 – на значительную. Положительную динамику на фоне приема стандартной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом в сочетании с Нейрорубином отмечали у большинства обследованных пациентов. К концу наблюдения у больных 1-й группы значительно уменьшилась выраженность боли в суставах (по данным ВАШ): при движении – на 64% ($p<0,01$), в покое – на 85% ($p<0,01$), в то время как у больных 2-й группы динамика болевого синдрома была менее выражена – отмечено уменьшение на 41 и 52% соответственно ($p<0,05$). У 8 пациентов 1-й группы наблюдался значительный анальгетический эффект к 3-му дню приема препарата, дополнительный – у 7 больных к 5-му дню, тогда как в группе сравнения уменьшение выраженности боли 3 пациента отмечали к 5-му дню наблюдения, 6 – в отдаленный период. Более выраженный положительный эффект у больных 1-й группы отмечали в субъективном уменьшении ощущений онемения (на 61,9%; $p<0,01$), слабости в конечностях (на 45,4%; $p<0,01$) по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых динамика этих показателей по шкале ВАШ составила 30,3% ($p<0,05$) и 31,6% ($p<0,05$) соответственно (табл. 1). Следует отметить улучшение качества жизни в соответствии с анкетой SF-36 у 93,3% больных 1-й группы и у 60% пациентов 2-й.

Побочные эффекты при приеме стандартной терапии с Нейрорубином (диспепсия, гастропатия) были зарегистрированы у 2 (13,3%) больных в обеих группах, однако они купировались приемом ингибитора протонной помпы и не потребовали отмены лечения. Негативное влияние на функциональное состояние печени, почек, крови по данным общеклинических исследований выявлено не было (табл. 2). При этом в конце наблюдения отмечена положительная динамика уровня гемоглобина в крови – повышение на 7,6% ($p<0,05$). Эффективность терапии в конце исследования оценивалась врачом как 3,6±0,2 балла, больным – 3,7±0,3 балла. У пациентов 1-й группы в 70% случаев получена оценка «хорошо», в 30% – «удовлетворительно», в то время как во 2-й группе у 30% больных отмечен незначительный эффект.

Выводы

Применение препарата Нейрорубин™ как адъювантной терапии у больных РА с болевым синдромом может повышать обезболивающий эффект стандартного лечения НПВП, способствовать уменьшению проявлений парастезий и мышечного спазма, улучшать качество жизни пациентов. В нашем исследовании препарат не оказывал негативного влияния на функциональное состояние печени и почек и хорошо переносился больными.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 1. Динамика ощущений онемения и слабости в конечностях на фоне лечения

Показатель по ВАШ	До исследования		После исследования	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Онемение в конечностях, см	5,65±1,20	5,30±2,30	2,15±0,10*	3,70±0,10*,#
Ощущение слабости в конечностях, см	3,85±1,10	4,01±1,30	1,9±0,20*	2,75±0,20*,#

**Достоверность различия показателей до и после наблюдения (p<0,01); #достоверность различия между группами (p<0,05).*

Таблица 2. Лабораторные показатели до и после исследования

Показатель	До исследования		После исследования	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Гемоглобин, г/л	105,34±4,23*	106,56±4,13	113,24±7,43*	109,65±5,34
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,34±0,23	3,45±0,26	3,72±0,12	3,57±0,21
АЛТ, ммоль/л	0,42±0,01	0,45±0,02	0,43±0,02	0,44±0,01
АСТ, ммоль/л	0,48±0,03	0,50±0,04	0,47±0,01	0,48±0,02
Креатинин, ммоль/л	0,09±0,0001	0,089±0,0002	0,086±0,0002	0,088±0,0003

**Достоверность различия показателей до и после наблюдения (p<0,05).*