

О.Б. Яременко
Г.М. Микитенко

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

ПРОБЛЕМА ПЕРЕНОСИМОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, комбінована базисна терапія, побічні ефекти.

Резюме. Вивчено переносимість лікування метотрексатом (МТ), лефлуномідом (ЛФ), сульфасалазином (СС) та комбінованою базисною терапією (КБТ) у 402 хворих на ревматоїдний артрит (РА). У разі застосування МТ у низьких дозах (< 15 мг/тиж) побічні ефекти (ПЕ) спостерігалися у 42,3% осіб, в середніх дозах (≥ 15 мг/тиж) — у 1,6 раза частіше, проте частота відміни МТ через ПЕ не залежала від дози (у 25,4 та 29,5% хворих відповідно). У половини осіб, які приймали ЛФ, виникали ПЕ, однак лише 12,6% пацієнтів припинили БТ, що достовірно рідше порівняно з МТ чи КБТ. На фоні лікування СС ПЕ розвивалися найрідше (у 29,4% пацієнтів), проте майже всі хворі (21,5%) потребували відміни препарату. Прийом КБТ супроводжувався розвитком ПЕ у 56,7% хворих, а необхідність відміни лікування виникла в 1,4–3,2 раза частіше порівняно з іншими групами. У структурі ускладнень переважали: у разі прийому МТ — гастроентерологічні та гематологічні ПЕ, ЛФ — дерматит, СС — диспепсія, КБТ — диспепсія та імуносупресивна дія. При лікуванні ЛФ ПЕ виникали протягом перших 10 міс, а при лікуванні МТ — навіть через 5–6 років. У хворих, які не приймали фолієвої кислоти (ФК), ПЕ (переважно гастроентерологічні та гематологічні) виникали в 2,2 раза частіше порівняно із хворими з супутнім прийомом ФК.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — найбільш поширене хронічне запальне захворювання суглобів, що вражає близько 1% населення земної кулі і призводить до ранньої втрати працездатності та зменшення тривалості життя [16]. За відсутності адекватної базисної терапії (БТ) РА має невпинно прогресуючий перебіг. Під БТ розуміють лікарські засоби, які здатні впливати на імунопатогенетичні механізми захворювання, знижувати активність запального процесу, гальмувати деструкцію суглобів, зменшувати потребу в нестероїдних протизапальних препаратах і глюкокортикоїдах (ГК) [2]. На сьогодні вирізняють небіологічні базисні препарати (БП) (старого покоління) та біологічні БП (інфліксимаб, етанерцепт, адалимумаб, анакінра, ритуксимаб, абатацепт, тоцилізумаб). Імунобіологічні засоби останнім часом все ширше впроваджуються у клінічну практику, однак для більшості з них необхідною умовою призначення є фонові терапія небіологічним БП [15]. Крім того, згідно з чинними рекомендаціями БТ завжди розпочинають із небіологічних засобів [15, 34]. Отже, проблема ефективності і переносимості традиційних БП залишається актуальною. На сучасному етапі розвитку фармакотерапії в ревматології найбільш поширеними за співвідношенням ефективність/переносимість/ціна небіологічними БП є метотрексат (МТ), лефлуномід (ЛФ), сульфасалазин (СС), гідроксихлорохін. Інші препарати застосовують значно рідше, у тому числі з огляду на безпеку лікування.

Згідно з джерелами літератури [32, 50] понад 50% пацієнтів змушені припинити прийом БП протягом перших 5 років, переважно у зв'язку з розвитком по-

бічних ефектів (ПЕ). З огляду на це не дивно, що середня тривалість прийому БП становить 3 роки [13].

Дані літератури про частоту клінічно значущих ПЕ та спричиненого ними припинення лікування наведено в табл. 1.

Таблиця 1
Частота клінічно значущих ПЕ та відміни БТ

БП	Частота клінічно значущих ПЕ, %	Відміна БТ, %
МТ	22–75 [3, 5, 28]*	8–25 [5, 18, 27, 41]
ЛФ	22–54 [12, 33, 38]	10–19 [12, 38]
СС	5–55 [26, 42]	20–25 [26, 42]
Амінохінолінові препарати	20–25 [46, 48]	5–7 [39, 48]
Препарати золота пероральні	71 [35]	30–53 [35]
Препарати золота парентеральні	71 [18, 27]	12–43 [18, 31]
Д-пеніциламін	78 [31, 43]	11,5–38 [31, 43]
Міноциклін	68 [47]	16–46 [44, 47]
Азатиоприн	62 [49]	15–37 [49]
Циклофосфамід	57–72 [40]	25–48 [40]
Комбінована БТ (КБТ)	34–76 [10, 23, 24]	15–45 [10, 14, 17]

*У квадратних дужках наведені джерела літератури.

Як видно з наведеної інформації, частота ПЕ за даними різних авторів суттєво відрізняється, що може бути пов'язано із застосуванням критеріїв різної жорсткості для ідентифікації ПЕ, соціальними та етнічними особливостями обстежених контингентів хворих.

Мета нашого дослідження — оцінка переносимості лікування МТ, ЛФ, СС та КБТ у хворих на РА, які перебували під спостереженням на базі Міського ревматологічного центру м. Києва.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 402 пацієнти із РА віком від 18 до 68 років, в середньому — 50,4±0,63 року. Середня тривалість захворювання на момент включення в дослід-

ження становила $51,5 \pm 3,31$ міс. У половини обстежених діагностовано ранній РА (тривалістю ≤ 2 років). Залежно від призначеної БТ сформовано чотири групи пацієнтів. У 1-й групі ($n=157$) хворі приймали МТ у дозі 7,5–20 мг/тиж (в середньому — $11,6 \pm 0,29$ мг/тиж), у 2-й — ЛФ ($n=95$) у дозі 20 мг/добу (в середньому — $19,2 \pm 0,28$ мг/добу), у 3-й — СС ($n=74$) в дозі 2 г/добу (в середньому — $1,81 \pm 0,05$ г/добу), у 4-й — КБТ ($n=76$). Враховуючи дані літератури про дозозалежність певних ПЕ МТ, для поглибленого вивчення цього впливу з числа хворих 1-ї групи утворено дві підгрупи: особи, які приймали МТ у низьких дозах (< 15 мг/тиж) ($n=59$) та хворі, які отримували МТ у середніх дозах (≥ 15 мг/тиж) ($n=98$). Серед вибраних для аналізу комбінацій БП найбільшу частку становила БТ МТ у поєднанні з делагілом/плаквенілом ($n=23$) чи з СС ($n=15$), рідше призначали ЛФ із МТ ($n=9$), ЛФ із СС ($n=11$), ЛФ із делагілом/плаквенілом ($n=6$) та СС із делагілом/плаквенілом ($n=10$). У табл. 2 наведено клініко-демографічні дані пацієнтів обстежених груп і частоту прийому ГК та фолієвої кислоти (ФК). Дані свідчать, що утворені групи та підгрупи суттєво не відрізнялися за жодним із цих показників (всі $p > 0,05$).

Таблиця 2

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА

Показник	Група хворих				
	Монотерапія				КБТ ($n=74$)
	МТ < 15 мг/ тиж ($n=59$)	МТ ≥ 15 мг/ тиж ($n=98$)	ЛФ ($n=95$)	СС ($n=76$)	
Жінки, n (%)	46 (78,0)	79 (82,4)	82 (84,2)	64 (84,2)	61 (82,4)
Чоловіки, n (%)	13 (22,0)	19 (17,6)	5 (15,8)	12 (15,8)	13 (17,6)
Вік, років ($M \pm m$)	$50,4 \pm 1,45$	$50,5 \pm 0,91$	$47,3 \pm 1,26$	$50,8 \pm 1,41$	$50,5 \pm 1,31$
Тривалість РА, міс ($M \pm m$)	$45,8 \pm 7,01$	$47,0 \pm 6,22$	$54,2 \pm 6,01$	$50,5 \pm 7,93$	$52,8 \pm 6,60$
Серопозитивність за ревматоїдним фактором, n (%)	38 (64,4)	53 (58,2)	59 (62,1)	47 (61,8)	51 (68,9)
БТ призначена вперше, n (%)	38 (64,4)	62 (63,3)	51 (53,7)	38 (50,0)	37 (50,0)
ГК перорально, n (%)	42 (71,2)	73 (80,2)	72 (75,7)	55 (72,4)	56 (75,6)
Прийом ФК, n (%)	49 (83,1)	86 (87,8)	—	—	—

Серед хворих, які у складі КБТ отримували МТ, частота прийому ФК становила 89,4%.

Переносимість БТ оцінювали як на підставі скарг хворих, так і шляхом фізикального обстеження та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження. Обсяг моніторингового обстеження відповідав рекомендаціям з фармако-терапії РА [4]. Вивчали частоту та спектр ПЕ препаратів загалом і тих, що потребували відміни БТ. Аналізували вплив окремих факторів на розвиток ускладнень БТ, зокрема, віку, попереднього прийому інших БП, тривалості прийому БТ, супутніх захворювань, прийому ГК, прийому ФК у разі застосування МТ. Доза ФК становила в середньому $8,13 \pm 1,19$ мг/тиж при прийомі МТ в дозі < 15 і $10,0 \pm 0,83$ мг/тиж — при лікуванні МТ у дозі ≥ 15 мг/тиж.

Статистичну обробку отриманих результатів (частоту розвитку ПЕ загалом та залежно від різних факторів) проводили за допомогою крите-

рію χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса. Різницю частоти ПЕ у досліджуваних групах вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед хворих, які приймали МТ у низьких дозах, ПЕ спостерігали у 42,3% осіб, у тому числі кожний четвертий пацієнт був змушений відмінити БТ (рис. 1). Достовірно частіше (в 1,6 раза) виникали ускладнення у разі застосування МТ у середніх дозах, проте частота ПЕ з відміною МТ не залежала від дози (у 25,4 та 29,5% осіб відповідно при застосуванні < 15 та ≥ 15 мг/тиж). Прийом ЛФ супроводжувався появою ПЕ у половини осіб, однак лише у 12,6% пацієнтів виникла необхідність відмінити БП, що достовірно рідше порівняно з групою хворих, які лікувалися МТ чи КБТ ($p < 0,05$). При застосуванні СС ПЕ розвивалися найрідше (у 29,4% пацієнтів; $p < 0,01$), водночас майже всі вони (21,5%) потребували відміни БП. Прийом КБТ супроводжувався розвитком ускладнень більше, ніж у половини осіб, а необхідність відміни лікування виникала в 1,4–3,2 раза частіше порівняно з іншими групами ($p < 0,05$). Серед проаналізованих комбінацій БП найменш токсичними виявилися поєднання СС із делагілом/плаквенілом (ПЕ спостерігалися у 30,0% осіб, третина з них відмінили БТ) та ЛФ із делагілом/плаквенілом (ускладнення виникали у половини пацієнтів, проте відмінили лікування лише 16,6% осіб). Гіршою була переносимість комбінацій МТ із ЛФ чи із СС: 44,4–46,6% хворих змушені були припинити БТ внаслідок розвитку ПЕ.

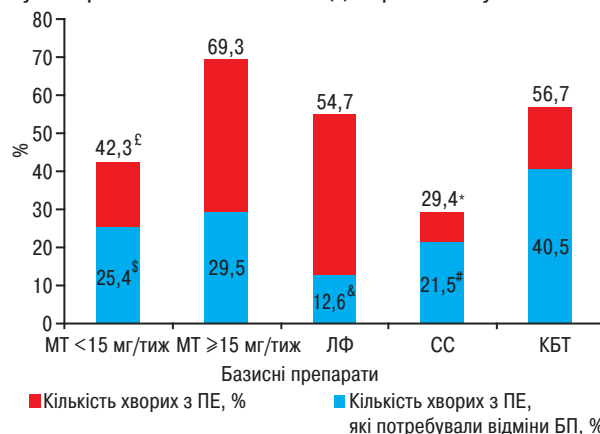


Рис. 1. Частота розвитку ПЕ при прийомі різних БП. * $p < 0,001$ порівняно з МТ у дозі ≥ 15 мг/тиж; $p < 0,01$ порівняно з ЛФ чи КБТ; [£] $p < 0,001$ порівняно з МТ у дозі ≥ 15 мг/тиж; [§] $p < 0,001$ порівняно з КБТ; [#] $p < 0,05$ порівняно з МТ чи КБТ; ^{*} $p < 0,05$ порівняно з КБТ

У середньому в осіб, які приймали МТ, зареєстровано 0,6 випадка розвитку ПЕ на 1 хворого при застосуванні препарату у низьких дозах і 0,9 — у середніх дозах. Кількість ПЕ під час терапії ЛФ становила 0,8 випадка на 1 хворого, а при застосуванні КБТ — 0,9 випадка. Достовірно рідше (0,3 випадка на 1 хворого) спостерігали ускладнення при застосуванні СС порівняно з усіма досліджуваними групами ($p < 0,001$) (рис. 2).

Частота розвитку ПЕ/відміни лікування внаслідок побічної дії різних варіантів БТ у хворих на РА (%)

Побічний ефект	МТ <15 мг/тиж (n=59)	МТ ≥15 мг/тиж (n=98)	ЛФ (n=95)	СС (n=76)	КБТ (n=74)
Алопеція	5,1/1,7	12,2 [†] /3,1	16,8 ^{††} /2,1	0/0	8,1/1,3
Дерматит	0/0	2,0/2,0	11,5 [*] /7,3 [*]	3,9/3,9	4,0/2,7
Стоматит	6,7 [‡] /3,4	10,2 ^{‡‡} /1,0	0/0	0/0	8,1 [‡] /2,7
Шлункова диспепсія	10,1/5,1	22,4 ^{‡‡‡} /5,1	5,2/0	7,8/5,8	14,8 [‡] /5,4
Кишкова диспепсія	1,7/1,7	2,0/2,0	6,3/1,1	9,8 [‡] /5,9	2,7/1,3
Підвищення активності АлАТ, АсАТ	8,5 [‡] /1,1	17,3 ^{‡‡} /6,1	10,5 [‡] /0	0/0	18,9 ^{‡‡‡} /8,1 [‡]
Фіброзний гепатит	1,7/1,7	0/0	0/0	0/0	0/0
Гастроентерологічні ПЕ загалом	20,3/8,5	44,8 ^{‡‡‡‡} /14,2 ^{‡‡}	24,2/2,1	19,6/13,7 [‡]	36,4 [‡] /14,8 ^{‡‡}
Анемія	13,5 ^{‡‡‡‡} /6,8	6,1 [‡] /3,1	0/0	0/0	2,7/1,3
Лейкопенія	5,1/0	4,1/2,1	7,3/0	0/0	2,7/1,3
Тромбоцитопенія	3,4/0	2,0/1,0	1,0/0	0/0	0/0
Панцитопенія	0/0	6,1 [‡] /6,1 [‡]	0/0	0/0	2,7/2,7
Еозинофілія	0/0	0/0	6,3/0	0	0
Гематологічні ускладнення загалом	22,0 ^{‡‡‡} /6,7 [‡]	18,3 ^{‡‡‡} /11,2 ^{‡‡‡}	14,7 ^{‡‡} /0	0/0	2,7/1,3
Підвищення артеріального тиску	0/0	0/0	3,1/0	0/0	1,3/0
Тахікардія	0/0	0/0	1,0/0	0	0
Імуносупресивна дія	8,4/3,4	5,1/2,0	3,1/0	0/0	10,8 [‡] /8,1 [‡]
Ускладнення з боку нервової системи	0/0	3,1/1,0	2,1/2,1	3,9/1,3	0/0
Ускладнення з боку органів дихання	0/0	1,0/0	1,0/0	2,6/2,6	2,7/1,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ порівняно з МТ <15 мг/тиж; † $p < 0,05$ порівняно з МТ ≥15 мг/тиж; †† $p < 0,05$; ††† $p < 0,01$; †††† $p < 0,001$ порівняно з СС; ‡ $p < 0,05$; ‡‡ $p < 0,01$; ‡‡‡ $p < 0,001$ порівняно з ЛФ; ‡‡‡‡ $p < 0,001$ порівняно з КБТ.

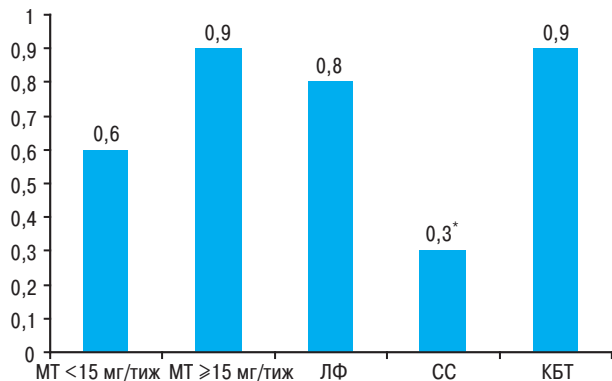


Рис. 2. Середня кількість ПЕ на 1 хворого РА при застосуванні різних варіантів БТ. * $p < 0,001$ порівняно з МТ, ЛФ чи КБТ

Проведено аналіз структури побічних ефектів БП (табл. 3). Як свідчать дані, випадки посиленого випадіння волосся спостерігалися в усіх досліджуваних групах, окрім групи СС. Розвиток алопеції при застосуванні МТ у низьких та середніх дозах відзначали у 3 (5,1%) та 12 (12,2%) пацієнтів відповідно, у тому числі у 1 та 3 осіб з потребою відміни БТ. Вірогідно частіше алопеція виникала у групі ЛФ (у 16 осіб; 16,8%) порівняно з групою хворих, які приймали МТ у низьких дозах, проте кількість осіб, що потребували відміни БП, достовірно не відрізнялася — по 2 хворих у кожній групі. Прийом КБТ призвів до розвитку алопеції у 6 (8,1%) осіб, з них 1 пацієнт припинив лікування.

Дерматит найчастіше виявляли у групі ЛФ — 11 (11,5%) осіб, з них відмінили препарат у 7 (7,36%) хворих. Появу дерматиту на фоні прийому МТ відмічено лише у разі застосування препарату у середніх дозах — у 2 хворих. Стільки ж осіб у зв'язку з дерматитом були змушені припинити лікування СС та КБТ.

Розвиток стоматиту спостерігався лише у хворих, які приймали МТ (у 4 і 10 осіб відповідно при застосуванні препарату у низьких та середніх дозах) та КБТ (у 6 осіб).

Ускладнення з боку травного тракту становили найбільшу частку у структурі ПЕ в усіх досліджуваних групах, окрім групи ЛФ — лише 2 (2,1%) особи відмі-

нили ЛФ, що достовірно менше порівняно з хворими, які приймали МТ у середніх дозах (5 (8,4%) хворих), СС (7 (13,4%) хворих) чи КБТ (11 (14,8%) хворих). Серед ПЕ з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні МТ та КБТ найчастіше відзначали шлункову диспепсію (нудота, біль у животі) та підвищення печінкових амінотрансфераз, в той час як на фоні прийому ЛФ чи СС — кишкову диспепсію (діарею).

Гематологічні ускладнення виникали при застосуванні усіх варіантів БТ, окрім СС. МТ у низьких та середніх дозах викликав такі ПЕ у 13 (22%) та 18 (18,3%) пацієнтів відповідно, відмінили препарат у 4 (6,0%) та 11 (11,2%) осіб зазначених груп. Прийом ЛФ спричинив появу гематологічних ускладнень майже у такої ж кількості хворих — 14 (14,7%) осіб, проте жоден з них не потребував відміни БТ. У 6 (8,1%) пацієнтів, які приймали КБТ, виявлені зміни з боку системи крові, з них 4 особи відмінили лікування. У структурі гематологічних ПЕ при застосуванні МТ та КБТ переважали анемія (<110 г/л) та панцитопенія, ЛФ — лейкопенія (<4·10⁹/л) та еозинофілія.

Імуносупресивна дія препаратів (загострення хронічних вогнищ інфекції, кандидоз шкіри та слизових оболонок, гнійні ураження) проявлялася при КБТ у 8 (10,8%) осіб, у тому числі у 6 (8,1%) з потребою відміни лікування, рідше — при застосуванні МТ незалежно від дози — у 2 хворих.

Відзначали поодинокі випадки ускладнень з боку нервової системи (головний біль, запаморочення, порушення пам'яті, погіршення слуху та нюху) — по 3 хворі у групах, де застосовували МТ у дозі ≥5 мг/тиж і СС, та у 2 хворих, які приймали ЛФ; з боку дихальної системи (кашель, бронхообструктивний синдром, бронхорея) — по 1 хворому при лікуванні МТ у дозі ≥15 мг/тиж та ЛФ і по 2 хворих, які приймали СС та КБТ. У 1 пацієнта, який приймав МТ у дозі <15 мг/тиж, розвинувся фіброзний гепатит. Судинні реакції з рефлекторною тахікардією виникли у 1 хворого, який отримував терапію ЛФ.

Жодного смертельного випадку чи стійкої втрати працездатності внаслідок ПЕ не зареєстровано.

Загалом у структурі ускладнень переважали: у разі прийому МТ — гастроентерологічні та гематологічні ПЕ, ЛФ — дерматит, СС — диспепсія, КБТ — диспепсія та імуносупресивна дія БП. Частота розвитку гематологічних ускладнень, стоматиту та імуносупресивної дії не залежала від дози МТ, алопеція, дерматит і гастроентерологічні ускладнення частіше спостерігались у пацієнтів, які приймали МТ у дозі ≥ 15 мг/тиж.

Аналіз впливу окремих факторів на переносимість БТ виявив тенденцію до зростання частоти ПЕ з віком при застосуванні будь-якого варіанта БТ, хоча різниця між групами була недостовірною. Так, у хворих, які лікувалися СС, частота ПЕ у віці до 60 років становила 29,3%, у осіб віком старше 60 років — 33,3%. При лікуванні КБТ ці величини становили 30,1 і 36,3% відповідно. Аналогічні тенденції спостерігались і у разі застосування МТ чи ЛФ.

Частота розвитку ПЕ певною мірою залежала від того, чи приймали хворі раніше інші БП. Так, МТ чи ЛФ у ролі другого-третього БП викликали ускладнення достовірно частіше (у 33,8 і 21,7% випадків) порівняно із хворими, які приймали МТ чи ЛФ як перший БП (у 24,4 і 6,25% випадків відповідно). Водночас поява ускладнень при лікуванні СС та КБТ не залежала від аналізованого фактора. Можливим поясненням цього результату є той факт, що КБТ призначали насамперед пацієнтам з неефективністю БП на попередньому етапі, а МТ та ЛФ — хворим із непереносимістю лікування іншими препаратами, тобто більшою мірою схильних до повторного розвитку ускладнень БТ.

ПЕ при лікуванні ЛФ виникали порівняно рано — протягом перших 10 міс, в середньому — через $5,01 \pm 0,83$ міс, в той час як прийом МТ супроводжувався розвитком ускладнень навіть через 5–6 років БТ, в середньому — через 2 роки ($22,6 \pm 2,74$ міс), що свідчить про необхідність ретельного моніторингу токсичності МТ протягом усього періоду його прийому. У хворих, які лікувалися СС та КБТ, ПЕ виникали протягом 2,5–3 років, в середньому через 10–12 міс (для СС — $10,3 \pm 3,44$, для КБТ — $12,1 \pm 3,25$ міс).

Частота появи ПЕ була вищою у пацієнтів із супутньою патологією в усіх досліджуваних групах. Зокрема, у пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями розвиток шлунково-кишкових ускладнень спостерігався достовірно частіше порівняно з особами без зазначеної патології. Загалом серед усього контингенту обстежених із супутніми захворюваннями ПЕ виникали у 28,9% випадків, в той час як у осіб без такої патології — у 19,7% випадків ($p > 0,05$).

Згідно з отриманими нами результатами, переносимість БТ не залежала від супутнього прийому ГК у жодній групі.

Прийом ФК у пацієнтів, які застосовують МТ, на думку більшості зарубіжних дослідників, сприяє кращій переносимості препарату [7, 11, 21, 29]. Отримані нами результати узгоджуються з міжнародними даними: ПЕ у пацієнтів, які не приймали ФК, виникали вірогідно частіше незалежно від дози МТ (в середньому у 52,4% порівняно з 23,5% у хворих із супутнім прийомом ФК; $p < 0,01$). Достовірною була різниця щодо гастроентерологічних та гематологічних ускладнень, тоб-

то ефектів, пов'язаних із дефіцитом фолатів [1, 9, 28] (табл. 4). Суттєвою, хоча й недостовірною, була різниця у частоті розвитку стоматиту.

Таблиця 4

Вплив супутнього прийому ФК на розвиток ПЕ МТ (%)

ПЕ	МТ в дозі 7,5–20 мг/тиж (в середньому $11,6 \pm 0,29$ мг/тиж) (n=157)	
	без прийому ФК (n=21)	із прийомом ФК (n=136)
Шкірні ускладнення	4,4	3,7
Стоматит	9,5	0,7
Гастроентерологічні ускладнення	26,1	9,6*
Гематологічні ускладнення	21,7	7,4*
Імуносупресивна дія	4,4	2,2

* $p < 0,05$ порівняно з групою хворих, які не приймали ФК.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані нами результати свідчать про високу частоту розвитку ПЕ МТ. У 42–70% хворих, які приймали препарат у низьких та середніх дозах, зареєстровані ускладнення БТ, кожен четвертий пацієнт був змушений припинити лікування. Подібні результати спостерігали і у дослідженнях L.M. Buckley та співавторів, J.S. Coblyn та співавторів [7, 8] — 19–22% пацієнтів відмінили МТ у зв'язку з розвитком ПЕ. Літературні дані свідчать, що ураження травного каналу є частим проявом токсичного впливу МТ і становить у структурі ПЕ препарату до 74% випадків [29, 38]. Згідно з отриманими нами результатами, поряд з гастроентерологічними, вагому частку у структурі ПЕ МТ займали і гематологічні ускладнення. Порушення з боку системи крові на фоні лікування носять, як правило, транзиторний характер і можуть розвинути на будь-якому етапі терапії [1]. Отримані нами дані підтверджують цю думку — гематологічні ускладнення з потребою відміни МТ виникали і через 5–6 років його прийому.

Незадовільна переносимість ЛФ призвела до відміни препарату лише у 12,6% обстежених. Пронизькутоксичність ЛФ порівняно з МТ свідчать і результати дослідження, проведеного групою вчених на чолі з P. Emery (2002), в якому взяли участь близько 40 тис. хворих на РА [11]. На думку інших авторів [10], частота розвитку ПЕ зазначених БП є зіставною. У дослідженнях J.S. Coblyn та співавторів, P.J. Hewitson та співавторів, E.A. Holm та співавторів [8, 19, 20] застосування ЛФ супроводжувалося, насамперед появою діареї, алопеції, рідше — дерматиту та зростанням частоти виникнення інфекційних ускладнень. Згідно з результатами наших спостережень серед ПЕ ЛФ найчастіше виникав дерматит. Жоден хворий не відмінив БТ у зв'язку з імуносупресивною дією ЛФ. Чимало досліджень свідчать про гепатотоксичний вплив препарату, такий як зростання рівня печінкових амінотрансфераз і нерідко — про розвиток анемічного синдрому на фоні БТ ЛФ [6, 22, 25, 30, 36, 37]. Проте згідно з нашими даними помірно зростання рівня печінкових ферментів без потреби відміни лікування спостерігалось лише у 10 осіб, розвитку анемії не зареєстровано в жодному випадку.

За даними літератури переносимість СС зіставна з такою МТ [26], що узгоджується з отриманим нами результатом. До найчастіших ускладнень тера-

пії СС, як і у дослідженні М.Е. Suarez-Almazor та спів-авторів [42], належали кишкова диспепсія (діарея) та дерматит.

Одночасне застосування кількох БП призводить до зростання частоти ПЕ [42, 45], на думку інших дослідників — не посилює токсичності терапії [10, 14, 17, 23, 24]. Наші результати свідчать про необхідність відміни КБТ у зв'язку з ПЕ у 40,5% хворих, які виникають достовірно частіше, ніж у групі ЛФ та СС. Значні коливання частоти ПЕ при застосуванні КБТ у міжнародних та вітчизняних дослідженнях пов'язані, ймовірно, з різницею у вибраних комбінаціях БП.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток ПЕ — одна з основних причин відміни БТ при РА (у 12,6–40,5% хворих), що потребує суворого дотримання рекомендацій щодо моніторингу токсичності БП, особливо за наявності супутніх захворювань.

2. У разі призначення ЛФ контроль переносимості препарату слід проводити, насамперед, в перші 10 міс лікування, в той час як у пацієнтів, які приймають МТ, ретельний моніторинг токсичності необхідно здійснювати протягом усього періоду БТ.

3. У структурі ускладнень БТ переважають такі ПЕ: для МТ — диспептичні розлади та гематологічні ускладнення, для ЛФ — дерматит, для СС — диспепсія, для КБТ — диспепсія та імуносупресивна дія.

4. При застосуванні МТ у середніх дозах достовірно частіше порівняно з низькими дозами відзначають гастроентерологічні ускладнення, але частота випадків відміни лікування внаслідок ПЕ приблизно однакова.

5. Супутній прийом ФК у пацієнтів, які застосовують МТ, в середньому в 2–3 рази знижує частоту розвитку гастроентерологічних та гематологічних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Насонов Е.Л., Соловьев С.К.** (2000) Применение метотрексата в ревматологии. Медицина, Москва, 128 с.
2. **Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченко Н.І.** (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Київ, 680 с.
3. **Alarcon G.S., Tracy I.C., Strand G.M. et al.** (1995) Survival of drug discontinuation analysis in large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 708–712.
4. **American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines** (2002) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum.*, 46: 328–346.
5. **Bolonga C., Jorgensen C., Sany J.** (1997) Methotrexate as the initial second-line disease modifying agent in the treatment of rheumatoid arthritis patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 15: 597–601.
6. **Breedveld F.C., Dayer J.M.** (2000) Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum. Dis.*, 59(11): 841–849.
7. **Buckley L.M., Vacek P.M., Cooper S.M.** (1998) Administration of folic acid after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 17: 1158–1161.
8. **Coblyn J.S., Shadick N., Helfgott S.** (2001) Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44(5): 1048–1051.
9. **Coleiro B., Mallia C.** (1999) Toxicity profile of methotrexate in rheumatoid arthritis. A preliminary survey. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 455: 359–365.
10. **Dougados M., Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P. et al.** (1999) Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single component. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 220–225.

11. **Ede A., Laan R., Rood M. et al.** (2001) Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 44(7): 1515–1524.

12. **Emery P., Cannon G., Holden W. et al.** (2002) Results from a cohort of over 40,000 rheumatoid arthritis patients: adverse event profiles of leflunomide, methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12–15 June 2002, Stockholm. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(Suppl.1): 42.

13. **Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F.** (1990) The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.*, 33: 449–61.

14. **Ferraz M.B. et al.** (1994) Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand. J. Rheumatol.*, 23: 230–236.

15. **Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al.** (2008) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis.*, 67: iii2–iii25.

16. **Gabriel S.E.** (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 27: 269–581.

17. **Glegg D.O. and HCQ/MTX study group** (1993) Combination hydroxychloroquine and methotrexate in the of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 36, (Suppl. 1): 53.

18. **Hamilton J., McInnes I., Thomson E. et al.** (2001) Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 566–572.

19. **Hewitson P.J., Debroe S., McBride A., Milne R.** (2000) Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 25(4): 295–302.

20. **Holm E.A., Balslev E., Jemec G.B.** (2001) Vasculitis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology.*, 203(3): 258–259.

21. **Iqbal M.P., Sultana F., Mehboobali N., Pervez S.** (2001) Folic acid protects against suppression of growth by methotrexate in mice. *Biopharm. Drug. Dispos.*, 22(4): 169–178.

22. **Koenig A.S., Abruzzo J.L.** (2002) Leflunomide induced fevers, thrombocytosis, and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis. *J. Rheumatol.*, 29(1): 192–194.

23. **Kremer J.M.** (1999) Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 29: 14–26.

24. **Kremer J.M., Caldwell J.R., Cannon G.W. et al.** (2000) The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are falling on methotrexate treatment alone: a double-blind placebo controlled study. *Arthritis. Rheum.*, 43(Suppl. 9): 224.

25. **Legras A., Bergemer-Fouquet A.M., Jonville-Bera A.P.** (2002) Fatal hepatitis with leflunomide and itraconazole. *Am. J. Med.*, 113(4): 352–353.

26. **Maetzel A., Wong A., Strand V. et al.** (2000) Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*, 39: 975–981.

27. **Menninger H., Herborn G., Sander O. et al.** (1998) A 36-month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 37: 1060–1068.

28. **McKendry R.J., Dale P.** (1993) Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 20(11): 1850–1856.

29. **Ortiz Z.** (1998) Folic and folinic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 25: 36–43.

30. **Osiri M., Shea B., Robinson V. et al.** (2003) Leflunomide for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: 2047.

31. **Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Papadopoulos I.A. et al.** (2002) Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study. *J. Rheumatol.*, 29(2): 261–266.

32. Pincus T., Marcum S.B., Callahan L.F. (1992) Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. II. Second line drugs and prednisone. *J. Rheumatol.*, 19: 1885–1894.
33. Riel P.L., Smolen J.S., Emery P. et al. (2004) Leflunomide: a manageable safety profile. *J. Rheumatol.*, 31(71): 21–24.
34. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. (2008) American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arth. Rheum.*, 59: 762–784.
35. Singh G., Fleis J.F., Williams C.A. et al. (1991) Toxicity profiles of DMARD in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 18: 188–194.
36. Smolen J.S., Emery P. (2000) Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 39(1): 48–56.
37. Smolen J.S., Graninger W.B., Emery P. (2000) Leflunomide, a new disease-modifying antirheumatic drug and the never ending rheumatoid arthritis story. *Rheumatology (Oxford)*, 39(7): 689–692.
38. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared placebo or methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 159: 2542–2550.
39. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. (2000) Antimalarials for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3.
40. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. (2000) Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3.
41. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. (2000) Methotrexate for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3.
42. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. (2000) Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3.
43. Suarez-Almazor M.E., Spooner C., Belseck E. (2000) Penicillamine for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3.
44. Suresh E., Morris I.M., Mattingly P.C. (2004) Use of minocycline in rheumatoid arthritis: a district general hospital experience. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1354–1355.
45. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. (1995) Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 333: 137–141.
46. The Hera Study Group (1995) A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the Hera study. *Am. J. Med.*, 156–158.
47. Tilley B.C., Alarcon G.S., Heyse S.P. et al. (1995) Minocycline in Rheumatoid Arthritis: A 48-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch. Intern. Med.*, 122: 81–89.
48. Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharies M.A. et al. (2000) Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J. Rheumatol.*, 27: 623–629.
49. Whisnant J.K., Pelkey J. (1982) Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities // *Ann. Rheum. Dis.*, 41(Suppl. 1): 44–47.
50. Wolfe F., Hawley D.J., Cathey M.A. (1990) Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J. Rheumatol.*, 17: 994–1002.

ПРОБЛЕМА ПЕРЕНОСИМОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЙДНОГО АРТРИТА

О.Б. Яременко, Г.М. Микитенко

Резюме. Изучена переносимость лечения метотрексатом (МТ), лефлуномидом (ЛФ), сульфасалазином (СС) и комбинированной базисной терапией (КБТ) у 402 больных ревматоидным артритом (РА). При применении МТ в низких дозах (< 15 мг/нед) побочные эффекты (ПЭ) наблюдались у 42,3% человек, в средних дозах (≥ 15 мг/нед) — в 1,6 раза чаще, однако частота отмены МТ из-за ПЭ не зависела от дозы (у 25,4 и 29,5% больных соответственно). У половины лиц, принимавших ЛФ, возникли ПЭ, но лишь 12,6% больных прекратили БТ, что достоверно реже по сравнению с МТ или КБТ.

На фоне лечения СС ПЭ развивались наиболее редко (у 29,4% пациентов), однако почти все больные (21,5%) вынуждены были отменить применение препарата. Прием КБТ сопровождался развитием ПЭ у 56,7% больных, а необходимость отмены лечения возникала в 1,4–3,2 раза чаще по сравнению с другими группами. В структуре осложнений преобладали: в случае приема МТ — гастроэнтерологические и гематологические ПЭ, ЛФ — дерматит, СС — диспепсия, КБТ — диспепсия и иммуносупрессивное действие. При лечении ЛФ ПЭ возникали на протяжении первых 10 мес, а при лечении МТ — даже через 5–6 лет. У больных, не принимавших фолиевую кислоту (ФК), ПЭ (преимущественно гастроэнтерологические и гематологические) возникали в 2,2 раза чаще по сравнению с больными с сопутствующим приемом ФК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, комбинированная базисная терапия, побочные эффекты.

THE TOLERANCE OF BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.B. Yaremenko, G.M. Mikitenko

Summary. The tolerance to the treatment with methotrexate (MT), leflunomide (LF), sulfasalazine (SS) and combined basic therapy (CBT) in 402 patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) was evaluated. Side effects (SE) were observed in 42.3% pts who received low doses of MT (< 15 mg/week) and 1.6 times more often in subgroup received moderate doses of MT (≥ 15 mg/week), but frequency of SE with cessation of MT treatment did not depend on the dose (25.4 and 29.5% pts, respectively). Half of the pts receiving LF developed SE, but only 12.6% pts stopped BT, that more rare in comparison with group MT or CBT. SE in SS treatment arm were the rarest (in 29.4% pts), at the same time, almost all of the patients (21.5%) needed to cancel BT. CBT treatment led to development of SE in 56.7% pts and necessity to cancel the treatment were 1.4–3.2 times more often comparing with other arms. In structure of complications prevailed: for MT — gastroenterological and hematological SE, LF — skin allergy, SS — dyspepsia, CBT — dyspepsia and immunosuppression. SE of LF appeared within the first 10 months, while MT — even in 5–6 years. SE were 2.2 times more often in the pts who did not receive folic acid (FA) than in pts with FA concomitant treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, combined basic therapy, side effects.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 2