

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

МЕТОТРЕКСАТНАЯ ЯЗВА СЛИЗИСТОЙ ЯЗЫКА, ДЛИТЕЛЬНО ИМИТИРОВАВШАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННУЮ **

М.Д.Евсикова, Ю.В.Муравьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Стоматит является одной из проблем, причиняющих беспокойство в период лечения метотрексатом больных ревматоидным артритом (РА). Так, по данным одних исследователей, язвы слизистой ротовой полости отмечаются у трети больных РА, получающих метотрексат, а 13% вынуждены из-за них прекращать прием препарата [5]. По данным других авторов стоматит, как язвенный, так и не язвенный, наблюдается у 6-55% леченых метотрексатом больных РА [2,6]. У некоторых пациентов боли во рту становятся очень выраженными, хотя обычно не являются основной причиной отмены препарата [3]. Выраженность стоматита оценивают по степеням: 0 - нет стоматита; 1 - болезненность слизистой ротовой полости; 2 - имеются язвы, но больной может пережевывать пищу; 3 - имеющиеся язвы делают невозможным прием пищи [4].

В листке с информацией о препарате (вкладываемом в каждую упаковку метотрексата), в разделе "побочные действия" перечислен стоматит, однако не указано, что он может быть язвенным (Производитель "ЭБЕВЕ" Арцнай-mittel Гес.м.б. Х., А-4866 Унтеррах, Австрия). О том, что язвенный стоматит относится к побочным действиям метотрексата, можно прочесть в Регистре лекарственных средств России [1]. Однако появление язв слизистой ротовой полости не всегда связывают с лечением метотрексатом. Приводим собственное наблюдение.

Больная Н. 54 лет, в 1977 г у нее диагностирован РА и рекомендованы НПВП (диклофенак или индометацин 100-150 мг/сут). В 1987 г ей впервые был назначен медленно-действующий препарат - кризанол (по общепринятой схеме). В декабре 1991 г, в связи с обострением артрита, была госпитализирована в клинику Института ревматологии, где подтвержден РА серопозитивный с внесуставными проявлениями (лимфаденопатия, ревматоидные узлы), активность 2 степени, рентгенологическая стадия III, функциональная способность 2 степени. Из-за недостаточной эффективности кризанол был заменен на метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Через 2 года лечения метотрексатом, который оказывал положительное лечебное действие на суставной синдром, в ноябре 1993 г. у нее появилась болезненная язва на правой боковой поверхности языка размером около 1 см в диаметре. Больная обратилась за медицинской

помощью к стоматологу по месту жительства. Местное лечение антибиотиками в течение 4-х мес было безрезультатным. Трижды в течение этого периода времени проводилась биопсия язвы языка (подозревался рак), однако морфологической верификации последнего не получено. Для уточнения диагноза больную направили в городской онкологический диспансер. Все это время, вплоть до момента госпитализации (23.02.94г.), она аккуратно продолжала принимать метотрексат в прежней дозе. Диагноз при поступлении: Рак правой боковой поверхности языка. При осмотре: на правой боковой поверхности языка имеется смешанная болезненная кратерообразная язва с плотными краями, диаметром 1 см. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

После обследования была рекомендована гемиглоссэктомия. 3.03.1994 г под эндотрахеальным наркозом, отступив на 1 см от края язвы, проведены разрезы слизистой языка электроножом. Иссечен участок тканей языка с язвой. При гистологическом исследовании, проведенном во время операции, выявлены изменения, характерные для банальной язвы с выраженным воспалением и грануляцией, признаков злокачественного роста не обнаружено.

Ранний послеоперационный период осложнился остановкой дыхания и сердечной деятельности, потребовавших проведения реанимационных мероприятий (в т.ч. наложения трахеостомы). В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко. Заживление первичное.

Гистологическое исследование № 677-84 от 11.03.94г. - хроническая язва с грануляциями, фиброзом и выраженным воспалением, на поверхности большое количество микроклубочных скоплений.

Выписана 17.03.94г. под наблюдение стоматолога по месту жительства с диагнозом: Хроническая язва боковой поверхности языка. Состояние после хирургического лечения.

Эта грустная история случилась с больной, которая в настоящее время наблюдается в Институте ревматологии по поводу РА, продолжает лечение НПВП, а в качестве медленно-действующего препарата получает сульфасалазин.

Вышеописанный случай следует отнести к категории медикаментозных ошибок*, поскольку прекращение приема метотрексата на ранних этапах возникновения стоматита извело бы больную от серьезной (потребовавшей госпитализации) неблагоприятной лекарственной реакции и необходимости подвергать свою жизнь опасности, а также позволило бы не осуществлять совершенно ненужное, но дорогостоящее хирургическое вмешательство. Очевидно, что не только ревматологу, которого в поликлинике по месту жительства просто не было, но и врачу другой специальности, в частности стоматологу, следует помнить, что язвенные стоматиты нередко бывают лекарственными. К сожалению, листок-вкладыш не всегда содержит достаточную информацию о неблагоприятных реакциях лекарств, поэтому не нужно забывать о Регистре лекарственных средств России, дающих более полную информацию о препаратах.

Примечания

* Медикаментозная ошибка - любое предупреждаемое событие, которое может стать причиной или привести к неправильному, наносящему вред больному, применению лекарственного препарата в условиях, когда и врач, и пациент знают о его назначении.

**Выражаем благодарность заместителю главного врача по лечебной работе онкологического диспансера №1 Кожанову Л.Г. за предоставленную возможность пользоваться архивом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2003, выпуск 10, 1438 с.
2. Kremer J.M., Phelps C.T. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 138-145
3. McKendry R.J.R., Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, 685-689
4. Skeel R.T. Systemic assessment of the patients with cancer, *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Edited by RT Skeel. Boston, Little Brown, 1987.
5. Tate T.J., Le Gallez P., Astbury C., Bird H.A. A clinical and biochemical assessment of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1994, 13, 75-79
6. Tugwell P., Bennet K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 358-366

Поступила 27.06.03.