

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

МЕТОТРЕКСАТНАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ, ВОЗНИКШАЯ У БОЛЬНОЙ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

В рекомендациях по динамическому наблюдению больных ревматическими заболеваниями, получающих метотрексат (МТ), миелосупрессия стоит на первом месте среди неблагоприятных реакций, требующих регулярного (каждые 4-8 нед) контроля общего анализа крови и количества тромбоцитов, при этом показаниями для немедленного прерывания лечения являются следующие данные: лейкоциты $<4,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Мониторинг токсичности МТ (в том числе гематологической) при ревматоидном артрите (РА), с позиции доказательной медицины, следует осуществлять первые 6 мес ежемесячно [2]. Кроме того, считается, что начальная доза МТ в большинстве случаев составляет 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста - 5 мг/нед, при этом лечебный эффект МТ оценивается через 4-8 нед, и при его отсутствии при условии нормальной переносимости дозу МТ постепенно увеличивают по 2,5 мг/нед [3].

Несоблюдение любого из этих правил в период лечения МТ является медикаментозной ошибкой с нанесением вреда больному [4].

Приводим собственное наблюдение. Больной Т. в 1993г в возрасте 53-х лет был диагностирован РА, и в качестве болезни модифицирующего препарата назначен МТ в дозе 7,5 мг/нед одновременно с различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): метиндолом-ретардом, вольтареном или ортофеном. Спустя 4,5 мес МТ был отменен по рекомендации участкового врача в связи с повышением показателей АлАТ (1,45мккат/л при норме 0,1-0,68мккат/л) и АсАТ (0,6мккат/л при норме 0,1-0,45мккат/л); а также появлением лейкоцитурии (5-7 в п/зр.), в связи с чем были назначены фурадонин, а затем 5 НОК. В ноябре 1995 г госпитализирована в Институт ревматологии с диагнозом: РА с внесуставными проявлениями (лихорадка, анемия). Вторичный амилоидоз? Хронический пиелонефрит. Лабораторные показатели: Нв 91г/л, эритроциты 2,4 млн., лейкоциты $5,2 \times 10^9/\text{л}$: п.я. 2%, с.я. 60%, лимф. 21%, моноциты 17%, тромбоциты $132 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 70 мм/час, ревматоидный фактор отр., СРБ > 6 едОП - соответствовали высокой степени активности воспалительного процесса.

Изменения в анализе мочи (белок 0,425 г/л, эритроциты 1-3 в п/зр., лейкоциты 12-16 в п/зр., бактерии в значительном количестве) послужили основанием для назначения двухнедельного курса нитроксолина.

Проведена биопсия десны - отложений масс амилоида не выявлено.

Возобновлены прием МТ с 14.12.1995г в дозе 7,5 мг/нед и диклофенака 150 мг/сут.

Лабораторные показатели к выписке 26.12.95г.: Нв 100 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ

67 мм/час. В анализе мочи: реакция кислая, плотность 1014, белок 0,2 г/л, сахар отр., эритроциты 1-3 в п/зр., лейкоциты 10-15-20 в п/зр, бактерии +.

Рекомендовано лечение уроантисептиками до нормализации анализов мочи, продолжение приема МТ (при условии отсутствия бактериурии и лейкоцитурии); начать прием преднизолона 10 мг/сут., продолжить диклофенак, коринфар 10мг x 3 раза в связи с периодическим повышением АД.

В марте 1998г, т.е. после более чем двухлетнего лечения МТ по 7,5 мг/нед, на фоне клинической ремиссии (Нв 114г/л, лейкоциты 4,3 тыс., СОЭ 10 мм/час, нормальные показатели общего анализа мочи) согласно рекомендации консультанта-ревматолога доза МТ снижена до 5 мг/нед.

С конца 1999 г - ухудшение (артриты мелких суставов кистей и стоп, коленных суставов), по поводу которого в апреле 2000г. повторно госпитализирована в Институт ревматологии. Лабораторные показатели: Нв 118 г/л, эритроциты $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $3,2 \times 10^9/\text{л}$; формула без особенностей, тромбоциты $160 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 45 мм/час. В общем анализе мочи патологии не отмечено. 4.05.00 г при гастроскопии обнаружено 5 плоских эрозий антрума (к терапии добавлен ранитидин 150мг x 2 р/сут); произведена биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: отложений масс амилоида не выявлено. Поскольку в повторном анализе крови от 3.05.00 г лейкопении не отмечено (лейкоциты - $4,2 \times 10^9/\text{л}$), доза МТ с 06.05.00 была увеличена до 7,5 мг/нед.

С 12.05.00г, т.е. спустя одну неделю после первого увеличения дозы МТ, при сохранении сходных лабораторных показателей доза МТ повышена до 10 мг/нед.

После выписки рекомендовано: длительно МТ 7,5 - 10 мг/нед под контролем анализов крови и мочи ежемесячно, диклофенак 150 мг/сут в свечах, ранитидин 150 мг x 2 р/сут в течение 1 мес, коринфар 10 мг 3 р/сут.

В июне 2000г во время нахождения на даче больная отметила появление общей слабости. В этот период принимала МТ 10 мг/нед и целебрекс 400 мг/сут. С 6 июля в течение трех дней наблюдались жидкий стул, повышение температуры до 38-39°C, что вынудило больную вернуться в Москву и обратиться к терапевту по месту жительства. Не получив дополнительных рекомендаций, продолжала вышеуказанное лечение. В связи с тем, что в течение последующей недели лихорадка сохранялась, вызвала "скорую помощь", которая госпитализировала ее 17.07.00 в клиническую инфекционную больницу, где инфекционное заболевание не обнаружено. Выявлены изменения в общем анализе крови от 18.07.00 г.: Нв 67 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, ц.п. 0,96, лейкоциты $1,5 \times 10^9/\text{л}$: п.я. 1%, с.я.53%, лимфоциты 44%, моноциты(2%), тромбоциты $135 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 45мм/час. Биохимическое исследование крови от 20.07.00г.: амилаза 73ед/л, креатинин 89,0мкмоль/л, ЩФ 156Ед/л, Fe сыворотки $3,1\text{мкмоль/л}$,

трансаминазы в норме. В общем анализе крови от 24.07.00г. наблюдалось дальнейшее нарастание изменений: Нв 44 г/л, ц.п. 1,06, лейкоциты $1,3 \times 10^9$ /л: п.я.2%, с.я. 48%, лимфоциты 48%, моноциты 2%, тромбоциты 72×10^9 /л, СОЭ 80 мм/час. Сохранялись высокая лихорадка, неустойчивый стул, выраженная слабость, головокружение, незначительные артралгии. Была переведена в терапевтическое отделение ГКБ, где обращено внимание на факт длительного применения больной МТ и НПВП. МТ отменен с 26.07.00г. Состояние расценено как РА тяжелого течения. В повторном анализе крови от 25.07.00г: Нв 53 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,76, лейкоциты $4,0 \times 10^9$ /л: п.я.1%, с.я. 80%, эоз. 1%, лимфоциты 16%, моноциты 2%, СОЭ 70 мм/час. Морфология эритроцитов: выраженный макроцитоз, умеренный пойкилоцитоз, встречаются эритроциты с базофильной зернистостью, полихроматофилия++, нормобласты 1:100 лейкоцитов. Биохимическое исследование: прямой билирубин 13,8мкмоль/л, общий 16,2мкмоль/л, железо сыворотки 13,1мкмоль/л, АлАТ 19ед/л, АсАТ 45ед/л, холестерин 4,7мкмоль/л. 26.07.00г. проведена ректоскопия, при которой установлен хронический внутренний геморрой. 27.07. исследование кала на скрытую кровь: реакция с бензидином -отр. ЭГДС: Поверхностный гастрит. Бульбит. УЗИ внутренних органов: печень 16,5см, повышенной эхоплотности. Селезенка 12,5x5,5см однородная. Закл.: гепатоспленомегалия. Диффузное изменение рпсreas. 1.08.00г. посев крови на стерильность: рост микрофлоры не выявлен. Пунктат костного мозга от 1.08.00г.: мегалобластная реакция.

Была диагностирована: В12 (фолиево)-дефицитная анемия (уровень В12 и фолиевой кислоты не определялся), т.е. мегалобластная анемия, связанная с приемом МТ. Роль НПВП в генезе анемии в данном случае не учитывалась так как больная продолжала прием препаратов этой группы. Лечение: с 1.08.00г внутримышечно витамин В12 1000 мкг в течение 16 дней ежедневно, с 17.08 по 22.08 по 500 мкг ежедневно, затем 500 мкг 2 раза в неделю; в/в струйно с момента поступления преднизолон (90 мг/сут -10 дней, затем по30 мг/сут - 10дней, с 15.08.00г. по 22.08.00г. по 15 мг/сут), вольтарен перорально 100 мг/сут и диклофенак 2,0 в/м н/ночь. 7.08.00 г - Нв 95г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, ц.п. 1,0, ретикулоциты 27%0, тромбоциты $182,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты $8,0 \times 10^9$ /л: миелоциты 1%, п.я. 7%, с.я. 74%, лимфоциты 10%, моноциты 8%, СОЭ 14 мм/час. 24.08.00 г - Нв 120 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}$ /л, ц.п.0,9, ретикулоциты 4%, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л.: миелоциты 1%, п.я. 2%, с.я.

81%, эоз. 1%, лимфоциты 10%, моноциты 5%, СОЭ 10 мм/час. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Хорошо известно, что МТ, являясь антагонистом фолиевой кислоты, может быть причиной развития мегалобластной анемии, в основе которой лежит накопление дезоксиридинмонофосфата, избыточное количество которого превращается в дезоксиридинтрифосфат, встраивающийся в ДНК, что приводит к нарушению ее синтеза и замедлению деления клеток при нормально созревающей цитоплазме. Клетки становятся крупными, с повышенным содержанием РНК по отношению к ДНК. Измененные таким образом предшественники эритроцитов (мегалобласты) разрушаются прямо в костном мозге, что приводит к снижению продукции эритроцитов, т.е. неэффективному эритропоэзу и повышению уровня непрямого билирубина в сыворотке крови [4]. Признаком мегалобластной анемии является выраженный макроцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, анизоцитоз, пойкилоцитоз. Число лейкоцитов и тромбоцитов также снижается, особенно при выраженной анемии. Причиной мегалобластной анемии может стать также дефицит фолиевой кислоты, нередким проявлением которого является понос и дефицит витамина В12 из-за нарушения всасывания последнего при выраженном дефиците фолиевой кислоты.

Факторами риска развития мегалобластной анемии при лечении МТ являются:

- * гипоальбуминемия;
- * снижение функции почек;
- * медикаментозные ошибки, связанные с нарушением дозового режима и контроля;
- * одновременный прием препаратов, вызывающих цитопению.

В приводимом нами примере длительное лечение МТ по 7,5 мг/нед сопровождалось клинической ремиссией РА, которая сменялась обострением после снижения дозы МТ (до 5 мг/нед), в связи с чем доза препарата была вновь увеличена до 7,5 мг/нед, а спустя всего одну неделю (первая ошибка) до 10 мг/сут.. Несмотря на появившиеся спустя три недели лихорадку и жидкий стул, больная продолжала прием МТ по 10 мг/нед. (вторая ошибка). В инфекционной больнице данных за инфекционное заболевание не было найдено, однако больная продолжала получать МТ, хотя у нее выявлялись выраженные и нарастающие гематологические изменения (третья ошибка).

Таким образом, мегалобластная анемия, возникшая у больной РА - это во время не распознанная неблагоприятная реакция на МТ.

Поступила 20.02.04

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств.Формулярная система. Выпуск 4.М., "Эхо", 2003,928 с
2. Насонов Е.Л.Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 2002, 10, 6, 294-301
3. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., Из-во "М-СИТИ",1996,345
4. Bates D.W.Relationship between medication errors and adverse drug events.J.Gen.Intern.Med.,1995,10,199-205
5. Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону. Под ред. Э.Фаучи,Ю.Браунвальда,К.Иссельбахера, и др. В двух томах. Пер. с англ. М.,Практика - Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002,1536