

# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СУЛЬФАСАЛАЗИНА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. В. Бадюкин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

### Резюме

Сульфасалазин является одним из основных болезнь-модифицирующих препаратов в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. В статье представлен механизм действия сульфасалазина и его активных метаболитов. Детально рассматриваются пути реализации противовоспалительного и иммуносупрессивного действия препарата. Приводятся результаты многочисленных исследований по эффективности сульфасалазина при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, псориатическом артрите и реактивных артритах с позиций доказательной медицины. Приводятся данные по переносимости и безопасности сульфасалазина с выделением гиперчувствительных и дозозависимых побочных реакций, а также конкретные мероприятия по их устранению и профилактике.

**Ключевые слова:** сульфасалазин, болезнь-модифицирующая терапия, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты

При всей значимости новых методов лечения и использования высоких технологий в терапии ревматических заболеваний (РЗ) до последнего времени не потеряли своего значения те лекарственные средства, которые были введены в клиническую практику в 30 - 40-х годах прошлого столетия. Это касается не только некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов, но и соединений золота и сульфасалазина. Сульфасалазин был специально разработан для лечения ревматоидного артрита (РА) и только позже спектр его применения был существенно расширен. В настоящее время он широко используется в клинической практике в качестве одного из основных болезнь-модифицирующих препаратов при хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. При РА он уступает по своей терапевтической активности метотрексату и лефлуномиду, но в комплексной терапии серонегативных спондилоартритов занимает лидирующее положение среди других базисных средств, прежде всего при анкилозирующем спондилоартрите (АС) и артропатиях, ассоциированных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Сульфасалазин (салицилазосульфацилпиримидин, сульфасалазопиридин, асульфин) является азосоединением сульфацилпиримидина (сульфидина) и 5-аминосалициловой кислоты (месаламина) [13,15,29,31]. 30% препарата абсорбируется в тонком кишечнике и выделяется желчью в неизменном виде. Оставшаяся часть сульфасалазина в толстом кишечнике диссоциирует на сульфацилпиримидин и 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК) под воздействием бактериального энзима - азоредуктазы. С 5-АСК связывают терапевтический эффект у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, в то время как при РА и АС основное значение принадлежит сульфацилпиримидину [13]. Сульфасалазин подвергается в печени гидроксигированию и N-ацетилированию. Период полужизни активных метаболитов сульфасалазина напрямую связан со свойствами ацетилирования, при этом медленные ацетиляторы пролонгируют их персистирование в организме. Сульфасалазин и сульфацилпиримидин легко про-

ходят гемато-энцефалический и другие естественные барьеры. Они накапливаются в синовиальной жидкости, хотя и в более низкой концентрации, чем в плазме [29,31]. Эффективность сульфасалазина и его метаболитов не всегда связана с уровнем их содержания в крови.

Механизм действия сульфасалазина представляется многоплановым (табл. 1). Результаты проведенных исследований свидетельствуют об противовоспалительном, иммуносупрессивном и антибактериальном действии этого препарата [1,4,15,20, 29,31]. Непосредственно противовоспалительное действие определяется ингибированием циклооксигеназы и липооксигеназы, что приводит к торможению синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, а также влиянием на функцию полиморфноядерных лейкоцитов, принимающих активное участие в развитии острого воспаления. Известно, что сульфасалазин тормозит хемотаксис, фагоцитоз и адгезию лейкоцитов. Он также способствует высвобождению аденозина, что, в свою очередь, ведет к подавлению локального воспаления путем ингибирования адгезии лейкоцитов. Препарат действует на свободные радикалы кислорода и азота и проявляет антиоксидантные свойства, которые реализуются индукцией экспрессии белка теплового шока (hsp72). Сульфацилпиримидин является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, имеющей прямое отношение к синтезу фолатов в клетках. Обсуждается влияние сульфасалазина и на продукцию матриксных металлопротеиназ.

Иммуносупрессивный эффект сульфасалазина и 5-АСК частично объясняется блокированием синтеза ДНК в иммунокомпетентных клетках, что приводит к нарушению их пролиферации и дифференциации. Сульфасалазин и его активный метаболит подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов и прежде всего ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8 [32]. Другим возможным механизмом его действия является супрессия ядерного фактора транскрипции В (NFkB) [39]. Этот белок регулирует транскрипцию генов многих медиаторов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении. Интересно, что такой эффект присущ только сульфасалазину и не наблюдается у сульфацилпиримидина и 5-АСК. Кроме того, сульфасалазин обладает локальным иммунорегуляторным эффектом на лимфоидную ткань кишечника.

Таблица 1

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФАСАЛАЗИНА И 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

- Подавление липооксигеназы, циклооксигеназы, простагландина E2
- Торможение хемотаксиса, фагоцитоза и адгезии полиморфноядерных лейкоцитов
- Увеличение концентрации свободного аденозина
- Ингибция метаболизма и транспорта фолиевой кислоты
- Индуцирование апоптоза макрофагов
- Торможение синтеза фактора активации тромбоцитов
- Антиоксидантная активность
- Подавление синтеза матричных металлопротеиназ
- Индуцирование экспрессии белка теплового шока (hsp72)
- Блокада синтеза ДНК в лимфоцитах
- Подавление синтеза иммуноглобулинов
- Торможение пролиферации и дифференциации иммунокомпетентных клеток
- Подавление ревазуляризации синовию
- Ингибция экспрессии провоспалительных цитокинов
- Подавление экспрессии ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8
- Супрессия NF $\kappa$ B

Как говорилось выше, сульфасалазин поначалу применялся только при лечении РА. С введением в клиническую практику стероидных гормонов интерес к нему явно уменьшился, но после серии рандомизированных клинических испытаний, в которых было доказано его противовоспалительное действие, он занял достойное место среди других болезнь-модифицирующих препаратов в лечении этого заболевания [2,4,8,15,20,29]. Уже первые открытые испытания по оценке эффективности сульфасалазина показали, что он по сравнению с плацебо достоверно контролирует симптомы РА, лабораторную активность воспалительного процесса, способствует разрешению ревматоидного синовита как по клиническим данным, так и по результатам ультразвукового и скинтиграфического исследований [6,31].

О высокой эффективности сульфасалазина при РА свидетельствуют результаты мета-анализа 15 контролируемых рандомизированных исследований, в котором 552 больных принимали этот препарат (основная группа) и 351 - плацебо (группа контроля) [40]. В основной группе по сравнению с контрольной в большей степени снижалась продолжительность утренней скованности (61% и 33% соответственно,  $p = 0,008$ ), интенсивность боли по ВАШ (42% и 15%,  $p \leq 0,0001$ ), суставной индекс (46% и 20%,  $p \leq 0,0001$ ), число болезненных (59% и 33%,  $p = 0,004$ ) и воспаленных (51% и 26%,  $p \leq 0,0001$ ) суставов, а также глобальная оценка активности болезни пациентом (26% и 14%,  $p = 0,02$ ). Отсутствие эффекта от проводимой терапии наблюдалось у 8% больных основной группы и у 21% - контрольной. В этом же исследовании проводилась сравнительная оценка сульфасалазина с гидроксихлорохином и тауредоном. Сульфасалазин существенно быстрее, чем гидроксихлорохин, обрывал лихорадку, уменьшал продолжительность утренней скованности и способствовал снижению СОЭ (43% и 26% соответственно). По сравнению с тауредоном он оказался менее эффективен, но и реже приводил к развитию побочных реакций (12% и 29%).

Болезнь-модифицирующее действие сульфасалазина прослеживается на основании данных рентгенологического анализа структурных изменений у больных РА. Лечение этим препаратом в течение 48 нед. способствовало достоверному снижению прироста эрозий в противоположность больным, которые лечились гидроксихлорохином [38]. В многоцентровом исследовании по изучению болезнь-модифицирующего действия сульфасалазина и лефлуномида оказалось, что оба препарата в равной степени задерживали рентгенологическое прогрессирование заболевания, хотя симптом-модифицирующий эффект был более выраженным при лечении лефлуномидом [35].

Сульфасалазин при РА по своей противовоспалительной активности эквивалентен тауредону и Д-пеницилламину, и в то же время он оказался более эффективен, чем гидроксихлорохин, ауранафин, азатиоприн [4,6,20,23]. Не всеми исследователями разделяется мнение, что метотрексат по своему терапевтическому потенциалу превосходит сульфасалазин. В рандомизирован-

ном контролируемом испытании, в котором больные с ранним РА (длительность заболевания не превышала 12 мес) принимали 2,0-3,0 г/сут. сульфасалазина или 7,5-15 мг/нед. метотрексата, не было получено достоверных различий в динамике отдельных параметров воспалительного процесса [5]. Мета-анализ различных болезнь-модифицирующих препаратов у более чем 5000 больных РА показал, что эффективность сульфасалазина при этом заболевании эквивалентна эффективности метотрексата [31]. В то же время он имеет явные преимущества перед метотрексатом в плане безопасности. Но все же клинический опыт свидетельствует о том, что у больных РА сульфасалазин обладает менее выраженным терапевтическим потенциалом по сравнению с метотрексатом и что его следует назначать больным с минимальной и умеренной активностью заболевания, медленно прогрессирующим течением и непереносимостью метотрексата.

В повседневной практике сульфасалазин применяют в нарастающей дозе. Обычно начинают с 500 мг/сут., еженедельно прибавляя по 500 мг. Лечебная доза препарата составляет 2,0 г/сут. Его действие начинается спустя 6-8 нед. от начала терапии, а наибольшая эффективность наступает спустя 12-16 нед. О рефрактерности к препарату можно говорить только к концу 4-6 месяца непрерывного приема. При неэффективности 2,0 г/сут. целесообразно дозу увеличить до 3,0 г/сут. Последующее наращивание суточной дозы не приводит к повышению лечебного потенциала, но способствует увеличению нежелательных явлений.

Болезнь-модифицирующая терапия при АС менее разработана, чем при хронических воспалительных заболеваниях суставов, а оценка ее эффективности во многом затруднена из-за его выраженной гетерогенности. Спектр препаратов для проведения терапии АС ограничен. Хинолиновые производные, Д-пеницилламин или соли золота не применяются из-за неэффективности. Это в равной степени касается азатиоприна. В двойном слепом исследовании он показал низкую терапевтическую активность и высокую токсичность, которая явилась поводом к прерыванию лечения у 68% больных [7]. Что касается метотрексата, то он при АС менее эффективен, чем, например, при РА или псориатическом артрите (ПА).

В качестве базисного препарата у больных АС чаще всего используется сульфасалазин. Его эффективность и переносимость изучена в многочисленных двойных слепых исследованиях. Мета-анализ 5 контролируемых рандомизированных исследований, в которых он назначался по 2,0-3,0 г/сут. на протяжении 3-6 мес. показал, что при этом заболевании симптом-модифицирующий эффект быстрее проявляется в положительной динамике клинических, а не лабораторных показателей воспалительной активности [18]. На фоне приема сульфасалазина наблюдалось уменьшение длительности утренней скованности (на 28,2%) и ее выраженности (30,6%), боли в позвоночнике (26,7%), в то время как лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ и содержание IgA) имели лишь тенденцию к снижению. В более поздней работе анализировалась эффективность сульфасалазина у 351 больного серонегативными спондилоартритами, среди которых было 134 чел. с АС [16]. Больные принимали препарат в течение 6 мес. по 3,0 г/сут. После завершения этого испытания достоверно уменьшилась глобальная активность болезни по оценке врача и пациента, СОЭ и, в меньшей степени, наблюдалась положительная динамика интенсивности боли и утренней скованности. Более отчетливый терапевтический эффект был получен у больных ПА и реактивным артритом. Побочные явления, приведшие к прекращению терапии, отмечены у 16% больных, принимающих сульфасалазин, и у 5% - плацебо.

Недавно был опубликован анализ многочисленных контролируемых 36-ти недельных исследований эффективности сульфасалазина у 619 больных серонегативными спондилоартритами, включая 264 чел. с АС [11]. Среди больных АС у 187 была центральная форма заболевания и у 432 - периферическая. Проведенный анализ показал высокую эффективность сульфасалазина в плане подавления симптоматики периферического артрита и низкую - воспалительного процесса в позвоночнике. Из этого следует, что сульфасалазин более целесообразно при-

менять при периферической или ризомелической форме АС, но не центральной, протекающей с изолированным поражением позвоночника.

Сульфасалазин является одним из стандартных препаратов в лечении ПА [19,21,27,30]. При сравнительном изучении эффективности болезнь-модифицирующих препаратов, таких как сульфасалазин, аурофин, ауротиомалат, этретинат, фумаровая кислота, колхицин, азатиоприн, метотрексат у 1022 больных ПА по материалам, представленным в Medline и Excerpta Medica, наиболее отчетливая положительная динамика отдельных параметров патологического процесса отмечена только при лечении сульфасалазином и высокими дозами метотрексата [25]. Эффективность азатиоприна, этретината, колхицина была выше по сравнению с плацебо, но явно уступала сульфасалазину и метотрексату.

Проведено несколько рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых была доказана эффективность сульфасалазина при ПА, особенно у больных с активным периферическим артритом [12,19,22]. Лечение сульфасалазином в дозе 2,0 г/сут. 221 больного на протяжении 36 нед. продемонстрировало статистически достоверное снижение таких параметров, как интенсивность боли в суставах, скованность, число болезненных и воспаленных суставов, общая активность заболевания по оценке врача и больного [9, 11]. При ПА этот препарат, также как и при АС, более эффективен в плане подавления симптомов периферического артрита, чем воспалительного процесса в осевом скелете. Сульфасалазин не вызывает обострения дерматоза, а у части больных способствует разрешению кожного псориаза, что обычно ассоциируется с положительной динамикой суставного синдрома [22].

При анализе терапевтической активности сульфасалазина у больных ПА следует учитывать его дозозависимый эффект. М. Dougados и соавт. провели лечение 136 больных [16]. Суточная доза препарата составляла 3,0г. Авторы отметили достоверное уменьшение интенсивности боли, индекса Ричи, утренней скованности и СОЭ. При назначении сульфасалазина по 2,0 г/сут. результаты терапии обычно не столь убедительны [12, 19, 22].

Интересными представляются результаты 6-месячного открытого, проспективного, рандомизированного изучения сравнительной эффективности и переносимости сульфасалазина (2,0 г/сут.) и циклоспорина (3 мг/сут.) [34]. Сульфасалазин в целом имел такую же терапевтическую активность, как и циклоспорин, а по некоторым показателям (СОЭ и функциональная способность позвоночника по индексу BASFI) превышал последний. В то же время у больных, принимающих циклоспорин, зарегистрировано в 2 раза больше нежелательных явлений, чем на сульфасалазин, и они были более серьезными. Если при приеме циклоспорина нередко наблюдались нефротоксичность, артериальная гипертония и нейротоксичность, то на фоне сульфасалазина выявлялись только желудочно-кишечная непереносимость и транзиторная гиперферментемия.

Изучение эффективности болезнь-модифицирующих препаратов при реактивных артритах представляет большие трудности, так как при этих заболеваниях не разработаны критерии ее оценки. Известно, что хроническое течение как урогенитальных, так и постэнтероколитических артритов характеризуется не распространением воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате с вовлечением новых суставов, а, напротив, его локализацией в одном-трех суставах, в энтезах или только в осевом скелете. С другой стороны, для реактивных артритов обычно нехарактерно неуклонное прогрессирование деструкции суставных поверхностей, как это наблюдается при РА. Кроме того, они нередко заканчиваются полным выздоровлением и без проведения активной противовоспалительной терапии. Но все же в ряде случаев наблюдается хроническое и агрессивное течение болезни и при этом необходимо проводить терапию, направленную на подавление воспалительного процесса или замедление темпов его прогрессирования.

Основанием к применению сульфасалазина у больных реактивными артритами является не только близость клинической картины к периферической форме болезни Бехтерева или ПА, но нередко наличие воспалительных изменений в тонком и

толстом кишечнике, включая больных без каких-либо клинических симптомов такого поражения [13,29].

В 80-х годах прошлого столетия в серии открытых исследований было показано позитивное влияние сульфасалазина на суставные проявления у больных реактивными артритами. Позже эти же данные были подтверждены в плацебо контролируемых исследованиях [16,17]. D.O. Clegg и соавт. опубликовали данные рандомизированного двойного слепого исследования [10]. Лечение сульфасалазином проводилось у 134 больных реактивными артритами по 2,0 г/сут. в течение 36 нед. Оценивались интенсивность боли в суставах, число болезненных и воспаленных суставов, глобальная активность болезни пациентом и врачом. Положительный результат терапии наблюдался у 62,3% больных, принимающих сульфасалазин, и у 47,7% - плацебо. Достоверные сдвиги отмечены в показателях острой фазы воспаления.

В другом мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании проводилось лечение сульфасалазином в суточной дозе 2-3 г больных с хроническим течением реактивного артрита в течение 6 мес. Достоверные сдвиги отмечены в основной и контрольной группах, причем таких показателей, как интенсивность боли в периферических и крестцово-подвздошных суставах, количество воспаленных суставов и СОЭ. К концу наблюдения полная ремиссия выявлена у 35% больных, принимающих сульфасалазин, и у 25% - плацебо. Результаты терапии не были ассоциированы с данными микробиологических и серологических исследований, наличием спондилоартрита или HLA-B27 принадлежностью. При приеме сульфасалазина ремиссия наступала раньше, чем в группе сравнения (3,3 мес. и 5,4 мес. соответственно). Положительное действие сульфасалазина у больных реактивными артритами объясняют их влиянием на стенку толстого и тонкого кишечника, тем более что у них изменения в кишечнике напоминают макро- и микроскопическую картину, характерную для классических воспалительных заболеваний кишечника - неспецифического язвенного колита и терминального илеита (болезни Крона), при которых установлена высокая эффективность этого препарата [29].

Сульфасалазин нашел широкое применение как один из компонентов комбинированной болезнь-модифицирующей терапии РА и серонегативных спондилоартритов. Такое лечение приводит к нарастанию терапевтической активности медленно действующих препаратов по сравнению с их применением в качестве монотерапии, при этом спектр нежелательных явлений существенно не увеличивается, а в ряде случаев даже уменьшается из-за снижения суточной или еженедельной дозы отдельных препаратов, составляющих ту или иную комбинацию. При низкой эффективности сульфасалазина у больных периферической формой АС и ПА, а иногда и при реактивном артрите, чаще всего проводят комбинированную терапию сульфасалазином и метотрексатом, при этом дозу сульфасалазина снижают до 1,0 г/сут., а доза метотрексата обычно не превышает 10 мг/нед.

Существенно чаще комбинированную терапию болезнь-модифицирующими препаратами с использованием сульфасалазина проводят при РА [5,23,26,29]. Доказана эффективность такой терапии не только при развернутой, но и ранней стадии заболевания. Так, применение сульфасалазина, метотрексата и гидроксихлорохина приводило к более яркому положительному эффекту, чем применение только сульфасалазина или метотрексата или сульфасалазина и гидроксихлорохина, а 56-недельная комбинированная терапия с включением сульфасалазина, метотрексата и преднизолона задерживала рентгенологическое прогрессирование раннего РА по сравнению с изолированным применением сульфасалазина или применением сульфасалазина с метотрексатом. Сульфасалазин комбинируют и с другими болезнь-модифицирующими препаратами.

Сульфасалазин приводит к разнообразным побочным реакциям. Примерно у 20-25% побочные реакции ведут к отмене препарата, причем наиболее часто из-за развития желудочно-кишечной токсичности или нейротоксичности. Частота развития побочных реакций имеет прямую зависимость от концентрации сульфасалазина и сульфапиридина в сыворотке крови. У некоторых пациентов высокая частота побочных эффектов связана с особенностями ацетилирования, обусловленными гене-

Таблица 2

## МЕРОПРИЯТИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ТЕРАПИИ СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Побочные реакции	Мероприятия
Тошнота, рвота	Снижение дозы сульфасалазина или временная его отмена. Применение сульфасалазина ЕН (Enteric)
Желудочная или кишечная диспепсия, абдоминальные боли	Снижение суточной дозы. Переход на прием сульфасалазина ЕН (Enteric)
Головная боль, головокружение	Снижение суточной дозы или временная отмена препарата
Токсический гепатит с умеренной гиперферментемией	Снижение дозы сульфасалазина. Гепатопротекторы (эссенциале, гептрал внутрь или в/в).
Печеночно-клеточная недостаточность, выраженная гиперферментемия	Отмена препарата. Преднизол 30-40 мг/сут. Эссенциале или гептрал в/в. 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой в/в. Строгая диета.
Умеренная лейкопения и нейтропения	Снижение дозы сульфасалазина или временная его отмена. Наблюдение. Анализ сопутствующей терапии.
Агранулоцитоз, гипо-апластическая анемия	Отмена препарата. Преднизолон 30-40 мг/сут. Стимуляторы гемопоэза. Гемотрансфузии. Антибактериальная терапия
Мегалобластная анемия	Фолиевая кислота 1 мг 2 раза в день
Непереносимость сульфаниламидов	Десентизация
Сульфасалазин-индуцированный аутоиммунный синдром, включая лекарственную красную волчанку	Отмена препарата. Пульс-терапия сверхвысокими дозами преднизолона и циклофосамида. Симптоматическая терапия.
Олигоспермия	Отмена препарата за 3 месяца до предполагаемого зачатия

тической предрасположенностью. Так, медленные ацетилаторы способствуют высокому содержанию сульфамида и удлинению периода его полураспада, что, в свою очередь, ведет к высокой частоте нежелательных реакций [37]. Обычно побочные реакции встречаются в первые три месяца от начала терапии, а иногда и после двух-трех недель. Со временем их спектр и выраженность уменьшаются на той же самой дозе препарата.

Все побочные реакции делятся на две группы: гиперчувствительные и дозозависимые [13, 31]. К гиперчувствительным эффектам относятся кожные сыпи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия, а к дозозависимым - желудочно-кишечные, церебральные, гематологические.

Для сульфасалазина наиболее характерны нежелательные явления, связанные с гастро-интестинальной токсичностью и нейротоксичностью. Сюда относятся тошнота, рвота, желудочная и кишечная диспепсия, боли в эпигастрии, головная боль, головокружения. Токсический гепатит характеризуется прежде всего повышением печеночных аминотрансфераз, другими нарушениями функционального состояния печени и чаще развивается у лиц, перенесших острый вирусный гепатит, или у вирусносителей гепатита В и С. Кожно-слизистые реакции встречаются у 4-5% больных. Они протекают по типу полиморфной сыпи, кожного зуда, но могут быть представлены синдромом Стивенса-Джонсона. Возможно появление эрозивного стоматита. Миелосупрессия при приеме сульфасалазина связана как с идиосинক্রазией на препарат, так и с его передозировкой. Основными дозозависимыми проявлениями являются лейкопения, нейтропения до степени агранулоцитоза, мегалобластная анемия, а гиперчувствительность на сульфасалазин может также проявляться агранулоцитозом, но, кроме того, и глубокой трехростковой депрессией костно-мозгового кроветворения. Возможны и другие побочные реакции, например, сульфасалазин-индуцированные аутоиммунные синдромы, развитие лекарственной красной волчанки с антиядерными антителами, поражение легких по типу фиброзирующего альвеолита или обструктивного бронхита с нарушением функции внешнего дыхания [31]. В некоторых случаях развивается олигоспермия и фертильность, что требует отмены препарата у мужчин детородного возраста, во всяком случае за 3-5 месяцев до предполагаемого зачатия (табл. 2).

Отмена препарата из-за развития побочных реакций наблюдается у 7-25% больных [4,6,13,15]. М.Е. Weinblatt с соавт. прове-

ли сравнительный анализ частоты и выраженности побочных реакций у больных РА по данным 8 контролируемых рандомизированных исследований [40]. Отмена препарата из-за развития серьезных нежелательных явлений наблюдалась у 24% больных, принимавших сульфасалазин, и у 7% - плацебо, а из-за неэффективности терапии - у 11% и 28% соответственно. Среди побочных реакций наиболее часто встречались кожная сыпь (6,6%), желудочная и кишечная диспепсия (5,7%), реж - тошнота и рвота (3,9%), повышение аминотрансфераз (2,7%), нейтропения и лейкопения (1,5%).

Переносимость сульфасалазина в целом удовлетворительная, препарат хорошо переносится большинством больных, что позволяет проводить терапию в течение длительного периода в амбулаторных условиях. Спектр нежелательных явлений и их выраженность не зависят от характера заболевания. Сульфасалазин не проявляет значимых взаимодействий с другими лекарствами, что имеет значение у больных с сопутствующей патологией, требующей фармакологической коррекции. Незначительная токсичность сульфасалазина четко прослеживается в акушерской практике и микропедиатрии. Например, этот препарат не отменяют на период гестации и лактации у женщин с воспалительными заболеваниями кишечника. Сульфасалазин не влияет на вес плода, течение беременности, роды, не вызывает спонтанных аборт и не обладает тератогенным действием. Он не противопоказан женщинам, вскармливающим детей грудным молоком, хотя и содержится в нем в низких концентрациях. Частота врожденных дефектов у 531 ребенка, матери которых весь период беременности принимали сульфасалазин по поводу воспалительных заболеваний кишечника, был ниже, чем в общей популяции [13]. Применение при беременности сульфасалазина не приводит к желтухе новорожденных, как это наблюдается на фоне других сульфаниламидов.

При лечении сульфасалазином необходимо проводить мониторинг лабораторных тестов с целью профилактики серьезных побочных реакций. Мониторинг включает прежде всего клинический анализ крови, исследование аминотрансфераз и других печеночных тестов. Эти исследования должны проводиться в начале терапии, 1 раз в 2 недели на протяжении первых 3-х месяцев лечения, затем ежемесячно в последующие 3 месяца и затем 1 раз в 3 месяца на всем протяжении терапии сульфасалазином. При наличии в анамнезе непереносимости сульфаниламидов рекомендуется проведение десентизации (десенсибили-

зации). Она предусматривает постепенное наращивание суточной дозы препарата, начиная с 50 мг/сут. В дальнейшем ее повышают каждые 4-7 дней на 50 мг до достижения лечебной дозы. Проявления гастро-интестинальной токсичности можно существенно снизить применением сульфасалазина ЕН (Entegic), который представляет собой таблетки, покрытые оболочкой из этилакрилового и метилакрилового сополимера [4]. Из таких таблеток высвобождение сульфасалазина происходит не в желудке, а в кишечнике, что существенно снижает или полностью устраняет такие нежелательные явления, как тошнота, рвота, изжога, боли в эпигастральной области, анорексия.

Таким образом, сульфасалазин является эффективным болезнью-модифицирующим препаратом, который в настоящее время широко используется в терапии РА, серонегативных спондило-

артритов, включая АС, ПА и артропатии при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Этот препарат контролирует основные симптомы и синдромы РЗ, задерживает рентгенологическое прогрессирование, способствует регрессу болезни. Его отличает от многих болезнью-модифицирующих препаратов достаточно быстрое начало действия, стандартная терапевтическая активность, независимо от пола и возраста больных, возможность комбинации с другими препаратами, небольшая стоимость, отсутствие серьезных взаимодействий с другими препаратами. Сульфасалазин характеризуется хорошей переносимостью и не требует каких-то специальных методов для проведения мониторинга. Он может использоваться как единственный базисный препарат или в комбинации с другими средствами, направленными на предотвращение прогрессирования РЗ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Насонова ВА., Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., Литтерра, 2003.
2. Сигидин Я.А., Г.В.Лукина. Ревматоидный артрит. М., 2001.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 328-346.
4. Azulfidine, EN-Tabs. In: Physicians Desk Reference, Medical Economics Company, 52nd ed, Montvale, NJ, 1998, 2239.
5. Boers M., Verhoeven A.C., Marcusse H.M. et al. Randomised comparison of combinet step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1997, 350, 1568-1573.
6. Box S.A., Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 382.
7. Brandt J., Buss B., Sieper J., Braun J. Efficacy of treatment with sulphasalazine versus azathioprine in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, suppl. 59, 182-184.
8. Calin A., Turog J.D. Spondylarthritides. Oxford University Press, 1998.
9. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 2013-2020.
10. Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.N. et al. Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 2021-2027.
11. Clegg L.J., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine for the treatment and placebo of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 2325-2329.
12. Combe B., Goupill P., Kunntz J.L. et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br.J.Rheumatol.*, 1996, 35, 664-668.
13. Conell W., Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy. Risks and safety of drug therapy. *Drug Safety*, 1999, 4, 311-323.
14. Dougados M., Dijmans B., Khan M. et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, suppl. III, 40-50.
15. Dougados M. Sulfasalazine. In: Therapy of Systemic Rheumatic Disorders, van de Putte, LBA, Furst, DE, Williams, HJ, van Riel, PLCM, (Eds), Marcel Dekker, New York, 1998.
16. Dougados M, van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 618-627.
17. Egsmose C., Hansen T., Andersen L.S. et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 32-36.
18. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 1482-1486.
19. Fraser S.M., Hopkins R., Hunter J.A. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 923-925.
20. Fuchs, H.A. Use of sulfasalazine in rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.*, 1997, 46, 3.
21. Gladman D.D. Effectiveness of psoriatic arthritis. *Sem. Arthr. Rheum.*, 2003, 33, 29-31.
22. Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al. Sulphasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind placebo controlled trial. *J.Rheumatol.*, 1995, 22, 894-898.
23. Haagsma C.J., van Riel P.L., De Jong A.J., van de Putte L.B. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 1082.
24. Hannonen P., Mottinen T., Hakola M., Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis: A 48 week double-blind prospective, placebo-controlled study. *Arthr. Rheum.* 1993, 36, 1501.
25. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, 3, CD000212.
26. Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1999, 353, 1568-1573.
27. Nash P., Clegg D.O. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, suppl. II, 74-77.
28. O Dell J., Yaire S., Erikson N. et al. Triple DMARD therapy for rheumatoid arthritis is well tolerated. *Arthr. Rheum.*, 1994, suppl.10, 37.
29. Peppercorn M.A. Sulphasalazine: pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 377-386.
30. Rahman P., Gladman D.D., Thorne J.C. et al. The use of sulphasalazine in psoriatic arthritis: a clinical experience. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1957-1961.
31. Rains C.P., Noble S., Faulds D. Sulphasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 1995, 50, 137-156.
32. Rodenburg R.J., Ganga A., van Lent P.L. et al. The anti-inflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor alpha expression in macrophages by inducing apoptosis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1941.
33. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, suppl. III, 8-18.
34. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A comparison of cyclosporine, sulphasalazine and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 2274-2282.
35. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*, 1999, 353, 259.
36. Taggard A.J., Gardiner P.V., Mc Ewoy F.M. et al. Which is active moiety of sulphasalazine in ankylosing spondylitis? *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 1400-1405.

37. Tanaka E., Taniguchi A., Urano W. et al. Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 2492.
38. Van der Heijde D.M., van Riel, P.L., Nuvér-Zvart H.H., van de Putte L.B. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335, 539.
39. Wahl C., Lipty S., Adler G., Schmid R.M. Sulfasalazine, a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa Br. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 1163.
40. Weinblatt M.E., Reda D., Henderson W. et al. Sulphasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2123.

Поступила 15.06.05

*Abstract*

*V.V. Badokin*

**Sulfasalazine efficacy and tolerability in rheumatic diseases**

Sulfasalazine is one of the main disease modifying drugs for the treatment of chronic inflammatory joint and spine diseases. The article describes mechanism of action of sulfasalazine and its main metabolites. Detailed information about anti-inflammatory and immunosuppressive action of the drug is presented. Results of many studies of sulfasalazine efficacy in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and reactive arthritis are discussed from the evidence based medicine point of view. Data on sulfasalazine tolerability and safety are presented with separate discussion of hypersensitivity and dose-dependent adverse reactions so as their treatment and prophylaxis.

**Key words:** *sulfasalazine, disease modifying drugs, rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthritis*