УДК: 615.065

ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Ю.В.Муравьев*, М.Д.Евсикова*, И.Н. Коренева **

Институт ревматологии РАМН*, Городская клиническая больница №24**, Москва

Резюме.

Описана 31-летняя больная РА, у которой на 10-15 день лечения сульфасалазином в дозе 1,5 г/кг развилась лекарственная реакция в виде лихорадки, лимфаденопатии, миалгий, расширенных геморрагических высыпаний и клиники токсического гепатита с резким повышением печеночных ферментов. Отмена препарата и применение ГКС в/в и пер ос в течение месяца привело к ликвидации всех признаков тяжелой лекарственной реакции.

Ключевые слова: сульфасалазин, гепатит, РА.

Сульфасалазин, относящийся к медленнодействующим антиревматическим препаратам, по химическому строению является азосоединением сульфациридина (сульфирина) с салициловой кислотой [1].

В 1978 г в печати появились первые сообщения о случаях гепатотоксичности, обусловленной применением сульфасалазина при язвенном колите и характеризующейся повышением печеночных ферментов, сыпью и лихорадкой [6,7,12,13]. Отмена препарата приводила к быстрой нормализации измененных показателей, что подтверждено дальнейшими наблюдениями [17]. При проведении дифференциальной диагностики различных повреждений печени сульфасалазин стали рассматривать как один из возможных этиологических факторов. Токсический сульфасалазиновый гепатит, подтвержденный морфологическим исследованием биоптатов печени, после возобновления терапии рецидивирует [10], что может сопровождаться нейротоксическими симптомами [18]. При нарастании активности печеночных ферментов у больных ревматоидным артритом (РА), получающих сульфасалазин, следует исключить лекарственную гепатотоксичность [8]. Описаны фатальные исходы печеночной недостаточности, когда выраженные изменения функциональных проб печени, возникшие в период терапии сульфасалазином, нарастали несмотря на отмену препарата [11,14]. Изменение функциональных проб печени может сопровождаться такими системными проявлениями как лимфаденопатия, кожная сыпь, анемия, тромбоцитопения [9]. Описано развитие макулопапулярной сыпи, покрывавшей все тело за исключением ладонных и подошвенных поверхностей, с высокой лихорадкой, гепатомегалией, лейкомоидной реакцией с эозинофилией [5]. Сульфасалазиновый гепатит может осложниться диффузным церебральным микроангиотом с соответствующей неврологической симптоматикой (монопарез, ступор, кома); после внутривенного введения метипреда произошло выздоровление [16]. Описан летальный исход при развитии некротизирующего панкреатита на фоне сульфасалазинового гепатита [15]. Предполагается, что причиной возникновения гиперчувствительности к сульфасалазину, которую связывают с его сульфаниламидной частью, является реактивация человеческого вируса герпеса 6, поскольку у двух больных соответственно через 18 и 32 дня от начала терапии возникла макулопапулярная

сыпь с экфолиативным дерматитом, лихорадка, лимфаденопатия, лейкоцитоз, нарушение функциональных проб печени и почек; выявлены высокие титры IgG антител к вирусу герпеса 6, у одного он был изолирован из моноцитов [20]. В последнее время показано, что и месалазин, амносалициловый дериват, также может вызвать токсический гепатит [3]. Два недавних случая, когда у 10 летних детей соответственно на 21-й и 10-й день терапии появились лихорадка, фарингит, сыпь, затем желтуха и нарастающая печеночная недостаточность (препарат был отменен на 29-й и 24-й день), потребовавшая трансплантации печени, заставили обсуждать вопрос о запрещении назначения сульфасалазина детям [4].

В листке-вкладыше к препарату отмечено, что сульфасалазин независимо от дозы может вызвать следующие явления: повышение температуры тела, уртикарную сыпь, гепатит. В листке-вкладыше новой редакции, одобренным Фармакологическим комитетом Минздрава России 30 декабря 1999г, приказ № 116 в разделе "Побочные явления", наряду с другими, перечислены также гепатит и аллергические реакции (кожные высыпания, лихорадка и анафилактический шок).

Приводим собственное наблюдение:

Больная К., 1966г.р., находилась на стационарном лечении в одной из клиник г. Москвы, где был диагностирован серопозитивный РА, акт. I степени, стадия I, ФНС-I и проводилась терапия НПВП, а с 1.10.97г к лечению добавлен сульфасалазин. Побочных реакций на фоне приема лекарственных средств не отмечалось, и 3.10.97г пациентку выписывали с рекомендациями продолжить прием НПВП (диклофенак, ортофен или вольтарен) в сочетании с сульфасалазином в дозе 1,5 г/сут и повторной консультацией через 6 мес.

10.10.97г (10-й день приема сульфасалазина) больная обратила внимание на увеличение заднешейных лимфоузлов, болезненность их при пальпации, с 11.10.97г появилась субфебрильная температура, в связи с чем самостоятельно добавила панadol и вызвала участкового терапевта, который диагностировал острое респираторное заболевание. К проводившемуся лечению добавлен бисептол. В течение последующих трех дней состояние не улучшалось, и с 15.10.97г появились геморрагические высыпания на коже лица с зудом, боли в мышцах, фебрильная температура. Прием всех лекарственных средств был прекращен, кроме парацетамола с целью снижения температуры, а с 16.10.97г по 18.10.97г - добавлен ампициллин. К 21.10.высыпания приняли генерализованный характер. Сыпь распространялась сверху вниз, сопровождалась зу-

Адрес для переписки:

Ю.В.Муравьев

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-34-29.

дом кожи, приобрела сливной характер. На фоне высокой лихорадки было 2 эпизода потери сознания. 23.10.97г по скорой помощи, пациентку доставляют в приемное отделение инфекционной больницы с направительным диагнозом "корь", где при осмотре данных за инфекционное заболевание не обнаружено и больную направляли в отделение лекарственной патологии ГКБ № 24. Состояние при поступлении тяжелое: лихорадка 40° С, выявлено значительное повышение печеночных ферментов: АСТ 123 ед/л, АЛТ 193 ед/л при норме 5-40 ед/л, гамма-ГТП 255 ед/л при норме 5-50 ед/л, ЩФ 615 (норма 8-290 ед/л), ЛДГ 690 (норма 230-460 ед/л), на основании чего выставлен диагноз: лекарственный гепатит. Начата терапия преднизолоном в/в капельно, дексазоном внутрь, (начиная с 8таб/сут с постепенным снижением) в течение месяца, десенсебилизирую-

щими препаратами. Выписана через месяц в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога. Печеночные ферменты нормализовались. До весны 1998г не принимала никаких лекарственных препаратов.

Описанный случай демонстрирует сложности, с которыми приходится сталкиваться участковым врачам, наблюдающим больных РА, при проведении комплексной антиревматической терапии. По-видимому, с этим связано дополнительное симптоматическое назначение лекарств, которые могли усугубить гепатотоксическое действие сульфасалазина (парацетамол и особенно бисептол). Для дальнейшего статистического учета представляется целесообразным кодировать и регистрировать это побочное действие сульфасалазина в соответствии с МКБ-10: К71 – токсическое поражение печени (в том числе лекарственное).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т.2.-10-е изд.стер. М., Медицина, 1987. 576.
2. МКБ - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Т.1. ВОЗ. Женева, 1995.
3. Barraso N., Leo E., Guil A. et al. Non-immunoallergic hepatotoxicity due mesalazine. Gastroenterol.Hepatol., 1999, 22, 4,176-179.
4. Besuard M., Debray D., Durand P. et al. Fulminant hepatitis in two children treated with sulfasalazine for Crohn disease. Arch.Pediatr., 1999, 6, 6, 643-646.
5. Boyer D.L., Li B.U., Fyda J.N., Friedman R.A. Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1989, 8, 4, 528-532.
6. Callen J.P., Soderstorm R.M., Granulematous hepatitis associated with salicylazosulapyridine therapy. South. Med. J., 1978, 71, 9, 1159-1160.
7. Chester A.C., Diamond L.H., Schreiner G.E. Hypersensitivity to salicylazosulapyridine renal and hepatic toxic reactions. Arch.Intern.Med., 1978, 138, 7, 1138-1139.
8. Farr M., Simmons D.P., Bacon P.A. Raised serum alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulphasalazine. Ann.Rheum.Dis., 1985, 44, 11, 798-800.
9. Gremse D.A., Bancroft J., Moyer M.S. Sulfasalazine hypersensitivity with hepatotoxicity, trombocytopenia, and erythroid hyperplasia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1989, 9, 2, 261-263.
10. Gulley R.M., Mirza A., Kelley C.E. Hepatotoxicity of salicylazosulapyridine: a case report and review of the literature. Am.J.Gastrointestinal., 1979, 75, 5, 561-564.
11. Haines J.D.Jr. Hepatotoxicity after treatment with sulfasalazine. Postgrad. Med., 1986, 79, 6, 193-4, 197-198.
12. Kanner R.S., Tedesco F.J., Kalser M.H., Azulfidine (sulfasalazine) induced hepatic injury. Am. J. Dig. Dis., 1978, 23, 10, 956-958.
13. Mihas A.A., Goldenberg D.J., Slaughter R.I. Sulfasalazine toxic reactions. hepatitis, fever and skin rash with hypocomplementemia and immune complexes. JAMA, 1978, 239, 24, 2590-2591.
14. Ribe J., Benkov K.J., Thung S.N., et al. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. Am.J.Gastroenterol., 1986, 81, 3, 205-208.
15. Rubin R. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure and necrotizing pancreatitis. Am.J.Gastroenterol., 1994, 89, 5, 789-791.
16. Schoonjans R., Mast A., Van den Abeele G. et al. Sulfasalazine-associated encephalopathy in a patient with Crohn's disease. Am.J.Gastroenterol., 1993, 88, 10, 1759-1763.
17. Sentürk T., Aydıntung A.O., Durzun N., Tokgoz G. Seizures and hepatotoxicity following sulphasalazine administration. Rheumatol.Int., 1997, 17, 2, 75-77.
18. Smith M.D., Gibson G.E., Rowland R. Combined hepatotoxicity and neurotoxicity following sulfasalazine administration. Aust. N. Z. J. Med., 1982, 12, 1, 76-80.
19. Sotolongo R.P., Neebe L.I., Rudzki C., Ishak K.G. Hypersensitivity reaction to sulfasalazine with severe hepatotoxicity. Gastroenterol., 1978, 75, 1, 95-99.
20. Tohyama M., Yahata Y., Yasukawa M. et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. Arch. Dermatol., 1998, 134, 9, 1113-1117.

Summary.

A case report on RA patient aged 31; after 10-15 day of sulphasalazine treatment in dosage of 1/5 g/kg she developed drug related negative reaction such as fever, lymphadenopathy, myalgia, expanded hemorrhagic rash and clinical manifestations of toxic hepatitis with acute increase of hepatic enzymes. Drug cancellation and administration of GCS i.v. and per os for a month resulted in liquidation of all symptoms of severe drug negative reaction.

Key words: Sulphasalazine, hepatitis, RA.