

## ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Литвинова Т. И. (regclinic@mail.grodno.by), Лучко В. С., Петельский Ю. В., Анацко С. В.

УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

*Наиболее часто в лечении ревматоидного артрита используется метотрексат, обладающий наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность, что позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии ревматоидного артрита. Учитывая неопределенно длительную, а порой и постоянную терапию метотрексатом, у пациентов с ревматоидным артритом возникает высокий риск развития его токсических эффектов. Собственное клиническое наблюдение показало, что ведение пациентов с ревматоидным артритом должно осуществляться, в том числе, в плане оценки безопасности применяемых лекарственных средств и выявления побочных эффектов от лекарственной терапии.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, безопасность фармакотерапии.

Ревматоидный артрит – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции в среднем составляет 1% (0,6–1,6 % в разных странах). Этиология большинства воспалительных ревматических болезней остается неизвестной, однако основные механизмы патогенеза многих из них изучены достаточно подробно. Это и послужило основанием для разработки концепции базисной противовоспалительной (или «патогенетической») терапии. К числу базисных препаратов относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств: сульфасалазин, соли золота, цитостатики (метотрексат и др.), аминоксилиновые лекарственные средства и др. [1].

В современной медицине общая концепция базисной противовоспалительной терапии разработана в первую очередь для ревматоидного артрита. Наиболее часто в лечении ревматоидного артрита используется метотрексат, который является антагонистом фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК, РНК и белка. Другой точкой приложения метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артритом. Препарат обладает наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность, что позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии ревматоидного артрита (уровень доказательности А). В многочисленных клинических исследованиях было показано, что при использовании метотрексата клиническое улучшение наступает значительно быстрее, чем при лечении другими базисными препаратами, и имеет четкую зависимость от дозы [2]. В течение 4–5 нед. оценивается переносимость и клиническая эффективность препарата и при отсутствии побочных эффектов доза метотрексата постепенно увеличивается по 2,5 мг в неделю до максимально переносимой (в среднем 12,5–15 мг в неделю, но не более 25 мг в неделю). В связи с возможной непереносимостью больших доз препарата рекомендуется назначать его дробно в утренние и вечерние часы.

Относительными противопоказаниями для назначения метотрексата являются заболевания печени, существенное нарушение функции почек, болезни легких, а также злоупотребление алкоголем.

Начальная доза метотрексата составляет в среднем 7,5 мг в неделю, а у лиц пожилого возраста – 5 мг в неделю. До 90% энтеральной дозы выводится с

мочой в течение 12 часов. Препарат не подвергается метаболизму, поэтому его содержание в сыворотке крови пропорционально дозе до тех пор, пока адекватны функция почек и водный баланс. Токсические эффекты в отношении пролиферирующих клеток тканей обычно наблюдаются в костном мозге, на коже и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что клинически проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией, гематурией, признаками токсического поражения печени (увеличение трансаминаз и щелочной фосфатазы сыворотки крови в два и более раза), характерны также необъяснимое снижение уровня альбумина, повышение уровня калия в сыворотке крови, внезапное появление кашля и одышки, сыпь и язвы в полости рта. Проявление токсических реакций требует немедленной отмены препарата, поэтому лечение следует проводить под строгим контролем врача. Для профилактики токсических реакций при лечении метотрексатом пациентам необходимо назначать фолиевую кислоту (уровень доказательности А). В случае передозировки, клиническом проявлении токсических эффектов вводится антидот метотрексата кальция фолиат, при наличии показаний – госпитализация в стационар. При динамическом наблюдении за пациентами, принимающими метотрексат, на амбулаторном этапе необходимо осуществлять следующие контрольные лабораторные исследования: общий анализ крови, АЛТ и АСТ в сыворотке крови 1 раз в 2 недели в течение первых двух месяцев приема метотрексата, затем – каждый месяц. Определение креатинина сыворотки крови каждые 6 месяцев. Рентгенография органов грудной клетки при появлении кашля и одышки. Временная отмена метотрексата обязательна во время интеркуррентной инфекции [1, 3].

Учитывая неопределенно длительную, а порой и постоянную терапию метотрексатом, у пациентов с ревматоидным артритом возникает высокий риск развития его токсических эффектов. Профилактика и своевременное выявление у пациентов вышеуказанных побочных эффектов метотрексата делает актуальной настоящую публикацию.

Приводим собственное клиническое наблюдение токсической реакции метотрексата у пациентки с ревматоидным артритом.

Пациентка Б., 1938 года рождения, уроженка Гродненской области, неработающая, поступила в специализированное отделение областной клинической больницы с жалобами на геморрагические высыпания на кожных покровах грудной клетки, живо-

та, верхних конечностей, на везикулезные высыпания и эрозии слизистой губ и полости рта, боль в горле при глотании, тошноту, на общую выраженную слабость и недомогание, жидкий стул с примесью крови, боли, припухание, ограничение движений суставов рук и ног. Из анамнеза заболевания установлено, что более 30 лет назад выставлен диагноз ревматоидный артрит, по поводу которого длительно принимает преднизолон и метотрексат в дозе 15 мг/сут и 10 мг/нед, соответственно. Периодически отмечает на слизистой губ и полости рта геморрагические и эрозивно-язвенные высыпания, которые самостоятельно лечила местно различными антисептиками. По поводу указанных эрозивно-язвенных изменений обращалась к онкологу по месту жительства, онкологического заболевания не установлено. Настоящее ухудшение около двух недель, когда после падения стала принимать нимесулид, после чего появились вышеперечисленные жалобы. Самостоятельно вызвала скорую медицинскую помощь, доставлена в стационар. Анамнез жизни без особенностей, из хронических заболеваний – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Аллергических реакций у себя не отмечает. При поступлении общее состояние расценено как тяжелое. Температура тела 37,4. Сознание ясное, настроение спокойное, телосложение правильное. Пациентка повышенного питания, кожные покровы бледные, на коже грудной клетки, живота геморрагическая сыпь, местами сливного характера. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Костно-мышечная и суставная система: движения в суставах рук и ног ограничены из-за болевого синдрома, видимая припухлость суставов кистей рук и голеностопных суставов. Периферических отеков нет. Верхушечный толчок средней силы и высоты. Границы сердца не расширены, при аускультации тоны приглушены, ритмичные, пульс и ЧСС 108 в 1 минуту, АД 130 и 90 мм рт. ст. Грудная клетка цилиндрической формы, обе половины участвуют в акте дыхания. Перкуторно - звук легочный, при аускультации дыхание жесткое, несколько ослаблено в нижних отделах, ЧД 21 в 1 минуту. Язык сухой. На слизистой губ, полости рта эрозивные высыпания, при контакте местами кровоточат, акт глотания болезненный. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный, перитонеальные симптомы отсутствуют. Печень не увеличена. Стул ежедневный, отмечает периодически примесь крови. Мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Проведены дополнительное обследование, дифференциальная диагностика. Онкологические, контактные и инфекционные заболевания, острое хирургическое состояние исключены.

По данным дополнительных методов исследования: в общем анализе крови выраженная лейкопения -  $0,18 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения -  $17,93 \times 10^9/\text{л}$ , нормохромная анемия, резко ускоренное СОЭ (таблица 1).

В биохимическом анализе крови гиперфибриногенемия, гипоальбуминемия, умеренное повышение трансаминаз, мочевины и креатинина (таблица 2).

Анализ крови ИФА на вирусные заболевания, ВИЧ, гепатит, сифилис отрицательные. В общем анализе мочи гипоизостенурия, микрогематурия. На рентген-компьютерной томографии органов грудной клетки - множественные инфильтративные измене-

**Таблица 1.** – Лабораторные показатели общего анализа крови

Показатель	При поступлении	При выписке	Норма лаборатории
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,39	3,57	3,7–4,7
Гемоглобин, г/л	76	105	120 – 150
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,18	13,3	4 – 9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,93	286	150 – 450
СОЭ, мм/ч	62	55	у женщин 2 – 15

**Таблица 2.** – Биохимические показатели сыворотки крови

Показатель	При поступлении	При выписке	Норма лаборатории
Общий белок, г/л	51	64	65–85
Фибриноген, г/л	8,6	–	2 – 4,9
Мочевина, ммоль/л	11,5	10,8	1,7 – 8,3
Креатинин, мкмоль/л	156	90	53 – 115
Аспаратамино-трансфераза, Ед/л	53	37	5 – 37

ния легких. При фиброгастроуденоскопии – эрозивная гастропатия без признаков кровотечения. УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ - без выраженных патологических изменений. Клинико-лабораторное исследование исследования стернального пунктата - костный мозг беден клеточными элементами, резко угнетен красный росток кроветворения. Эозинофилия, лимфоцитоз. Атипичные клетки не обнаружены.

На основании жалоб, анамнеза, указывающего на четкую связь данного состояния с длительным приемом лекарственных средств (метотрексат, преднизолон), клинической картины (проявления геморрагического синдрома, эрозивного стоматита, гастроэнтерита), объективного статуса, данных дополнительных методов исследования (признаки инфильтрации легочной ткани, миелосупрессии, гипоальбуминемии), выставлен диагноз: Ревматоидный полиартрит, акт 2, серопозитивный, Rtg - стадия 4. НФС 2-3. Трехростковая аплазия лекарственного генеза (прием метотрексата, НПВС): панцитопения. Геморрагический синдром с поражением кожи и слизистых (геморрагическая гастроэнтеропатия). Вторичный иммунодефицит. Афтозный стоматит.

В стационаре пациентке были назначены: метилпреднизолон 250 мг/сут с последующим снижением дозы, цианкобаламин 500 мкг/сут, фолиевая кислота 8 мг/сут, препараты железа 2+ 100 мг/сут, гемотрансфузия (всего произведено переливаний концентрата тромбоцитов – 28 доз, эритроцитарной массы – 1000 мл), антибактериальная, противогрибковая и инфузионная терапия, в том числе внутривенное введение кальция фолината 50 мг/сут в течение первых 5 дней госпитализации. В результате проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось, уменьшились проявления геморрагического синдрома, в общем анализе крови увеличилось количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (таблица 1), эрозии видимых слизистых эпителизировались. Пациентка выписана с улучшением на диспансерное наблюдение по месту жительства с рекомендациями по лечению основного заболевания и профилактике

побочных эффектов от лекарственной терапии (контрольные лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимические показатели функции печени не реже 1 раза в 1–2 месяца, уровень креатинина 1 раз в 6 месяцев, а также рентгенологическое исследование легких при появлении кашля и одышки, но не реже 1 раза в год).

Таким образом, данное клиническое наблюдение показало, что ведение пациентов с ревматоидным артритом должно осуществляться, в том числе, в плане оценки безопасности применяемых лекарственных средств и выявления побочных эффектов, а также в необходимости информирования пациентов о симптомах, которые требуют немедленной отмены препарата и своевременного обращения к врачу.

### Литература

1. Насонова, В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов. – Москва : Литера, 2003. – 506 с.
2. Насонов, Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 445 с.
3. Furst, D. E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis / D. E. Furst // Br. J. Rheumatol. – 2012. – № 36. – P. 1196–1204.

### Literatura

1. Nasonova, V. A. Rationalis pharmacotherapy de articularis morbus / V. A. Nasonova, E. L. Nasonov. – Moscow : Litera, 2003. – 506 p.
2. Nasonov E. L. Orci pretium. Rheumatology / E. L. Nasonov. – Moscow : GEOTAR-Media, 2005. – 445 p.
3. Furst, D. E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis / D. E. Furst // Br. J. Rheumatol. – 2012. – № 36. – P. 1196–1204.

## SECURITY ISSUE OF METHOTREXATE THERAPY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CASE FROM PRACTICE

*Litvinova T. I., Luchko V. S., Petelski Y. V., Anazco S. V.*

Health Care Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

---

*In modern medicine, the general concept of basic anti-inflammatory therapy is designed primarily for rheumatoid arthritis. Methotrexate is most commonly used in the treatment of rheumatoid arthritis with the most favorable ratio of efficacy/toxicity and can be considered as the "golden standard" of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. Considering indefinitely prolonged and sometimes permanent therapy with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, there is a high risk of development of toxic effects. The given clinical observation has shown that patients with rheumatoid arthritis should be managed considering safety assessment of drugs and identifying side effects of drug therapy.*

**Key words:** *rheumatoid arthritis, methotrexate, adverse reactions, safety of pharmacotherapy.*

---

Поступила: 08.09.2015

Отрецензирована: 22.09.2015