

Сатырова Т.В., Михайлова Е.И.
Гомельский государственный медицинский университет

Влияние ацетилаторного фенотипа на развитие клинических побочных эффектов у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином

Поступила в редакцию 13.08.2010 г.

Резюме

Изучены характер, частота и выраженность побочных эффектов на прием сульфасалазина у 72 пациентов с язвенным колитом. Установлено, что сульфасалазин приводит к возникновению различных нежелательных клинических проявлений в 52,78% случаев. Пациенты чаще испытывают эпигастральную боль ($p=0,03$), тошноту ($p=0,02$), головную боль ($p=0,03$), слабость ($p=0,003$) и сухость во рту ($p=0,009$). У медленных ацетилаторов прием сульфасалазина вызывает развитие нежелательных явлений в 66,67% случаев. Все исследованные быстрые ацетилаторы появление каких-либо побочных эффектов на прием лекарственного средства отрицали ($p=0,000002$).

Ключевые слова: сульфасалазин, фенотип, быстрый ацетилатор, медленный ацетилатор, язвенный колит.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сульфасалазин широко используют для индукции и поддержания ремиссии язвенного колита, что обуславливает весьма длительный и непрерывный режим приема данного препарата. По этой причине возникает необходимость в оценке особенностей метаболизма сульфасалазина у каждого конкретного пациента, так как именно он оказывает значительное влияние на самочувствие больного на протяжении всего курса лечения и обеспечивает во многом безопасность самой фармакотерапии [1].

Метаболизм сульфасалазина осуществляется при участии фермента II фазы биотрансформации лекарственных средств N-ацетил-

В зависимости от скорости процессов ацетилирования всю человеческую популяцию можно разделить на быстрых и медленных ацетиляторов [3].

трансферазы 2 (NAT2), который путем присоединения ацетильной группы к молекулам лекарственных веществ способствует их конъюгации и прекращению фармакодинамического эффекта [2]. Возникновение побочных реакций связывают, главным образом, с повышенными концентрациями свободного сульфамиридина – одного из компонентов сульфасалазина [3–5].

У пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом, по данным некоторых авторов, повышенные концентрации свободного сульфамиридина могут приводить к увеличению частоты и выраженности побочных эффектов [2–4]. Изучение взаимосвязи ацетиляторного фенотипа с развитием побочных реакций при приеме сульфасалазина позволит выявить причину плохой переносимости препарата, скорректировать терапевтическую и поддерживающую дозы препарата или подобрать альтернативное лекарственное средство.

■ ЦЕЛЬ

Изучить влияние фенотипа ацетилирования на характер, частоту и степень выраженности клинических побочных эффектов у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были исследованы 72 пациента с язвенным колитом в возрасте от 18 до 78 лет (Me=43,0 лет; 95% ДИ: 36,00–46,66), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Гомельской областной клинической больницы. Среди пациентов было 33 (46%) мужчины и 39 (54%) женщины. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 15 больных, медленный – у 57 больных. Группу сравнения составили 30 пациентов с тем же заболеванием в отсутствие любой лекарственной терапии по поводу данной или какой-либо иной патологии.

Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [6].

Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином, которое определялось активностью воспалительного процесса в толстой кишке.

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата изониазида. Фенотип ацетилирования определялся как скорость ацетилирования изониазида и рассчитывался как отношение ацетизониазида к изониазиду.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивалось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана

(Me) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для анализа различия частот значения бинарного признака в двух выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что на фоне приема сульфасалазина головная боль имела место у 26 из 72 (36,11%) пациентов с язвенным колитом. У 5 больных отмечена выраженная степень тяжести нежелательного явления, у 7 пациентов – умеренная степень тяжести и у 14 больных – легкая степень тяжести. В контрольной группе головная боль была зафиксирована у 4 из 30 (13,33%) пациентов и представлена во всех случаях легкой степенью тяжести нежелательного явления.

Головная боль у пациентов на фоне лечения сульфасалазином встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими лекарственные средства на момент вступления в исследование ($p=0,03$). Статистические различия в частоте встречаемости головной боли в исследуемой и контрольной группах выявлены для выраженной, умеренной и легкой степеней тяжести нежелательного явления ($p=0,017$, $p=0,003$, $p=0,002$ соответственно).

У 26 из 57 (45,61%) медленных ацетилаторов, которые страдали язвенным колитом, на фоне приема сульфасалазина была выявлена головная боль. Нежелательного явления не обнаружено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетилаторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,0006$).

Прием сульфасалазина сопровождался тошнотой у 14 из 72 (19,44%) пациентов с язвенным колитом. У четырех больных отмечена выраженная степень тяжести нежелательного явления, у 6 пациентов – умеренная степень тяжести и у 4 больных – легкая степень тяжести. Тошнота не зафиксирована ни у одного из 30 пациентов в контрольной группе.

Тошнота у пациентов на фоне лечения сульфасалазином встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими лекарственные средства на момент вступления в исследование ($p=0,02$). Присутствие выраженной, умеренной и легкой тошноты больше характеризовало исследуемую, чем контрольную группу ($p=0,004$, $p=0,0002$ и $p=0,004$ соответственно).

У 14 из 57 (24,56%) медленных ацетилаторов, которые страдали язвенным колитом, на фоне приема сульфасалазина была выявлена тошнота. Нежелательного явления не обнаружено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетилаторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

У двух из 72 (2,78%) пациентов с язвенным колитом на фоне приема сульфасалазина отмечалась рвота умеренной и выраженной степени тяжести. В контрольной группе нежелательное явление не зафиксировано ни у одного из 30 обследованных больных.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости как самой рвоты, так и ее умеренной и выраженной степени тяжести у пациентов, принимавших сульфасалазин, по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственных средств, не выявлено ($p=1,00$, $p=1,00$ и $p=1,00$ соответственно).

На фоне приема сульфасалазина рвота обнаружена у двух из 57 (2,78%) медленных ацетиляторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетиляторов. Статистически значимые различия между группами не обнаружены ($p=1,00$).

На фоне приема сульфасалазина слабость была отмечена у 15 из 72 (20,83%) пациентов с язвенным колитом. У 5 больных выявлена выраженная степень тяжести нежелательного явления, у 5 пациентов – умеренная степень тяжести и у 5 – легкая степень тяжести. В контрольной группе слабость не зафиксирована ни у одного из 30 обследованных пациентов.

Слабость у пациентов, принимавших сульфасалазин, встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственные средства ($p=0,005$). Статистические различия в частоте встречаемости слабости выявлена для тяжелой, умеренной и легкой степени тяжести нежелательного явления в исследуемой и контрольной группах ($p=0,005$; $p=0,005$; $p=0,005$ соответственно).

На фоне приема сульфасалазина слабость обнаружена у 15 из 57 (26,32%) медленных ацетиляторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетиляторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

Головокружение на фоне приема сульфасалазина выявлено у 16 из 72 (13,89%) пациентов с язвенным колитом. У 6 больных выявлена выраженная степень тяжести нежелательного явления, у 6 пациентов – умеренная степень тяжести и у 4 – легкая степень тяжести. В контрольной группе головокружение отсутствовало у всех 30 обследованных пациентов.

На фоне приема сульфасалазина головокружение обнаружено у 16 из 57 (28,01%) медленных ацетиляторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетиляторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

Сухость во рту имела место у 14 из 72 (19,44%) использовавших для лечения сульфасалазин пациентов с язвенным колитом. У 3 больных выявлена выраженная степень тяжести нежелательного явления, у 7 пациентов – умеренная степень тяжести и у 4 – легкая степень тяжести. В контрольной группе сухость во рту не выявлена ни у одного из 30 обследованных пациентов.

У принимавших сульфасалазин пациентов с язвенным колитом сухость во рту встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственные средства ($p=0,009$). Выявленная, умеренная и легкая сухость во рту характеризовала исследуемую группу ($p=0,03$; $p=0,00009$ и $p=0,0009$ соответственно).

На фоне приема сульфасалазина сухость во рту обнаружена у 14 из 57 (24,56%) медленных ацетиляторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетиляторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

Нежелательные явления у пациентов, принимавших сульфасалазин, встречались достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственные средства ($p=0,003$). Выявленное, умеренное и легкое головокружение характеризовало исследуемую группу ($p=0,0009$, $p=0,0009$ и $p=0,01$ соответственно).

У 16 из 72 (22,22%) пациентов с язвенным колитом, принимавших сульфасалазин, выявлена эпигастральная боль. У 8 больных отмечена легкая степень тяжести нежелательного явления, у 8 пациентов – умеренная степень тяжести. Выраженных эпигастральных болей не обнаружено. В контрольной группе эпигастральная боль не выявлена ни у одного из 30 обследованных пациентов.

Эпигастральная боль у пациентов, принимавших сульфасалазин, встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственные средства ($p=0,03$). Статистические различия в частоте встречаемости эпигастральной боли выявлены для умеренной и легкой степеней тяжести нежелательного явления в исследуемой и контрольной группах ($p=0,00001$ и $p=0,00001$ соответственно).

На фоне приема сульфасалазина эпигастральная боль обнаружена у 16 из 57 (28,07%) медленных ацетилаторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетилаторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

Зуд кожных покровов легкой и умеренной степени выраженности имел место у 2 из 72 (2,78%) пациентов с язвенным колитом, принимавших сульфасалазин. В контрольной группе нежелательное явление не выявлено ни у одного из 30 обследованных пациентов.

У пациентов, принимавших сульфасалазин, частота встречаемости зуда кожных покровов не отличалась по сравнению с больными, не использовавшими на момент вступления в исследование лекарственных средств ($p=1,00$). Статистические различия в частоте встречаемости нежелательного явления умеренной и легкой степеней тяжести в исследуемой и контрольных группах не обнаружены ($p=0,06$, $p=0,06$ соответственно).

На фоне приема сульфасалазина зуд кожных покровов обнаружен у двух из 57 (35,08%) медленных ацетилаторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательные явления не выявлены ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетилаторов. Различия между группами статистически недостоверны ($p=1,00$).

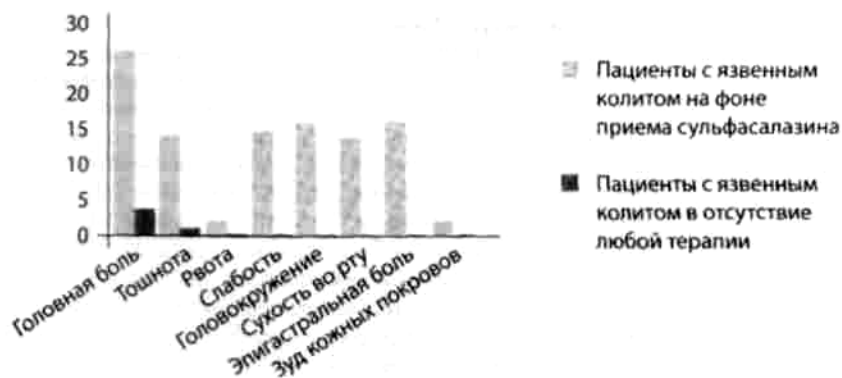


Рисунок 1
Нежелательные клинические проявления у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином и отсутствия любой фармакотерапии

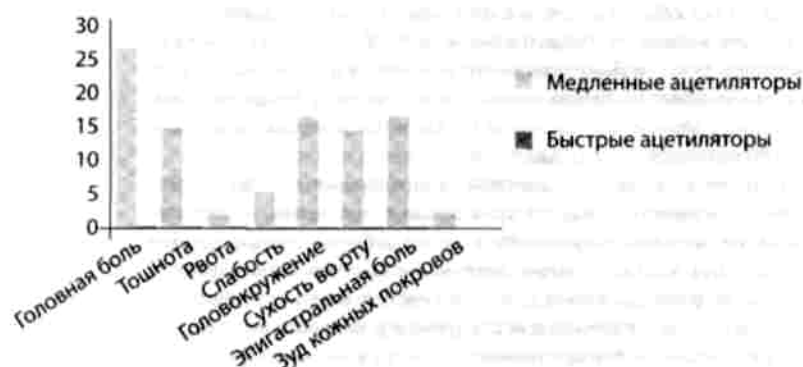


Рисунок 2
Нежелательные клинические проявления у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином в зависимости от фенотипа ацетилятора

Нежелательные клинические проявления у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином и в отсутствие любой фармакотерапии представлены на рис. 1.

Любые нежелательные явления имели место у 38 из 72 (52,78%) пациентов с язвенным колитом, принимавших сульфасалазин, и у 7 из 30 (23,33%) больных в контрольной группе. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,03$).

На фоне приема сульфасалазина нежелательные явления обнаружены у 38 из 57 (66,67%) медленных ацетиляторов, страдавших язвенным колитом. Нежелательного явления не выявлено ни у одного из 15 обследованных быстрых ацетиляторов. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,000002$).

Нежелательные клинические проявления у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином в зависимости от фенотипа ацетилятора представлены на рис. 2.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. В нашем исследовании побочные явления на прием лекарственного препарата появлялись в 52,78% случаев. Больные чаще испытывали эпигастральную боль, тошноту, головную боль, слабость и сухость во рту. Риск возникновения нежелательных явлений на фоне лечения сульфасалазином у пациентов с язвенным колитом возрастал при медленном типе ацелирования. По некоторым данным, частота побочных эффектов превышала 55%, составляя в среднем 20–25%. [1]. В нашем исследовании у медленных ацетиляторов прием лекарственного препарата приводил к развитию нежелательных реакций в 66,67% случаев. Напротив, пациенты с быстрым типом ацелирования отрицали наличие каких-либо побочных эффектов от применения данного лекарственного препарата.

По данным различных авторов, нежелательные реакции на фоне лечения сульфасалазином проявлялись чаще всего головной болью, тошнотой, рвотой, бессонницей и возникали у 10% пациентов и более [7, 8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь проведена оценка характера и частоты встречаемости побочных клинических проявлений на фоне лечения сульфасалазином у пациентов с язвенным колитом, в том числе и с учетом фенотипа ацетилирования. Установлено, что прием сульфасалазина приводил к появлению различных клинических побочных реакций, особенно у пациентов с медленным типом ацетилирования.

■ ВЫВОДЫ

1. Сульфасалазин у пациентов с язвенным колитом приводил к появлению различных нежелательных клинических проявлений в 52,78% случаев. Больные чаще испытывали эпигастральную боль ($p=0,03$), тошноту ($p=0,02$), головную боль ($p=0,03$), слабость ($p=0,003$) и сухость во рту ($p=0,009$).
2. У медленных ацетилаторов прием лекарственного препарата вызывал развитие клинических нежелательных явлений в 66,67% случаев. Напротив, все исследованные быстрые ацетилаторы появление каких-либо побочных эффектов на прием лекарственного средства отрицали ($p=0,000002$).

Resume

Satyrova T.V., Mikhailova E.I.
Gomel state medical university

Influence acetylator phenotype on development of clinical adverse effects against treatment by sulfasalazine at patients with ulcerative colitis Formation establishments

Character, frequency and expressiveness of adverse effects on reception of sulfasalazine at 72 patients with ulcerative colitis are studied. It is established, that sulfasalazine leads to occurrence of various adverse clinical displays at 52,78% of cases. Patients test epigastric pain ($p=0,03$), nausea ($p=0,02$), headache ($p=0,03$), weakness ($p=0,003$) and dryness in a mouth ($p=0,009$) is more often. At slow acetylators reception of sulfasalazine causes development of the adverse phenomena in 66,67% of cases. All investigated rapid acetylators on medical product reception denied occurrence of any adverse effects ($p=0,000002$).

Key words: sulfasalazine, phenotype, rapid acetylator, slow acetylator, ulcerative colitis.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Масевич Ц.Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц.Г. Масевич, С.И. Ситкин // *Aqua Vitae*. – 2001. – № 1. – С. 37–41.
2. Schroder H. The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man / H. Schroder, D.A.P. Evans // *J. Med. Genet.* – 1972. – № 9. – P. 168–171.
3. Azad Khan A.K. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man / A.K. Azad Khan, M. Nurazzaman, S.C. Truelove // *Journal of Medical genetics*. – 1983. – Vol. 20. – P. 30–36.
4. Acetylator phenotype and serum levels of sulfapyridine in patients with inflammatory bowel disease / M.E. Sharp [et al] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1981. – Vol. 21. – P. 243–250.
5. Schroder H. Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects / H. Schroder, D.A.P. Evans // *Gut*. – 1972. – № 13. – P. 278–284.
6. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. группа по воспалительным заболеваниям кишечника Республики Беларусь; редкол.: Ю.Х. Мараховский (и др.). – Минск, 2008. – 216 с.
7. Taffet S.L. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization / S.L. Taffet, K.M. DAS // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – № 28. – P. 833–842.
8. Kiilerich S. Prophylactic effects of olsalazine and sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis / S. Kiilerich [et al] // *Gut*. – 1992. – № 33. – P. 252–255.