

СООТНОШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СУЛЬФАСАЛАЗИНА ПРИ МОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Кашкина Е.И.¹, Федосова М.А.¹, Куницына М.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: marusiaoff@mail.ru

Исследование посвящено разработке критериев и метода прогнозирования развития побочных эффектов на ранних стадиях монотерапии сульфасалазином у больных язвенным колитом (ЯК). Под наблюдением находились 67 больных с легким и среднетяжелым течением ЯК. Диагноз устанавливался на основании наличия характерных симптомов и подтверждался при эндоскопическом обследовании толстой кишки и гистологическом исследовании биоптатов. Перед началом лечения и через 7-10 дней сульфасалазином в средней дозе 3,0 г/сутки у всех пациентов оценивалось качество жизни с помощью опросника SF-36. Установлено, что риск развития побочных эффектов сульфасалазина у больных ЯК в значительной мере ассоциирован с низкими значениями качества жизни по шкалам ролевого физического функционирования, общего психического здоровья и социального функционирования опросника SF-36. Разработанные количественные критерии были использованы для создания экспертной системы оценки вероятности и сроков развития побочных эффектов сульфасалазина у больных ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, сульфасалазин, прогнозирование побочных эффектов.

RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF LIFE WITH RISK OF SIDE EFFECTS OF SULFASALAZINE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Kashkina E.I.¹, Fedosova M.A.¹, Kunitsyna M.A.¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: marusiaoff@mail.ru

This investigation is devoted to design criteria and methods of prediction the side effects development of sulfasalazine monotherapy for patients with ulcerative colitis. Under revision there were 67 patients with light and moderate forms of ulcerative colitis. The diagnosis was set on the base of the presence of typical symptoms and was confirmed by endoscopy of colon and histological investigation of the biopsy samples. Before the process of sulfasalazine treatment and over 7 - 10 days of it with average dose 3 gr per day the life quality of all patients was estimated with SF 36 questionnaire. It is found that the risk of sulfasalazine side effect mostly is associated with low life quality according to the scales of physical functioning, the common physical health and social functioning of SF 36 questionnaire. The designed quantitative criteria were used for creation of the expert system of the probability and timing of the development of side effects of sulfasalazine in patients with ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, sulfasalazine, predicting side effects.

Язвенный колит (ЯК) - хроническое воспалительное заболевание кишечника, достаточно распространенное среди всех групп населения, но чаще встречающееся в возрасте 30-40 лет. Лечение практически всех форм ЯК, за исключением осложненных перфорацией, токсической дилатацией, профузным кровотечением, начинается с консервативных методов [2, 5, 6, 7].

Важно отметить, что терапия больных ЯК должна проводиться строго индивидуально с учетом характера заболевания, распространенности процесса, степени тяжести обострения и чувствительности пациента к тем или другим препаратам. В то же время, невозможно осуществить индивидуальный подбор лекарственных средств до начала лечения, в связи с чем, в большинстве случаев используется стандартная терапия.

В течение многих десятилетий при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК с успехом используется монотерапия сульфасалазином или препаратами 5-АСК. Однако сульфасалазин, наряду с высокой эффективностью, в 20-40% случаев дает побочные реакции, которые обусловлены входящим в его структуру сульфапиридазином – носителем 5-аминосалициловой кислоты. К побочным эффектам сульфасалазина относятся наличие болей в животе, метеоризм, тошнота, аллергические реакции, нарушение сна, изменение со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой репродуктивной системы [1, 4].

Развитие побочных эффектов, в ряде случаев, заставляет отменять сульфасалазин или снижать его дозу, что, в конечном счете, снижает эффективность лечения [3, 8]. Таким образом, поиск критериев, позволяющих оценить риск развития побочных эффектов сульфасалазина у больных ЯК на начальных стадиях его применения, представляет значительный практический интерес. Наличие в арсенале врача простых надежных критериев прогнозирования риска развития побочных эффектов у конкретного больного ЯК на ранних стадиях лечения сульфасалазином позволяет своевременно вносить изменения в проводимую терапию и, тем самым, улучшить ее результаты.

Цель исследования. Поиск критериев и разработка метода оценки риска развития побочных эффектов на ранних стадиях монотерапии сульфасалазином у больных язвенным колитом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 67 больных с легким и среднетяжелым течением ЯК. Диагноз устанавливался при наличии характерных симптомов и подтверждался при эндоскопическом обследовании толстой кишки и гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки. Сульфасалазин назначался в средней дозе 3,0 г/сутки. Больные, принимавшие, наряду с сульфасалазином, кортикостероиды и другие препараты, в исследование не включались.

Перед началом лечения и повторно через 7-10 дней у всех пациентов оценивалось качество жизни с помощью опросника SF-36. В процессе наблюдения все пациенты, включенные в исследование, заполняли специальный дневник, где отмечали побочные эффекты сульфасалазина с указанием времени их появления. Для статистической обработки применяли пакеты программ «MICROSOFT EXCEL» и «STATISTICA-6.0». Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью теста Колмогорова-Спирина. Показатель достоверности оценивали по Стьюденту. Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($P < 0,05$) и выше.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены показатели качества жизни больных ЯК с учетом наличия и отсутствия побочных эффектов сульфасалазина за два месяца наблюдения.

Таблица 1

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 с учетом наличия и отсутствия побочных эффектов на фоне монотерапии сульфасалазином

Шкалы опросника SF-36	Группы наблюдения	
	Побочных эффектов сульфасалазина нет (n=41)	Побочные эффекты сульфасалазина есть (n=26)
Физическое функционирование (PF)	37,6±3,3	40,3±1,7
Роловое физическое функционирование (RP)	44,7±1,6	31,2±0,9*
Интенсивность боли (B3)	41,2±2,4	44,6±1,8
Общее состояние здоровья (SH)	32,7±1,1	24,0±0,6*
Жизнеспособность (VT)	40,0±2,1	38,7±1,6
Социальное функционирование (SF)	39,7±1,4	27,7±1,6*
Роловое эмоциональное функционирование (RE)	43,5±2,8	40,3±1,8
Психическое здоровье (MH)	38,7±1,4	26,3±1,1*

* - достоверность различий с первой группой (P<0,05)

Как следует из таблицы, побочные эффекты сульфасалазина развивались значительно чаще у лиц с низкими значениями качества жизни по большинству шкал опросника SF-36. При отсутствии побочных эффектов сульфасалазина перед началом лечения показатель ролевого физического функционирования составил 44,7±1,6 ед, общего состояния здоровья – 32,7±1,1 ед, социального функционирования – 39,7±1,4 и психического здоровья – 38,7±1,4. При развитии побочных эффектов эти показатели снижались до 31,2±0,9 ед, 24,0±0,6 ед, 27,7±1,6 ед, 26,3±1,1 ед соответственно (различия статистически значимы, P<0,05).

В то же время, по четырем шкалам опросника SF-36 при наличии и отсутствии побочных эффектов сульфасалазином значимых различий не наблюдалось. Так, в основной группе (наличие побочных эффектов) показатель физического функционирования составил 40,3±1,7 ед, в контрольной (отсутствие побочных эффектов) 37,6±3,3 ед (P>0,05).

Аналогичная тенденция обнаруживалась по значениям болевых ощущений, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования.

В целом, можно говорить о том, что низкие значения показателей по шкалам опросника SF-36 являются неблагоприятным прогностическим фактором в плане развития побочных эффектов сульфасалазина при лечении ЯК. Однако полученные данные не могут выступать в качестве четкого прогностического критерия развития побочных эффектов сульфасалазина у конкретного больного ЯК в связи с высокой его вариабельностью. Для устранения данного недостатка мы воспользовались не абсолютными значениями показателя качества жизни, а их динамикой за первые 7- 10 дней после начала приема сульфасалазина (таблица 2). При этом использовались не отдельные показатели шкал опросника SF-36, а их интегральные значения по формуле 1:

$$y = 100 - \left(\sum_1^n x_j / \sum_1^n x_i \right)$$

y = снижение интегрального показателя качества жизни в процентах от исходного уровня за 7-10 дней наблюдения, n – количество шкал опросника SF-36, x_i - значение шкал опросника, i, j - - момент исследования.

Таблица 2

Соотношение изменений суммарного показателя качества жизни с частотой и сроками развития побочных эффектов сульфасалазина у больных язвенным колитом

Изменение суммарного показателя качества жизни в % за 7-10 первых дней монотерапии сульфасалазином	Сроки появления побочных эффектов (недели)	Проявления побочных эффектов сульфасалазина (%)				
		Аллергические реакции	Изменения со стороны систем			Общее количество неблагоприятных эффектов (%)
			Нервная	Кровотворения	Пищеварительная	
+ >15	-	-	-	-	-	-
+ 10-15	6,6±1,2	9,7	69,5	-	20,8	6,6
+ 5-10	4,9±1,8	-	61,7	-	38,3	9,2
+ <5	3,2±0,2	0,5	21,8	16,3	41,7	6,7
- <5	2,8±0,4	78,6	-	-	21,4	8,7
- 5-10	2,4±0,8	43,1	-	-	56,9	9,3

- 10-15	6,1±0,8	16,7	46,7	-	36,6	19,4
- 15-20	4,8±0,6	20,4	32,1	-	47,5	20,1
- 20-25	2,5±1,4	13,2	57,5	9,6	19,7	38,2
- 25-30	2,3±0,6	6,8	75,4	18,1	-	44,6
- >30	1,4±0,8	10,1	23,2	37,6	29,1	49,4

Анализ представленных в таблице данных показывает, что между изменением суммарного показателя качества жизни больных ЯК в первые 7-10 дней приема сульфасалазина, частотой и сроками развития побочных эффектов его применения обнаруживается четкая зависимость. Так, при улучшении качества жизни с 1% до 15% и более количество побочных эффектов приема сульфасалазина снижается с 6,7% до 0 по мере продолжительности лечения. В то же время, при снижении качества жизни с 1% до 30% и более количество побочных эффектов возрастало с 8,7% до 49,4% и выше. Снижение качества жизни в первые 7-10 дней приема сульфасалазина на 5% и менее приводило к возникновению побочных эффектов у 8,7% больных ЯК, при этом в 78,6% наблюдались аллергические реакции и у 21,4% изменения со стороны пищеварительной системы. На фоне снижения качества жизни больных ЯК при приеме сульфасалазина с 10% до 30% и более количество побочных осложнений его приема возрастало с 9,3% до 49,4%. При более детальном анализе полученных данных можно отметить, что на фоне быстрого снижения качества жизни в первые дни лечения возрастало не только количество побочных эффектов, но и сокращались сроки их возникновения (таблица 2). Как следует из таблицы, при снижении качества жизни <5% количество суммарных побочных эффектов составило 8,7%, а средние сроки их развития 2,8±0,4 недели, в то время как при снижении качества жизни на 30% и более количество побочных эффектов возрастало до 49,4%, а сроки их возникновения снижались до 1,4±0,8 недель.

Представленные в таблице данные могут быть использованы для экспертной оценки вероятности развития и сроков появления побочных эффектов монотерапии сульфасалазином у конкретного больного ЯК. Так, например, при снижении суммарного показателя качества жизни у конкретного больного на 20-25% от исходного на фоне приема сульфасалазина вероятность развития побочных эффектов составляет 38,2%, причем в этом случае риск развития неблагоприятных эффектов в виде аллергических реакций составляет 20,4%, изменений со стороны нервной системы 32,1%, пищеварительной – 47,5%.

Выводы:

1. Риск развития побочных эффектов сульфасалазина у больных язвенным колитом в значительной мере ассоциирован с низкими значениями ролевого физического

функционирования, общего состояния здоровья, социального функционирования и психического здоровья по шкалам опросника SF-36.

2. Разработаны количественные критерии и метод экспертной оценки вероятности и сроков развития побочных эффектов сульфасалазина у больных язвенным колитом, что позволяет повысить эффективность проводимой терапии путем своевременной коррекции тактики лечения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2001. – С. 527.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – С. 128.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. – С. 22.
4. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР - Медиа, - 2009. – С. 208.
5. Охлобыстина О.З., Шифрин О.С., Андросова Л.Н. и др. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита // Фарматека. - 2014. - №2. - С. 66-71.
6. Dignass A., et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis // Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. P. 965–1030.
7. Rahier, J.F., Ben-Horin S., Chowers Y., et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease // Crohns Colitis. 2009. Vol. 3, №2. P. 47–91.
8. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2006;CD000543.

Рецензенты:

Козлова И.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов;

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г.Саратов.