

Е.Л. Насонов

Институт ревматологии,  
Москва

# ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАСАЛАЗИНА\* В РЕВМАТОЛОГИИ: НОВЫЕ ДАННЫЕ

## Ключевые слова:

сульфасалазин,  
ревматоидный артрит,  
анкилозирующий  
спондилоартрит, ювенильный  
хронический артрит.

**Резюме.** Представлены новые данные о фармакологических свойствах сульфасалазина, его механизме действия, клиническом применении при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и ювенильном хроническом артрите. Описаны тактика применения и побочные эффекты, возникающие на фоне лечения сульфасалазином.

Сульфасалазин — это конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, обладающих противовоспалительной и антимикробной активностью (рис. 1), и является первым базисным противоревматическим препаратом, который специально разрабатывался для лечения больных с ревматоидным артритом (РА) (Svartz N., 1948; Amos R.S., 1995).

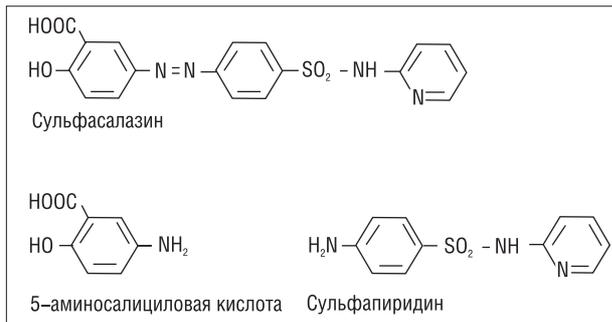


Рис. 1. Химическая структура препаратов

Сульфасалазин используют в клинической практике уже более 50 лет. Идея его разработки принадлежит одному из основоположников ревматологии в Европе Nanna Svartz, которая еще в 1938 г. на основании гипотезы об инфекционной природе РА предложила синтезировать противоревматический препарат с двойной активностью: антимикробной (сульфапиридин) и противовоспалительной (5-аминосалициловая кислота). Результаты первых клинических испытаний сульфасалазина свидетельствовали о несомненной эффективности препарата. Отрицательные результаты, полученные группой авторитетных исследователей из Шотландии (Sinclair R.J., Duthie J.J., 1948), на долгие годы приостановили использование сульфасалазина в ревматологической практике. Этому в определенной степени способствовали неоправдавшиеся надежды на возможность решить проблему лечения больных РА с помощью глюкокортикоидных препаратов. И только в 1980 г. снова было проведено несколько контролируемых исследований и установлена высокая эффективность, удовлетвори-

тельная переносимость сульфасалазина, не уступающая другим базисным противоревматическим препаратам (McConkey V. et al., 1980; Pullar T. et al., 1983), что значительно стимулировало применение сульфасалазина в ревматологической практике.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Сульфасалазин нерастворим в воде и поэтому практически не всасывается в желудке и тонкой кишке. Большая часть (90%) препарата поступает в толстую кишку, где под влиянием кишечных бактерий (азоредуктаз) происходит его расщепление на исходные составляющие: 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин. Сульфасалазин обладает высокой способностью связываться с белками, экскретируется с мочой и желчью, подвергается печеночной рециркуляции. Пик концентрации препарата в плазме крови достигается через 3–5 ч, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 6–17 ч, 30% высвобожденной из сульфасалазина 5-аминосалициловой кислоты экскретируется с мочой в виде N-ацетилированного продукта, 50% — с каловыми массами. Сульфапиридин определяется в плазме крови через 4–6 ч, интенсивно метаболизируется в печени и экскретируется с мочой. Сульфасалазин практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами (Rains C.P. et al., 1995; Насонов Е.Л., 1996).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм противоревматической активности сульфасалазина до конца не изучен (Насонов Е.Л., 1997). Обсуждается вопрос о том, какой из компонентов сульфасалазина (5-аминосалициловая кислота или сульфапиридин) или только цельная молекула определяет эффективность препарата при ревматическом воспалении. Полагают, что в отличие от воспалительных заболеваний кишечника, при которых противовоспалительную активность проявляет в первую очередь 5-аминосалициловая кислота, при ревматических заболеваниях более важное значение имеет сульфапиридин (Pullar T. et al., 1985; Taggart A.J. et al., 1986; Bird H.A., 1995; Smedegard G., Bjurk J., 1995). Результаты ряда клинических и экспериментальных исследований сви-

\*Международное непатентованное название (INN) — сульфасалазин.

детельствуют о многочисленных системных и локальных противовоспалительных и иммунных эффектах препарата (Насонов Е.Л., 1997). Наиболее важным молекулярным механизмом, определяющим иммунные эффекты сульфасалазина, является ингибция фактора транскрипции NF-κB. Этот белок играет существенную роль в регуляции синтеза многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного ответа и воспаления (Wahl C. et al., 1998). Многие наиболее эффективные противоревматические препараты (глюкокортикоиды, метотрексат, лефлюномид) проявляют противовоспалительную активность в определенной степени за счет ингибции NF-κB. Интересен факт, что этот эффект проявляет только интактная молекула сульфасалазина, но не его составляющие — 5-аминосалициловая кислота и сульфапиридин. Другой, не менее важный механизм действия сульфасалазина обусловлен ингибцией синтеза основного медиатора воспаления при ревматических заболеваниях — фактора некроза опухоли (ФНО-α) посредством индукции апоптоза макрофагов (Rodenburg R.J. et al., 2000). Данные рис. 2 свидетельствуют о том, что сульфасалазин индуцирует апоптоз за счет каспаза-3- и 8-зависимого расщепления U1-70K белка. Это вызывает ингибцию активации NF-κB, регулирующего синтез ФНО-α и ряда антиапоптозных белков. Кроме того, в недавно проведенных исследованиях выявлено, что сульфасалазин в терапевтических концентрациях ингибирует хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию pICAM-1, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического фактора (Volin M.V. et al., 1999).

**Клиническое применение сульфасалазина (табл. 1)**

Таблица 1

Применение сульфасалазина в ревматологии	
Заболевание	Комментарий
РА	Эффект достигается в течение 1–2 мес и быстро исчезает после отмены препарата
Анкилозирующий спондилоартрит Псориатический артрит Другие серонегативные спондилоартриты (включая ВИЧ-ассоциированный синдром Рейтера)	Эффект достигается через 2–3 мес; лечение показано больным с периферическим артритом и высокой степенью активности. Рекомендуется назначать недавно заболевшим пациентам
Ювенильный хронический артрит	Эффективен при олиго- и полиартикулярных формах заболевания

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ**

По клинической эффективности сульфасалазин превосходит плацебо и не уступает парентеральным препаратам золота, D-пеницилламину, лефлюномиду, метотрексату. Он также превосходит аминоинолиновые производные, азатиоприн и пероральные препараты золота (Pullar T. et al., 1983; Pinals R.S. et al., 1986; Pullar T. et al., 1987; Williams H.J. et al., 1988; The Australian Multicentre Clinical Trial Group, 1992; Felson D.T. et al., 1992; Hannonen P., 1993; Capell H.A., 1995; van Riel P.L. et al., 1995; Box S.A., Pullar T., 1997; Fuchs H.A., 1997; Haagsma C.J. et al., 1997; Dougados M., 1998; Smolen J.S. et al., 1999; Weinblatt M.E. et al., 1999). Действие сульфасалазина по сравнению с другими базисными противоревматическими препаратами проявляется значительно быстрее — через

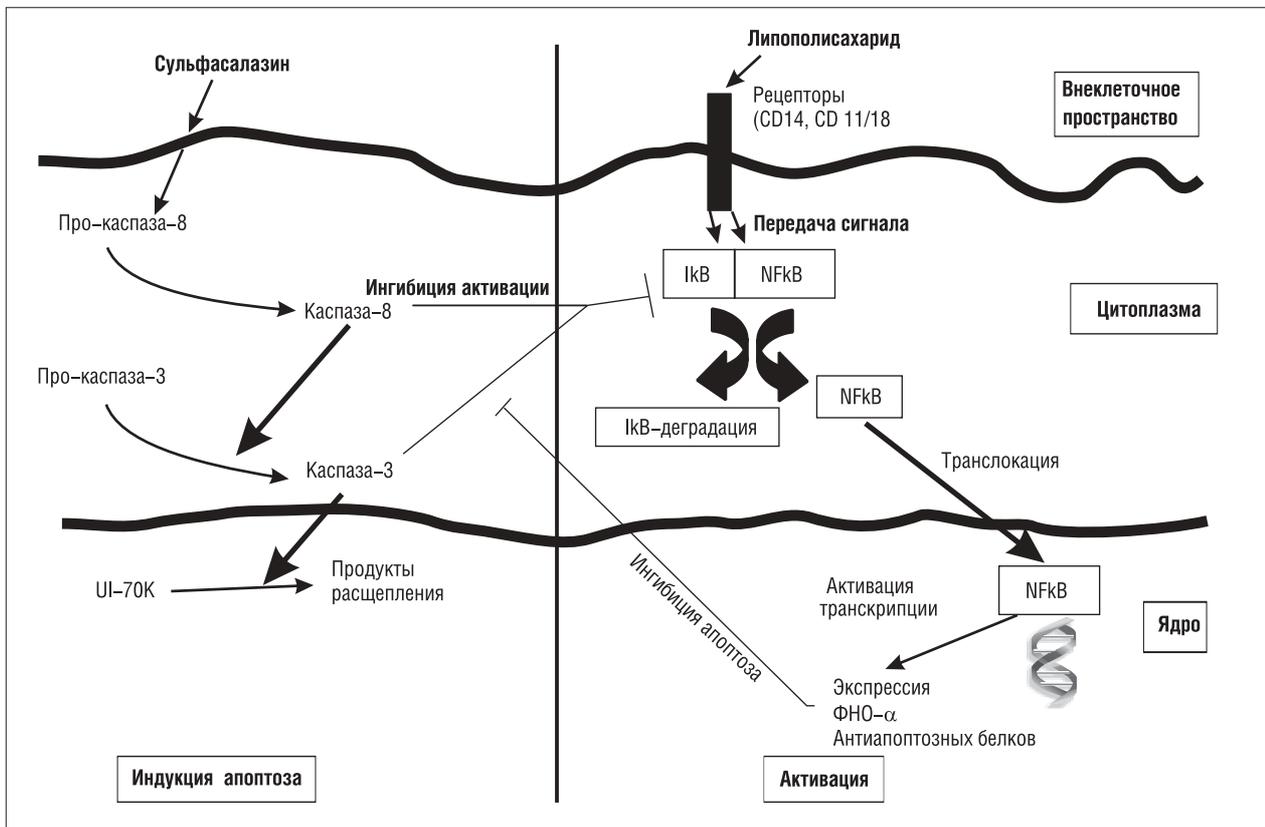


Рис. 2. Предполагаемый механизм действия сульфасалазина

1–2 мес от начала лечения (Capell H.A., 1995). На фоне лечения сульфасалазином отмечены положительная динамика параметров, отражающих качество жизни пациентов (Capell H.A., 1995), и регрессия ревматических узелков (Englert H.J., 1987). Особый интерес представляют данные о способности сульфасалазина замедлять образование новых эрозий в суставах на протяжении 3 лет наблюдения (van der Heijde D.M et al., 1989; Felson D.T. et al., 1990; van der Heijde D.M. et al., 1990; Smolen J.S., 1999).

В последние годы широко изучается возможность комбинированной терапии сульфасалазином и другими базисными противоревматическими препаратами (Haagsma C.J. et al., 1994; O'Dell J.R. et al., 1996; Boers M. et al., 1997; Landewe R.B.M. et al., 2002). По данным J.R. O'Dell и соавторов (1996), которые провели контролируемое проспективное исследование у 103 больных РА, лечение сульфасалазином (500 мг 2 раза в сутки), метотрексатом (7,5–17,5 мг в неделю в зависимости от эффективности) и гидроксихлорохином (200 мг 2 раза в сутки) было более эффективным, чем терапия только метотрексатом или сульфасалазином в комбинации с гидроксихлорохином. У пациентов сравниваемых групп ремиссия патологического процесса была достигнута соответственно в 77, 40 и 33% случаев ( $p=0,003$ ). Особый интерес представляет двойное слепое рандомизированное исследование (Combinatietherapie Bij Rheumatoide Arthritis — COBRA), в котором сравнивали эффективность сульфасалазина с комбинированной терапией, включавшей кроме сульфасалазина — 2 г/сут — метотрексат — 7,5 мг/нед и преднизолон (начальная доза 60 мг/сут с последующим быстрым снижением до 7,5 мг/сут в течение 6 нед) у 155 пациентов с ранним РА (Boers M., 1997). Преднизолон и метотрексат были полностью отменены соответственно к 24-й и 40-й неделе. К 28-й неделе комбинированная терапия тремя препаратами была достоверно более эффективна, чем применение только сульфасалазина ( $p<0,001$ ). Несмотря на то что после отмены преднизолона и метотрексата преимущества комбинированной терапии (судя по влиянию на клинические проявления болезни) стали менее очевидны, более существенное замедление прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования сохранялось в течение последующего периода наблюдения вплоть до 5 лет (Landewe R.B.M. et al., 2002). Результаты другого 24-недельного исследования (40 больных РА) свидетельствуют о том, что у пациентов, не отвечающих на монотерапию сульфасалазином, комбинированная терапия сульфасалазином и метотрексатом была более эффективной, чем монотерапия метотрексатом (Haagsma C.J., 1994). Результаты многоцентрового рандомизированного исследования, проводившегося в течение 2 лет, в котором изучали эффективность монотерапии сульфасалазином (1-я группа) в сравнении с комбинированной терапией сульфасалазином и метотрексатом (2-я группа) у 199 пациен-

тов с ранним РА, свидетельствуют о том, что частота ремиссии ( $p=0,003$ ) и клиническое улучшение (50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов) ( $p=0,028$ ) были достоверно выше у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й (Mottonen T. et al., 1999). M. Dougados и соавторы (1999) в ходе 52-недельного рандомизированного исследования пациентов с ранним РА не выявили статистически достоверных преимуществ комбинированной терапии сульфасалазином и метотрексатом ( $n=68$ ) по сравнению с монотерапией сульфасалазином ( $n=68$ ) или метотрексатом ( $n=68$ ).

### АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Оценке эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите посвящена серия контролируемых исследований (Gran J., Husby G., 1992). На фоне лечения сульфасалазином отмечается достоверное снижение СОЭ, концентрации С-реактивного белка и IgA, что свидетельствует о способности препарата подавлять активность воспалительного процесса. Однако результаты влияния сульфасалазина на клинические проявления анкилозирующего спондилоартрита более противоречивы. Результаты метаанализа данных 5 контролируемых исследований свидетельствуют о благоприятных клинических эффектах сульфасалазина: уменьшение продолжительности и выраженности утренней скованности, интенсивности боли, улучшение общего состояния больных. Наиболее очевидна клиническая эффективность сульфасалазина при периферическом артрите. По мнению J.T. Gran и G. Husby (1992), применение сульфасалазина показано всем пациентам с недавно развившимся анкилозирующим спондилоартритом, а также больным с высокой активностью заболевания, подтвержденной результатами исследований. У пациентов с поражением преимущественно позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений без лабораторных признаков активности заболевания лечение сульфасалазином нецелесообразно. Существуют данные о высокой эффективности сульфасалазина при синдроме Рейтера, развившемся у больных СПИДом (Youssel P. et al., 1992).

### ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Во многих открытых (Grondin C. et al., 1988; Ansel B.M. et al., 1991; Joos R. et al., 1993) и одном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании (van Rossum M.A.J. et al., 1998) была выявлена эффективность сульфасалазина при ювенильном хроническом артрите, главным образом при олигоартикулярной (HLA-B27 позитивной) и полиартикулярной его формах. Установлено, что на фоне лечения сульфасалазином наблюдается достоверное уменьшение числа суставов с отеком и с активным воспалительным процессом, а также снижение общей активности заболевания, что совпадало с общей оценкой эффективности лечения со стороны пациента и врача.

Побочные эффекты (табл. 2), возникающие на фоне лечения сульфасалазином, подразделяются на идиосинкразические (обусловленные гиперчувствительностью, или иммуноопосредованные) и дозозависимые (Dougados M., 1998).

Таблица 2

## Побочные эффекты сульфасалазина

Редкие, но тяжелой степени (менее 0,1%):	Частые, но средней степени тяжести (более 10%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• апластическая анемия</li> <li>• агранулоцитоз</li> <li>• фиброзирующий альвеолит</li> <li>• реакция гиперчувствительности</li> <li>• необратимое поражение ЦНС или мышечной системы</li> <li>• поражение почек</li> <li>• поражение печени</li> </ul>	Со стороны пищеварительного тракта: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тошнота</li> <li>• рвота</li> <li>• потеря аппетита</li> <li>• диарея (33%)</li> <li>• боль в животе</li> </ul> Со стороны ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> <li>• головная боль (33%)</li> <li>• лихорадка</li> <li>• головокружение</li> </ul> Со стороны мочеполовой системы: <ul style="list-style-type: none"> <li>• обратимая олигоспермия (33%)</li> </ul> Редкие (менее 3%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение кожи: сыпь (экзематозная)</li> <li>• поражение печени: увеличение количества ферментов</li> <li>• со стороны крови: лейкопения, гемолиз, метгемоглобинемия</li> <li>• иммунологические: продукция антинуклеарных факторов, волчаночноподобный синдром</li> </ul>

Реакции гиперчувствительности проявляются поражением кожи, гепатитом, пневмонитом, агранулоцитозом и апластической анемией. К дозозависимым побочным эффектам относятся поражения пищеварительного тракта (анорексия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе), центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль), нарушения со стороны крови (лейкопения, гемолитическая и мегалобластическая анемия).

Частота побочных эффектов весьма высокая. Примерно 20–25% взрослых (Box S.A., Pullar T., 1997) и детей (van Rossum M.A.J. et al., 1998) прервали лечение вследствие развития побочных эффектов, причем  $\frac{2}{3}$  всех отмен обусловлены поражением пищеварительного тракта и ЦНС и примерно 4% — поражением кожи (кожный зуд, макулопапулезная и генерализованная сыпь, реже — крапивница). Чаще всего побочные реакции развиваются в первые 2–3 мес лечения. Нередко побочные реакции со стороны пищеварительного тракта и ЦНС исчезают при снижении дозы препарата. Несмотря на то что лейкопения, как правило, развивается в первые 6 мес применения сульфасалазина, описаны случаи поздних цитопений вплоть до агранулоцитоза (Amos R.S. et al., 1986; Farr M. et al., 1986). Это свидетельствует о необходимости тщательного контроля показателей крови на протяжении всего лечения. На фоне лечения сульфасалазином отмечено развитие синдрома, проявляющегося лихорадкой, сыпью, повышением уровня печеночных ферментов, что требует немедленной отмены лечения. Повышение уровня печеночных ферментов чаще наблюдается у пациентов с хроническим инфицированием вирусом гепатита В или С (Mok M.Y., 2000).

Большинство пациентов лечение сульфасалазином переносят хорошо. Например, 50% больных РА принимали сульфасалазин более 2 лет (Van Riel P.B. et al., 1995), в то время как гидроксихлорохин — только 20%. Особо следует подчеркнуть, что комбинированная терапия сульфасалазином и метотрексатом (или гидроксихлорохином) по сравнению с монотерапией, как правило, не сопровождается повышением частоты токсических реакций (O'Dell J.R. et al., 1996; Haagsma C.J. et al., 1997).

Переносимость сульфасалазина можно существенно улучшить, если тщательно выполнять рекомендации, касающиеся тактики его применения (Dougados M., 1998):

1. Обычно используемая доза у взрослых — 2 г (1,5–3 г; 40 мг/кг/сут) — по 1 г 2 раза в день во время еды; у детей — 50 мг/кг/сут.

2. 1-я неделя — 500 мг

2-я неделя — 1000 мг

3-я неделя — 1500 мг

4-я неделя — 2000 мг.

3. Наблюдение за больными:

общий анализ крови: первые 3 мес 1 раз в 2 нед, вторые 3 мес — 1 раз в месяц, затем — каждые 3 мес.

4. При появлении боли в горле, язв в полости рта, лихорадки, выраженной слабости препарат необходимо немедленно отменить.

Появились рекомендации, касающиеся возможности использования протокола десентитизации у пациентов с потенциальной гиперчувствительностью к препарату (Bax D.E., Amos R.S., 1986), согласно которому начальная доза препарата составляет 50 мг/кг/сут с постепенным ее удвоением в течение 4–7 дней.

Переносимость сульфасалазина со специальным кишечным покрытием (САЛАЗОПИРИН-ЕН-ТАБС, Pharmacia & Upjohn, США) лучше (Weaver A. et al., 1999). Например, результаты недавних специальных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, леченных сульфасалазином со специальным кишечным покрытием, наблюдается достоверное снижение частоты гастроэнтерологических побочных эффектов (тошнота, рвота, боль в животе, диарея, изжога) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, сульфасалазин является одним из лучших базисных противоревматических препаратов. К его достоинствам следует отнести:

- хорошо изученная тактика применения и побочные эффекты;
- быстрое начало действия;
- возможность замедлить рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов;
- эффективен у пациентов любого возраста, при различной длительности заболевания и серорективности;
- лечение относительно безопасно в период беременности;
- не взаимодействует с другими лекарственными средствами;
- можно использовать в комбинации с другими базисными противоревматическими препаратами.

## ЛІТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л.** (1996) Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. Стин, Москва, 343 с.
- Насонов Е.Л.** (1997) Сульфасалазин: перспективы применения в ревматологии. *Клин. медицина*, 6: 39–43.
- Amos R.S.** (1995) The history of the use of sulphasalazine in rheumatology. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 2.
- Amos R.S., Pullar T., Bax D.E.** (1986) Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: Toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br. Med. J.*, 293: 420.
- Ansel B.M., Hall M.A., Loftus J.K., Woo P., Neumann V., Harvey A. et al.** (1991) A multicenter pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 9: 201–203.
- Bax D.E., Amos R.S.** (1986) Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: desensitising the patient with a skin rash. *Ann. Rheum. Dis.*, 45: 139.
- Bird H.A.** (1995) Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid — which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Br. J. Rheumatol.*, 34: 16.
- Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M.** (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309.
- Box S.A., Pullar T.** (1997) Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 36: 382.
- Capell H.A.** (1995) Clinical efficacy of sulphasalazine — A review. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 35.
- Dougados M.** (1998) Sulfasalazine. In: L.B.A. van de Putte, D.E. Furst, H.J. Williams, P.L.C.M. van Riel (Eds.) *Therapy of systemic rheumatic disorders*. Marcel Dekker, New York, p. 165.
- Dougados M., Combe B., Cantagrel A., Goupille P., Olive P. et al.** (1999) Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single component. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 220–225.
- Englert H.J., Hughes G.R., Walport M.J.** (1987) Sulphasalazine and regression of rheumatoid nodules. *Ann. Rheum. Dis.*, 46: 244.
- Farr M., Scott D.G., Bacon P.A.** (1986) Side-effect profile of 200 patients with inflammatory arthritis treated with sulphasalazine. *Drugs*, 32: 49.
- Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F.** (1990) The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 33: 1449.
- Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F.** (1992) Use of short term efficacy/toxicity trade offs to select second line drugs in rheumatoid arthritis. A meta analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 35: 1117.
- Fuchs H.A.** (1997) Use of sulfasalazine in rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.*, 46: 3.
- Gran J., Husby G.** (1992) Ankylosing spondylitis. Current drug treatment. *Drugs*, 44: 586–603.
- Gronin C., Malleson P., Petty R.E.** (1988) Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis in childhood. *Semin. Arthritis Rheum.*, 18: 38–43.
- Haagsma C.J., van Riel P.L., De Jong A.J., van de Putte L.B.** (1997) 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.*, 36: 1082.
- Haagsma C.J., van Riel P.L., De Rooij D.J. et al.** (1994) Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: A randomised open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. and sulphasalazine vs methotrexate alone: A randomised open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br. J. Rheumatol.*, 33: 1049.
- Hannonen P., Mottonen T., Hakola M., Oka M.** (1993) Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis: A 48 week double-blind prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 36: 1501.
- Joos R., Veys E.M., Mielants H., van Werveke S., Goemaere S.** (1993) Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J. Rheumatol.*, 18: 880–884.
- Landewe R.B.M., Boers M., Verhoeven A.C., Westhovens R. et al.** (2002) COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.*, 46: 347–356.
- McConkey B., Amos R.S., Durham S.** (1980) Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *BMJ*, 280: 442.
- Mok M.Y., Ng W.L., Yuen M.F.** (2000) Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 18: 363.
- Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M., Nissila M., Kautiainen H. et al.** (1999) Comparison on combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet*, 353: 1568–1573.
- O'Dell J.R., Haire C.E., Erikson N.** (1996) Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1287.
- Pinals R.S., Kaplan S.B., Lawson J.G., Hepburn B.** (1986) Sulfasalazine in rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 29: 1427.
- Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.** (1983) Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: A double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *BMJ*, 287: 1102.
- Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.** (1985) Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *BMJ*, 290: 1535.
- Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.** (1987) Effect of sulphasalazine on the radiological progression of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 46: 398.
- Rains C.P., Noble S., Faulds D.** (1995) Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 50: 137–156.
- Rodenburg R.J., Ganga A., van Lent P.L. et al.** (2000) The anti-inflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor alpha expression in macrophages by inducing apoptosis. *Arthritis Rheum.*, 43: 1941.
- Sinclair R.J., Duthie J.J.** (1948) Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 8: 226.
- Smedegard G., Bjurk J.** (1995) Sulphasalazine: Mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 7.
- Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L.** (1999) 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*, 353: 259.
- Svartz N.** (1948) The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds. *Rheumatism*, 4: 56.
- Taggart A.J., Neumann V.C., Hill J.** (1986) 5-ASA or sulphapyridine. Which is the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis? *Drugs*, 32: 27.
- The Australian Multicentre Clinical Trial Group** (1992) Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 19: 1672.
- van der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuver-Zwart H.H., van de Putte L.B.** (1990) Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*, 335: 539.
- van der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuver-Zwart I.H. et al.** (1989) Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1: 570.
- van Riel P.L., van Gestel A.M., van de Putte L.B.** (1995) Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 40.
- van Rossum M.A.J., Fiselier T.J.W., Franssen M.J.A.M., Zwindermann A.H., ten Cate R. et al.** (1998) Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum.*, 41: 808–816.
- Volin M.V., Harlow L.A., Woods J.M., Campbell P.L., Asif Amin N., Touhira M., Koch A.E.** (1999) Treatment with sulfasalazine or sulfapyridine, but not 5-aminosalicylic acid, inhibits basic fibroblast growth factor-induced endothelial cell chemotaxis. *Arthritis Rheum.*, 42: 1927–1935.
- Wahl C., Lipty S., Adler G., Schmid R.M.** (1998) Sulfasalazine, a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *J. Clin. Invest.*, 101: 1163.
- Weaver A., Chatwell R., Churcill M., Kastanek L., Beyene J., Garceau R., Dosca S., Diani A.** (1999) Improved gastrointestinal tolerance and patient preference of enteric-coated sulfasalazine versus uncoated sulfasalazine tablets in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 5: 193–200.
- Weinblatt M.E., Reda D., Henderson W.** (1999) Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: A metaanalysis of 15 randomized trials. *J. Rheumatol.*, 26: 2123.

Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L. (1988) A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 702.

Youssef P., Bertouch J.V., Jines P.D. (1992) Successful treatment of human immunodeficiency virus-associated Reiter's syndrome with sulfasalazine. *Arthritis Rheum.*, 35: 723–734.

## ЗАСТОСУВАННЯ СУЛЬФАСАЛАЗИНУ В РЕВМАТОЛОГІЇ: НОВІ ДАНІ

Є.Л. Насонов

**Резюме.** Наведено нові відомості про фармакологічні властивості сульфасалазину, механізм його дії, клінічне застосування при ревматоїдному артриті, анкілозивному спондилоартриті та ювенільному хронічному артриті. Описано тактику застосування та побічні ефекти, що виникають на фоні лікування сульфасалазином.

**Ключові слова:** сульфасалазин, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, ювенільний хронічний артрит.

## THE SULFASALAZINE APPLICATION IN RHEUMATOLOGY: NEW DATA

E.L. Nasonov

**Summary.** There are presented the new data concerned pharmacological properties of medication sulfasalazine, as well as mechanisms of its action and clinical application for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and juvenile chronic arthritis. The characteristics of side effects that appeared during the treatment by sulfasalazine showed.

**Key words:** sulfasalazine, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile chronic arthritis.

### Адрес для переписки:

Насонов Евгений Львович  
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А  
Институт ревматологии АМН РФ

## ІНФОРМАЦІЯ

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного применения препарата ЦЕЛЕБРЕКС® (CELEBREX®)

**Международное название:** цефекоксиб.

**Форма выпуска:** капсулы по 200 мг.

**Фармакологическая группа.** Противовоспалительные и антиревматические препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты (специфический ингибитор ЦОГ-2; код АТС — M01A H01).

**Показания.** Симптоматическая терапия воспаления и боли при остеоартрите и ревматоидном артрите.

**Способ применения и дозы.** *Остеоартрит:* рекомендованная суточная доза составляет 200 мг. При необходимости препарат можно применять по 200 мг 2 раза в сутки. *Ревматоидный артрит:* рекомендованная суточная доза составляет 200–400 мг в 2 приема. *Лица пожилого возраста:* коррекция дозы обычно не требуется. Однако у больных пожилого возраста с массой тела менее 50 кг лечение начинают с минимальной дозы. *Нарушение функции печени:* у больных с незначительными нарушениями функции печени коррекция дозы не нужна. У больных с умеренным нарушением функции печени лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы. *Нарушение функции почек:* у больных с незначительной и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не нужна. *Дети:* исследования Целебрекса у пациентов моложе 18 лет не проводились.

**Побочные эффекты.** В контролируемых исследованиях с использованием плацебо и активного препарата сравнительная частота отмены Целебрекса и плацебо вследствие развития побочных эффектов составляла соответственно 7,1 и 6,1%. В контролируемых клинических исследованиях наблюдались такие побочные эффекты: частые (> 1%): боль в области живота, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, головная боль, головокружение, бессонница, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, зуд, сыпь, периферические отеки. Нечастые (0,1–1%): анемия, артериальная гипертензия, серд-

цебиение, запор, отрыжка, гастрит, стоматит, рвота, нарушение функции печени, повышение активности АсАТ и АлАТ, нарушение показателей функции почек, нечеткость зрения, артериальная гипертензия, парестезии, тревога, депрессия, кашель, одышка, крапивница, судороги, шум в ушах, утомляемость, инфекции мочевых путей. Редчайшие (< 0,1%): лейкопения, тромбоцитопения, пептическая язва двенадцатиперстной кишки и пищевода, дисфагия, перфорация кишечника, эзофагит, мелена, атаксия, алопеция, фотосенсибилизация, изменение вкусовых ощущений.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; повышенная чувствительность к сульфаниламидам. Не назначают лицам, у которых наблюдалась крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или НПВП.

**Особенности применения.** Больным с обострением пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки Целебрекс не назначают до полного рубцевания язвы. В некоторых случаях у пациентов наблюдались задержка жидкости в организме и отеки. В связи с этим Целебрекс следует применять с осторожностью при сердечной недостаточности или других состояниях с потенциальным риском задержки жидкости в организме. Пациентам с тяжелыми заболеваниями печени и почек Целебрекс следует назначать только в исключительных случаях под тщательным контролем врача. У пациентов, ранее принимавших Целебрекс без осложнений, иногда могут возникать анафилактические реакции, что, в общем, характерно для всех НПВП. Как свидетельствует постмаркетинговый опыт применения препарата, подобные анафилактические реакции и отеки у больных, принимавших Целебрекс, отмечались крайне редко. Целебрекс не следует применять в период беременности или кормления грудью.

**Условия и срок хранения.** При температуре ниже 30 °С в недоступном для детей месте. Срок годности — 3 года.

**Условия отпуска.** По рецепту.  
SMPC dd.02.05.2000