

Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. (часть II — сравнение эффективности различных лекарственных форм)

А.А. Федорова, В.Г. Барскова, И.А. Якунина, В.А. Насонова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Сравнить эффективность различных лекарственных форм глюкокортикоидов (ГК) при затяжном и хроническом подагрическом артрите.

Материал и методы. Включены 59 больных с кристалл-верифицированным диагнозом тофусной формой подагры, артритом трех и более суставов, сохраняющимся более месяца, несмотря на прием адекватных доз нестероидных противовоспалительных препаратов. Возраст больных — 56 [48;63] лет, длительность заболевания — 15,2 [7,4;20] лет, число воспаленных суставов при осмотре — 8 [5; 11]. По результатам рандомизации больные получали двойным слепым методом ГК по одной из схем: схема 1 — метилпреднизолон (МП) 500 мг в/в в течение двух дней, плацебо в/м №1; схема 2 — бетаметазон (БМ) 7 мг в/м 1 день, плацебо в/в № 2.

Результаты. При обеих схемах количество больных с купированным артритом, развитием синдрома рикошета, недостаточным или отсутствием эффекта было одинаковым. У больных с купированным артритом в первые два-три дня после применения ГК отмечалось более быстрое снижение ВАШ при движении ($p=0,03$) в группе, получившей МП, по сравнению с БМ. К 14-му дню наблюдения изменение параметров оценки поражения суставов (общая боль по оценке больного, суставной индекс, индекс припухлости, ВАШ в покое и при движении) между группами, получившими МП и БМ, не достигли статистической значимости.

Заключение. Эффективность короткого курса ГК терапии не зависела от способа введения и лекарственной формы ГК (МП 500 мг в/в в течение двух дней или БМ 7 мг в/м однократно).

Ключевые слова: подагрический артрит, короткий курс бетаметазона и метилпреднизолона

Первой линией в терапии подагрического артрита, по рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7]. Однако не всегда НПВП эффективны при полиартикулярном поражении, характерном для хронической тофусной формы болезни. В то же время именно такие больные подагрой являются основным контингентом стационаров. По нашим данным, более 50 % больных подагрой в клинике Института ревматологии РАМН имеют хронический артрит.

Глюкокортикоиды (ГК) являются одной из тера-

певтических линий при подагрическом артрите. Их внутрисуставное введение — хорошо адаптированный метод, который рекомендован EULAR к применению при остром артрите [7]. Больные с олиго- и полиартритом нуждаются в более активной терапии. Внутривенное и внутримышечное введение, а также таблетированные формы ГК назначаются скорее эмпирически, так как работ по их применению и сравнению нет. Так, терапия подагрического артрита системными ГК многие годы как в отечественной, так и в зарубежной литературе не освещается, а хронического — вовсе не описана, хотя эта проблема актуальна из-за большого количества таких больных в практике ревматолога [1, 2, 4]. Поскольку данные литературы скудны, мы основывались на собственном опыте. Были выбраны две схемы терапии, с различным способом вве-

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-39-83

дения, фармакокинетикой и фармакодинамикой препаратов, ранее применявшиеся в лаборатории метаболических нарушений в условиях стационара ГУ Института ревматологии РАМН. Для того чтобы нивелировать субъективную оценку как больного, так и врача, мы провели двойное слепое рандомизированное исследование. Данное сообщение представляет вторую часть исследования, посвященную сравнению эффективности коротких курсов различных лекарственных форм ГК у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом.

Материал и методы

В исследование включены 59 больных подагрой. Критерии включения, демографическая и клиническая характеристики пациентов, фоновая терапия представлены в I части настоящего исследования [3]. Критериями исключения были септический артрит, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт менее трех месяцев назад, нестабильная стенокардия.

Результаты

Наблюдение больных после проведения курса ГК терапии позволило выделить четыре группы с разным клиническим ответом на лечение, что подробно описано в части I исследования [3].

При терапии МП и БМ у больных отмечался разный клинический ответ: купирование артрита, повторное обострение, недостаточный эффект или его отсутствие (табл. 1).

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ РАЗНЫХ СХЕМАХ ТЕРАПИИ

	Артрит купирован (n=24)	Повторное обострение (n=28)	Недостаточный эффект терапии (n=2)	Отсутствие эффекта терапии (n=5)
МП, n	13	12	2	2
БМ, n	11	16	0	3

Из представленных данных видно, что клинический ответ не зависел от используемой схемы терапии. В части I работы нами были выделены предикторы различного клинического ответа на короткий курс ГК терапии: количество воспаленных суставов и интенсивность воспалительной реакции в них, длительность последнего обострения, скорость клубочковой фильтрации [3].

Для анализа эффективности различных лекарственных форм мы проводили сравнение только у больных с однократным введением ГК, то есть с купированным артритом. Это связано с тем, что дополнительные введения БМ могли исказить данные о собственной эффективности различных форм ГК, в частности, скорости наступления эффекта при разных схемах. В итоге, 13 больных с купированным артритом получили лечение по схеме терапии 1 (МП), 11 больных — по схеме 2 (БМ).

При сравнении больных с разными схемами терапии по основным анамнестическим и исходным клиническим данным достоверных различий между ними выявлено не было.

Ниже представлена динамика значений общей боли по оценке больного, суставного индекса, индекса припухлости, ВАШ при движении у больных с разными схемами терапии с 1-го по 14-ый дни исследования (рис. 1, 2, 3, 4).

Рисунок 1

ДИНАМИКА ОБЩЕЙ БОЛИ ПО ОЦЕНКЕ БОЛЬНОГО

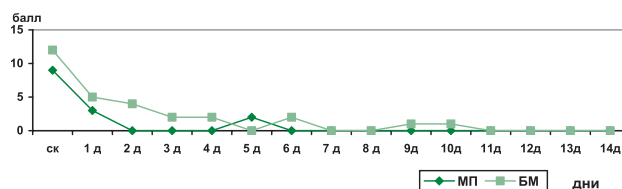


Рисунок 2

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО ИНДЕКСА

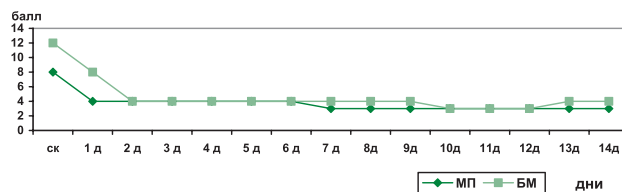


Рисунок 3

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ПРИПУХЛОСТИ

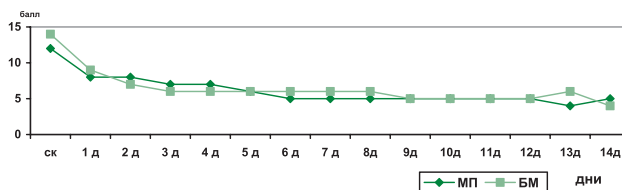
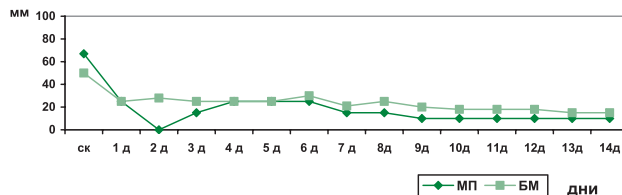


Рисунок 4

ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ ВАШ ПРИ ДВИЖЕНИИ



Создавалось впечатление, что значения боли по оценке больного, суставного индекса, индекса припухлости в первые два-три дня снижались быстрее при введении МП, чем БМ, однако статистически значимых различий получено не было.

Значения боли в суставах в покое по ВАШ при обеих схемах терапии сохранялись на одном уровне в течение всего периода наблюдения ($p > 0,05$). Лишь на 2-ой день наблюдения значения боли в суставах при движении по ВАШ у больных, получивших МП в/в, были ниже, чем у больных, которым в/м вводился БМ ($p = 0,03$) (рис. 4).

В итоге за период двухнедельного наблюдения достоверные различия между больными с разными схемами введения двух различных ГК были выявлены только на 2-ой день по выраженности боли в суставах при движении.

В табл. 4 приведена итоговая (через 2 недели) сравнительная характеристика параметров оценки поражения суставов у больных с разными схемами терапии.

Таблица 4

ИТОГОВАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СХЕМАМИ ТЕРАПИИ (ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ)

Параметры	МП (n=13) Me [Q1;Q2]	БМ (n=11) Me [Q1;Q2]
Оценка боли больным, баллы	0	0 [0; 3]
Суставной индекс, баллы	3 [2; 6]	4 [2;5]
Индекс припухлости, баллы	5 [3; 9]	4 [3; 7]
ВАШ в покое, (мм)	0	0
ВАШ при движении, (мм)	10 [0; 15]	15 [10; 25]

* $p > 0,05$

Как видно из таблицы, различия между группами недостоверны.

Обсуждение

Клинический ответ на короткий курс ГК терапии не зависел от использованной схемы: количество больных с купированным артритом, развитием синдрома рикошета, недостаточным или отсутствующим эффектом при обеих схемах терапии было одинаковым.

Так как на всем протяжении исследования достоверных различий между больными двух групп выявлено не было, можно считать эффективность обеих схем терапии одинаковой.

Полученные данные можно сравнить с результатами терапии МП других ревматических заболеваний. Например, были проведены исследования эффективности различных доз МП при ревматоидном артрите, мнение о которой оказалось неоднозначным. Некоторые авторы не отметили различий в отношении краткосрочного эффекта высоких и средних доз МП [5]. В то же время другие авторы считают, что внутривенное введение 1000 мг МП более эффективно, чем 500 мг и 40 мг [6].

Заключение

Эффективность короткого курса ГК у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом не зависит от лекарственной формы препарата и способа его введения (МП 500 мг в/в в течение двух дней или БМ 7 мг в/м однократно).

Поступила 31.03.08

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. *Клин. геронтол.*, 2004, 6, 12-17.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра — старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения. *Мед. кафедра*, 2004, 3 (11), 4-9, 97-100.
3. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Применение короткого курса глюкокортикоидной терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть 1 — предикторы различной эффективности глюкокортикоидов. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 3, 62-67.
4. Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of literature. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1990, 19 (6), 329-336.
5. Radia M., Furst D.E. Comparison of three pulse methylprednisolone regimens in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 242-246.
6. Shipley M.E., Bacon P.A., Berry H. et al. Pulse methylprednisolone in active early rheumatoid arthritis: a dose ranging study. *Br. J. Rheumatol.*, 1988, 27, 211-214.
7. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendation for gout — part ii management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (10), 1312-1324.

Abstract

A.A. Fedorova, V.G. Barskova, I.A. Yakunina, V.A. Nasonova, E.L. Nasonov

Short-term glucocorticoid administration in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part 2 – comparison of different medication forms efficacy

Objective. To compare efficacy of different glucocorticoid (GC) medication forms in protracted and chronic gout arthritis.

Material and methods. 59 pts with tophaceous gout (crystal-verified diagnosis) and arthritis of three and more joints lasting more than a months in spite of treatment with sufficient doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs were included. Median age of pts was 56 [48;63], median disease duration – 15,2 years [7,4;20], median swollen joint count at the examination – 8 [5;11]. The patients were randomized into 2 groups. Methylprednisolone (MP) 500 mg/day iv during 2 days and placebo im once was administered in one of them, betamethasone (BM) 7 mg im once and placebo iv twice – in the other.

Results. Number of pts with full resolution of arthritis, recurrent exacerbation, insufficient arthritis resolution or clinically insignificant response was comparable in both groups. More rapid decrease of pain at moving was achieved during the first 2-3 days after GC administration in pts with full resolution of arthritis ($p=0,03$) in group receiving MP in comparison with BM. At day 14 joint damage measures did not differ between groups.

Conclusion. Efficacy of short-term glucocorticoid administration does not depend on mode of administration and GC medication form (methylprednisolone 500 mg/day iv during 2 days or betamethasone 7 mg im once).

Key words: *gout arthritis, short-term administration of betamethasone and methylprednisolone*