

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III — частота развития нежелательных реакций

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

Резюме

Цель. Оценить частоту развития нежелательных реакций короткого курса глюкокортикоидной (ГК) терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом.

Материал и методы. Включены 59 больных с кристалл-верифицированным диагнозом тофусной формы подагры, артритом трех и более суставов, сохраняющимся более мес, несмотря на прием адекватных доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Возраст больных — 56 [48;63] лет, длительность заболевания — 15,2 [7,4;20] лет, число воспаленных суставов — 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. Клиническая оценка воспаленных суставов проводилась каждый день. Стандартное лабораторное исследование и ЭКГ выполнялись перед введением препаратов, на 3-ий, 7-ой и 14-ый день наблюдения. Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) — перед введением препаратов и на 14-ый день. Измерение артериального давления — ежедневно.

Результаты. В целом в группе после первого введения ГК повышение АД отмечалось у 28 (47%) больных. У больных с недостигнутыми целевыми значениями АД после введения ГК подъем АД зафиксирован у 73 % больных. У больных с целевыми значениями АД повышение АД отмечалось в два раза реже — у 38 % ($p=0,02$). У 8 (13%) больных на 3-ий после введения ГК по данным ЭКГ выявлялось ухудшение кровоснабжения миокарда и развитие его ишемии. Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови отмечалось у 10 (17%) больных, после повторного введения БМ — у 5 (8%). Уровень холестерина в сыворотке крови к 14-му дню наблюдения достоверно не изменился, однако у 28 (47%) больных отмечалось повышение уровня холестерина от исходного. Уровень триглицеридов к 14-му дню наблюдения достоверно снизился со 149 [106;187] до 108 [66,5; 172] мг/дл ($p=0,02$). Гиперемия лица отмечалась у 26 (44%), приступ сердцебиения — у 4 (7%). Чувство горечи во рту отметили 2 (3,4%) больных.

Закключение. При назначении больным подагрой короткого курса ГК необходим контроль возможных нежелательных реакций. Назначение антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД до применения ГК в два раза снижает частоту повышения АД.

Ключевые слова: подагрический артрит, короткий курс бетаметазона и метилпреднизолона, нежелательные реакции

В 2007 г. Европейской антиревматической лигой (EULAR) созданы рекомендации по применению глюкокортикоидов (ГК) при ревматических болезнях [1]. Данные рекомендации направлены на обеспечение более обоснованного применения ГК и снижения риска развития нежелательных реакций. При подагрическом артрите ГК назначаются при наличии противопоказаний для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или их неэффективности. Применение ГК при подагре возможно только короткими курсами, так как длительный прием ГК при этом заболевании недопустим в связи с высоким риском развития побочных эффектов у данного контингента больных, часто имеющих сопутствующие заболевания. При этом такие сопутствующие заболевания, как ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет тип 2, могут не только обостряться при приеме ГК, но и возникать на фоне их применения. Наше сообщение представляет третью часть исследования, посвященную оценке нежелательных эффектов короткого курса 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 [2]. Необходимо напомнить, что в исследование не включались больные с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом менее трех месяцев назад, нестабильной стенокардией.

29 больных получили лечение по схеме 1 — метилпреднизолон (МП) 500 мг в/в два дня, плацебо в/м №1; 30 больных — по схеме 2 — бетаметазон (БМ) 7 мг в/м однократно, плацебо в/в № 2.

Каждому больному выполнялись стандартное лабораторное и ЭКГ исследование перед введением препаратов, на 3-ий, 7-ой и 14-ый день наблюдения, определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) — перед введением препаратов и на 14-ый день, измерение артериального давления — ежедневно.

Результаты

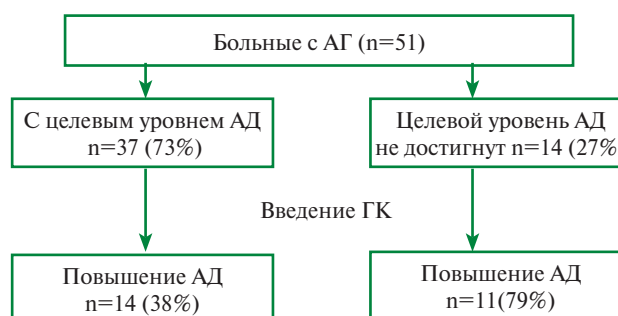
Влияние на артериальное давление. АГ на момент включения в исследование была диагностирована у 51 (86%) больного, из них 18 (35%) получали антигипертензивную терапию, назначенную ранее. Остальным больным соответствующая терапия в случае выявления АГ была назначена в стационаре НИИ ревматологии РАМН за несколько дней до введения ГК. В целом в группе после первого введения ГК повышение АД отмечалось практически у каждого второго больного (47%). Среди больных с АГ повышение АД после введения ГК было зафиксировано у 25 (49%). Из 8 больных без АГ после

введения ГК повышение уровня АД более 140/90 мм рт. ст. отмечалось в трех случаях.

Дальнейший анализ показал, что достижение целевых уровней АД имеет большую прогностическую значимость. На рис. 1 представлена частота повышения АД у больных с АГ после введения ГК в зависимости от того, достигнут ли на момент проведения терапии ГК целевой уровень АД или нет.

Рисунок 1

ЧАСТОТА ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ГК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



Если целевые значения АД не были достигнуты, то после введения ГК подъем АД зафиксирован у 73 % больных. Если у больных на момент введения ГК терапия АГ была адекватной, то повышение АД отмечалось в два раза реже — у 38 % ($p=0,02$).

Таким образом, риск повышения АД после введения ГК достоверно выше у больных с АГ при значениях АД, превышающих норму. При дополнительном введении ГК риск подъема АД был выше у больных с АГ, имевших повышение АД после первого введения ГК.

При анализе частоты повышения АД у больных с двумя разными схемами терапии достоверных различий выявлено не было.

Электрокардиографические изменения. У 8 (13%) больных на третий день после введения ГК по данным ЭКГ выявлялось ухудшение кровоснабжения миокарда и развитие его ишемии. На фоне терапии антиангинальными препаратами (нитраты пролонгированного действия, β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов) на следующий день у всех больных отмечалась положительная ЭКГ динамика. Больные с выявленными ЭКГ изменениями не отличались от общей группы, что затрудняет выделить факторы риска развития ишемии миокарда после проведения ГК терапии. Развитие ЭКГ изменений, характерных для ишемии миокарда, не зависело от схемы терапии: при терапии бетаметазоном (БМ) ЭКГ изменения отмечалась у 6 больных, метилпреднизолоном (МП) — у 2 больных ($p=0,25$).

Закономерностей в развитии указанных ЭКГ изменений выявлено не было. Но можно отметить, что у больных, получавших активную терапию АГ и ИБС, подобные изменения не отмечались.

Углеводный обмен. Уровень глюкозы в сыворотке крови в группе больных в течение всего периода

исследования существенно не изменился, уровень ИРИ увеличился, однако недостоверно.

После проведения курса ГК повышение уровня глюкозы в сыворотке крови отмечалось у 10 (17%) больных, после повторного введения БМ — у 5 (8%). У пациентов с СД тип 2 в стадии субкомпенсации после введения ГК отмечалась стойкая гипергликемия, в отличие от больного с СД тип 2 в стадии компенсации, у которого уровень глюкозы в сыворотке крови оставался стабильно нормальным. Полученные результаты демонстрируют необходимость выявления и проведения лечения нарушений углеводного обмена с целью снижения частоты возникновения гипергликемии после кратковременного введения ГК.

Липидный обмен. У большинства больных уровень холестерина в сыворотке крови при скрининге был повышен (69%) и к 14-му дню наблюдения существенно не изменился, однако у 28 (47%) пациентов к 14-му дню исследования отмечалось повышение уровня холестерина от исходного. Уровень триглицеридов к 14-му дню наблюдения достоверно снизился с 149 [106;187] до 108 [66,5; 172] мг/дл ($p=0,02$). Достоверных различий по уровню холестерина и триглицеридов между больными, получившими дополнительное введение БМ и нет, выявлено не было, как и среди больных с разными схемами терапии.

Другие нежелательные реакции. Мы также наблюдали другие известные нежелательные реакции после ГК терапии. Гиперемия лица, которая развивалась в течение первых нескольких часов или на следующий день после введения ГК, отмечалась у 26 (44%) больных: у 12 (41%) пациентов, получивших МП, и у 14 (47%), получивших БМ ($p>0,05$). У одного больного, получившего МП, выраженная гиперемия лица и шеи сохранялась более суток.

Приступ сердцебиения развивался у 4 (7%) больных и выявлялся одинаково часто при обеих схемах терапии.

Двое пациентов после каждой инфузии МП отмечали чувство горечи во рту, не требующее дополнительных назначений.

Как видно из вышепредставленных данных, у больных с подагрическим артритом наблюдались достаточно распространенные нежелательные реакции ГК терапии, которые были кратковременными. Частота их развития не зависела от схемы терапии.

Обсуждение

Из зафиксированных нами нежелательных реакций в первые дни терапии у 44 % больных отмечалась гиперемия лица, которая, по данным одних авторов, при пульс-терапии встречалась реже — до 10 % [3], по данным других — чаще [4]. Отмечалось также кратковременное возникновение тахикардии, чувства горечи во рту, изменение сна, что является наиболее распространенными и широко

освещенными нежелательными эффектами пульс-терапии при ревматических заболеваниях [3, 4].

Метаболической безопасности при терапии подагры ГК нужно уделять особое внимание, так как у этих больных метаболический синдром встречается часто и оказывает влияние на течение заболевания [5]. Зафиксированные нами метаболические эффекты кратковременной парентеральной ГК терапии, такие как повышение АД, ЭКГ изменения, повышение уровня глюкозы и ИРИ в сыворотке крови, изменения липидного обмена, носили в основном транзиторный характер, кроме больных с уже имеющимися метаболическими нарушениями, у которых эти изменения были более стойкими. Повышение АД отмечалось почти у половины больных и происходило достоверно чаще у пациентов с нецелевыми значениями АД, а при дополнительном введении ГК именно у таких больных возникал повторный подъем АД. Кроме того, необходимо отметить, что наши больные имели дополнительный фактор повышения АД — прием НПВП. У двух больных на третий и четвертый день после введения МП развился гипертонический криз. У одного из них отмечались застойные явления по большому и малому кругу кровообращения, что описывают как отдельные клинические наблюдения [4]. Больному была усилена антигипертензивная, антиангинальная терапия, назначены диуретики, антиагреганты, на фоне чего ушли отеки, и нормализовалось АД. У второй больной гипертонический криз был быстро купирован после дополнительного назначения антигипертензивных препаратов. В целом в группе к концу второй недели исследования мы наблюдали снижение АД, что связываем с назначением адекватной антигипертензивной терапии, которая ранее у большинства больных не проводилась.

У 13 % больных на третий день наблюдения по данным ЭКГ выявлены признаки, характерные для ишемии миокарда. Известно, что избыток ГК может вызывать повреждение ультраструктуры миокарда. А высокие дозы ГК на некоторых моделях животных оказывают протективное действие при остром ишемическом повреждении миокарда [6]. Кроме того, применение ГК ассоциируется с QT депрессией [7]. Нам не удалось выявить факторы, способствующие развитию ЭКГ изменений после введения ГК, однако у больных с сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе ЭКГ изменения не отмечались, что, возможно, связано с проводимой этим больным еще до госпитализации активной терапией АГ и ИБС, состоящей из комбинации 3-4 препаратов.

Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови носило транзиторный характер. У больных с СД тип 2 в стадии субкомпенсации отмечалась стойкая гипергликемия, сохраняющаяся к концу исследования, в отличие от больных с СД тип 2 в стадии компенсации, у которых сохранялась нормогликемия. Данный пример демонстрирует необходи-

мость выявления и проведения лечения нарушений углеводного обмена до назначения ГК терапии.

Уровень ИРИ на фоне терапии ГК имел различную динамику — повышение, снижение или сохранение на прежнем уровне. В общем, хотя данные статистически недостоверны, уровень ИРИ повысился к концу исследования и был выше у больных с дополнительным введением ГК, чем без. Известно, что ГК вызывают инсулинорезистентность [8, 9]. Но есть данные о снижении инсулинорезистентности и повышении чувствительности тканей к инсулину у больных ревматоидным артритом, получавших преднизолон внутрь и/или пульс-терапию [10], что авторы связывают с уменьшением системного воспаления.

ГК способны повышать уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что хорошо описано при их длительном применении и мало изучено для короткого курса. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием дексаметазона в дозе 6 мг в сутки в течение 5 дней ассоциируется с повышением систолического АД, ИРИ и холестерина липопротеидов высокой плотности без изменения уровня диастолического АД, холестерина липопротеидов низкой плотности

и триглицеридов. Полученные в этом исследовании результаты демонстрируют как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты короткого курса ГК на показатели атерогенеза.

Все вышеперечисленные метаболические эффекты встречались одинаково часто при обеих схемах терапии. Это важно, так как характер и частота нежелательных реакций играют большую роль при выборе препарата и схемы терапии.

Заключение

В результате этой работы получены данные о частоте нежелательных реакций короткого курса парентеральных ГК у больных подагрой.

Перед проведением ГК терапии необходимо выявлять сопутствующие заболевания, факторы риска развития нежелательных реакций и скорректировать их лечение. Так, назначение до проведения лечения ГК антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД в два раза снижает частоту повышения АД.

При проведении ГК терапии у больных подагрой должно осуществляться клиническое и лабораторное мониторирование возможных нежелательных реакций, что рекомендовано EULAR [1].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 1560-67.
- 2 Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I — предикторы эффективности терапии. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 3, 62-7.
- 3 Weusten B., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. Corticosteroids pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1993, 23, 183-92.
- 4 Насонова В.А., Васильев В.И., Сейсенбаев А.Ш. и др. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона, Киев, 2006, 28 с.
- 5 Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. *Тер. архив*, 2004, 5, 51-6.
- 6 Spath J.A.J., Lane D.L., Lefer A.M. Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardial ischemia in the cat. *Circ. Res.*, 1974, 35, 44-51.
- 7 Alkaabi J.K., Ho M., Levison R. et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology Oxford*, 2003, 42, 292-7.
- 8 Willi S.M., Kennedy A., Wallace P. et al. Troglitazone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans: effects on glucose tolerance, insulin sensitivity, suppression of free fatty acids, and leptin. *Diabetes*, 2002, 51, 2895-902.
- 9 Svenson K.L., Pollare T., Lithell H. et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism*, 1988, 37, 125-30.
- 10 Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 867-74.

Поступила 08.12.08

Abstract

A.A. Fedorova, V.G. Barskova, I.A. Yakunina, V.A. Nasonova

Short term administration of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part III – frequency of adverse events

Objective. To assess frequency of adverse events during short term administration of glucocorticoid (GC) 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 month 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. Clinical evaluation of inflamed joints was performed every day. Standard laboratory examination and ECG were done before drug administration, at 3rd, 7th, and 14th day of follow up. Immunoreactive insulin level was evaluated before drug administration and at day 14. Blood pressure (BP) was measured every day.

Results. After first GC administration BP elevated in 28 (47%) pts. In pts not having appropriate BP values BP elevated in 73% of cases. Pts with appropriate BP values showed less frequent BP elevation – 38% ($p=0,02$). In 8 (13%) pts at day 3 after GC administration ECG signs of myocardial blood supply deterioration were revealed. Glucose level elevated in 10 (17%) pts and after the second BM administration – in 5 (8%) pts. Cholesterol level did not significantly change after 14 days of follow up but in 28 (47%) pts it increased in comparison with baseline. Triglyceride level significantly decreased at day 14 from 149 [106; 187] to 108 [66,5; 172] mg/dl ($p=0,02$). 26 (44%) pts had face hyperemia, 4 (7%) – palpitation and 2 (3,4%) – bitter taste.

Conclusion. Administration of short course of GC in pts with gout requires monitoring of possible adverse events. Antihypertensive therapy providing appropriate BP level decreases frequency of BP elevation.

Key words: *gout arthritis, short course of betamethasone and methylprednisolone, adverse events*