

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть 1 — предикторы эффективности терапии

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

Резюме

Цель. Выявить предикторы различной эффективности короткого курса глюкокортикоидов (ГК) у больных с подагрическим артритом.

Материал и методы. Включены 59 больных тофусной формой подагры (кристалл-верифицированный диагноз) с артритом трех и более суставов, сохраняющимся более месяца, несмотря на прием адекватных доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Медиана возраста больных — 56 [48;63] лет, длительности заболевания — 15,2 [7,4;20] лет, количества воспаленных суставов — 8 [5; 11]. Больные были рандомизированы в две группы, получившие слепым методом либо метилпреднизолон 500 мг в\в в течение двух дней, либо бетаметазон 7 мг в/м однократно.

Результаты. Выделено четыре варианта ответа на лечение: полное купирование артрита — 24 (41%), развитие «рикошета» (повторного обострения) — 28 (48%), недостаточный эффект терапии — 2 (3%) и клинически незначимый эффект («неответчики») — 5 (8%) больных. Группа с повторным обострением статистически достоверно отличалась от группы с купированным артритом меньшим возрастом 52 [47;60] года и 59 [52;68] лет соответственно ($p=0,02$), имела больше воспаленных суставов 9 [7,5;11] и 5 [4; 9] соответственно ($p=0,02$) и большую длительность последнего обострения 52 [8; 52] нед. и 13 [7,5; 52] нед. соответственно ($p>0,05$), а также выше значения боли по оценке больным, суставному индексу и индексу припухлости суставов ($p<0,04$). Группа с недостаточным эффектом терапии и группа «неответчиков» отличались самым тяжелым течением подагры.

Заключение. Выделены признаки, которые обуславливают эффективность короткого курса ГК терапии у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом: количество воспаленных суставов, длительность последнего обострения и хроническая почечная недостаточность. Предложен ориентировочный алгоритм, позволяющий прогнозировать у конкретного больного эффективность кратковременного применения ГК.

Ключевые слова: подагрический артрит, неэффективность НПВП, предикторы эффективности короткого курса ГК

Одной из основных задач ведения больных подагрой является купирование артрита. В настоящее время арсенал нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являющихся первой линией в лечении подагрического артрита, достаточно широк и представлен различными фармакологическими группами [5]. Однако далеко не всегда НПВП эффективны при лечении подагрического артрита, особенно при полиартикулярном поражении, которое характерно для хронической тофусной формы болезни. В то же время именно такие больные подагрой являются основным контингентом стационаров. Например, по нашим данным, более 50 % стационарных больных клиники ГУ Института ревматологии РАМН имеют хронический артрит [2]. Наиболее очевидной причиной высокой частоты хронического артрита среди больных подагрой является отсутствие контроля гиперурикемии [3]. Ведение таких пациентов — сложная задача, так как именно при длительной неконтролируемой гиперурикемии НПВП могут быть неэффективными.

Одной из альтернатив НПВП являются глюкокортикоиды (ГК). Несмотря на длительную историю ГК в ревматологии, применение их при хроническом подагрическом артрите изучено недостаточно. Высокая частота таких больных диктует необходимость оптимизации терапии хронического артрита. В ГУ Института ревматологии РАМН проведено двойное слепое исследование по оценке эффективности и безопасности двух схем ГК терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Данное сообщение представляет первую часть исследования, посвященную оценке эффективности кратковременной терапии ГК и выявление предикторов ответа у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом.

Материал и методы

В исследование включены 59 больных подагрой, жителей Москвы и Московской области. Критерии включения: достоверный диагноз подагры, подтвержденный выявлением в синовиальной жидкости или подкожном тофусе кристаллов моноурата натрия, артрит трех и более суставов, сохранение воспаления в суставах, несмотря на прием адекватных доз и курсов НПВП.

Медиана возраста включенных в исследование больных составила 56 [48;63] лет, длительности заболевания — 15,2 [7,4;20] лет, длительности последнего обострения — 52 [8; 52] нед., количества пораженных за все время болезни суставов — 18 [16; 22], воспаленных на момент включения в исследование суставов — 8 [5; 11]. Тофусная форма болезни (подкожные, внутрикостные или внутрисуставные тофусы) определены в 100% случаев. У 51(86%) больных имелись подкожные тофусы, причем у 10 из них (17%) с изъязвлениями. Медиана количества подкожных тофусов составляла 4 [1;12]. Нефролитиаз, по данным УЗИ почек, обнаружен у 50 (85%) боль-

ных. Рентгенологический симптом «пробойника» выявлялся у 49 (83%) больных. Медиана индекса массы тела (ИМТ) больных составила 29 [26,6; 32] кг/м².

У всех пациентов на момент включения в исследование антигиперурикемическая терапия не проводилась. Для выявления противопоказаний к приему НПВП, до проведения терапии, выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию и определение скорости клубочковой фильтрации. Назначенные ранее НПВП были отменены у 9 больных, скорость клубочковой фильтрации у которых оказалась ниже 40 мл/мин, и у 12 больных с наличием язв и/или множественных эрозий слизистой оболочки желудка и ДПК.

По результатам рандомизации больные получали слепым методом одну из схем терапии: схема 1 — метилпреднизолон 500 мг в/в 2 дня, плацебо в/м №1; схема 2 — бетаметазон 7 мг в/м 1 день, плацебо в/в № 2.

При развитии повторного обострения или отсутствии эффекта дополнительно вводился бетаметазон 7 мг.

Оценка поражения воспаленных суставов проводилась по следующим показателям:

1. оценка боли больным по четырехбалльной системе;
2. индекс припухлости по трехбалльной системе;
3. суставной индекс — боль при пальпации по оценке врача, по трехбалльной системе;
4. боль в суставах в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм).

В течение двухнедельного наблюдения суставной статус оценивался ежедневно. Также проводился контроль артериального давления, пульса, ряда метаболических показателей и ЭКГ (в данной публикации их результаты не приводятся). При необходимости назначалась противоязвенная, гипотензивная и антиангинальная терапия.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Для определения различий в группах по количественным признакам были применены критерии Манна-Уитни, по качественным — двусторонний критерий Фишера.

Результаты

Наблюдение больных после проведения кратковременного лечения ГК позволило выделить по характеру клинического ответа четыре группы пациентов. Необходимо отметить, что ответ на лечение не зависел от применяемой схемы терапии, и в каждой группе ответа были больные с обеими схемами лечения.

Группа А состояла из 24 больных со стойким положительным эффектом, которые в процессе дальнейшего двухнедельного наблюдения не нуждались в дополнительном введении бетаметазона.

Группа Б — 28 больных, у которых регистрировался положительный эффект, однако отмечалось повторное обострение («рикошет», rebound syndrome). Под повторным обострением подразумевается вновь возникшая атака подагрического артрита тех же или новых суставов [6].

Группы В и Г были крайне малочисленны, тем не менее они выделены для более полной характеристики эффекта терапии. Группу В составили 2 больных с положительным, но недостаточным для констатации факта полного купирования артрита эффектом, то есть у больных оставались воспаленные суставы, что требовало продления противовоспалительной терапии (в данном случае дополнительно вводился бетаметазон). В группу Г вошли 5 больных, которых мы отнесли к «неотвечикам» — эффект от проведенного лечения был настолько минимальным, что мы оценили его как клинически незначимый. В этой группе после применения ГК количество воспаленных суставов не изменилось, более того, к концу первой недели наблюдения нарастали воспалительные явления в суставах, в связи с чем пациентам этой группы также дополнительно вводился бетаметазон.

Ниже представлены основные анамнестические и клинические данные групп на момент включения в исследование (табл. 1 и 2).

ОСНОВНЫЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ГРУПП НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметры	Группа А (n=24) Me [Q1;Q2]	Группа Б (n=28) Me [Q1;Q2]	Группа В (n=2) Me [Q1;Q2]	Группа Г (n=5) Me [Q1;Q2]
Возраст, годы	59 [52;68]	52 [47;60]*	56,5 [48;65]	51 [47;58]
Длительность заболевания, годы	15,5 [9,9;20,7]	14,9 [6,1;19,3]	13,7 [6,1;21,2]	14 [12,3;15,8]
Количество пораженных суставов за время болезни, п	18 [16; 23]	18 [16; 21]	22,5 [21;24]	27 [15; 28]
Количество воспаленных суставов при осмотре, п	5 [4; 9]	9 [7,5; 11]*	10 [8;12]	14 [9; 14]
Длительность последнего обострения, нед.	13 [7,5;52]	52 [8; 52]	52 [52;52]	52 [52; 52]
Подкожные тофусы, (%)	17 (85)	23 (82,1)	2	5
Количество тофусов, п	5 [1; 11]	3 [1; 7]	9 [6;12]	40 [12; 40]
Симптом «пробойника», п(%)	18 (90)	21 (75)	2	4
Нефролитиаз, п (%)	16 (80)	24 (85,7)	1	5
ИМТ, кг/м ²	28,7 [27;34]	28,7 [27; 31]	33 [28; 38]	25,5 [24;32]

* p=0,02 при сравнении групп А и Б

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ, ВАШ (ММ) В ПОКОЕ И ПРИ ДВИЖЕНИИ В ГРУППАХ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметры	ГруппаА (n=24) Me [Q1;Q2]	ГруппаБ (n=28) Me [Q1;Q2]	ГруппаВ (n=2) Me [Q1;Q2]	ГруппаГ (n=5) Me [Q1;Q2]
Оценка боли больным, баллы	10,5 [8; 16]	16 [11; 21]*	15 [14; 16]	26 [17; 35]
Суставной индекс, баллы	10 [7,5;21]	19 [12,5;23]**	21,5 [21; 22]	30 [15; 31]
Индекс припухлости, баллы	12 [8; 20,5]	16,5 [14;22]**	19,5 [19; 20]	28 [19; 28]
ВАШ покой, мм	25 [20; 50]	30 [25; 46]	32 [15; 50]	50 [38; 50]
ВАШ движе- ние, мм	55 [50; 75]	55 [50; 75]	57 [50; 65]	75 [65; 75]

* p=0,01; ** p=0,04 при сравнении групп А и Б

В связи с малочисленностью групп В и Г статистический анализ данных в них не проводился, но они представлены в общих таблицах.

Группа больных с купированным артритом (группа А) была старше по возрасту, но при практически одинаковой длительности заболевания во всех группах имела меньше воспаленных суставов и меньшую длительность последнего обострения, чем в группе с повторным обострением (группа Б).

Группы В и Г отличались от групп А и Б большим количеством пораженных суставов в анамнезе, а в группе Г количество воспаленных суставов было наибольшим, как и сочетание у больных разных тофусных форм.

При оценке поражения суставов до введения препарата также были выявлены достоверные отличия между группами А и Б по оценке больным боли в суставах, суставному индексу и индексу припухлости: в группе А эти показатели были ниже, чем в группе Б.

Группы В и Г, в отличие от групп А и Б, набрали более высокие баллы при оценке больным боли в суставах, суставному индексу и индексу припухлости, при этом группа Г характеризовалась самыми высокими значениями всех исследуемых параметров.

По частоте сопутствующих заболеваний между группами А и Б достоверных различий выявлено не было. Однако ХПН достоверно чаще выявлялась у больных с повторным обострением, чем у больных с купированным артритом, соответственно у 9 и 2 больных в каждой группе (p=0,05). У трех больных из группы Г также выявлена ХПН.

Характеристика поражения суставов в группах на 14-ый день исследования представлена в табл. 3.

К концу второй недели наблюдения группы А и Б отличались только по оценке боли больным

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ, ВАШ (ММ)
В ПОКОЕ И ПРИ ДВИЖЕНИИ В ГРУППАХ НА 14-ЫЙ
ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры	Группа А (n=24) Me [Q1;Q2]	Группа Б (n=28) Me [Q1;Q2]	Группа В (n=2) Me [Q1;Q2]	Группа Г (n=5) Me [Q1;Q2]
Оценка боли больным, баллы	0 [0; 1,5]	1 [0; 2,5]*	4,5 [3; 6]	9 [6; 20]
Суставной индекс, баллы	3,5 [2; 6]	5 [2,5; 7]	6 [5; 7]	20 [10; 20]
Индекс припухлости, баллы	4,5 [3; 7]	6 [3; 9,5]	10,5 [9; 12]	20 [10; 23]
ВАШ покой, мм	0 [0; 0]	0 [0; 5]**	5 [0; 10]	30 [15; 50]
ВАШ движе- ние, мм	15 [0; 20]	13 [10; 22]	17 [10; 25]	50 [40; 70]

*p=0,05; ** p=0,03 при сравнении групп А и Б

и показателям ВАШ в покое, причем в группе Б значения были выше, несмотря на дополнительные введения бетаметазона. В группах В и Г значения всех исследуемых параметров были выше, чем в группах А и Б, и наибольшими в группе Г.

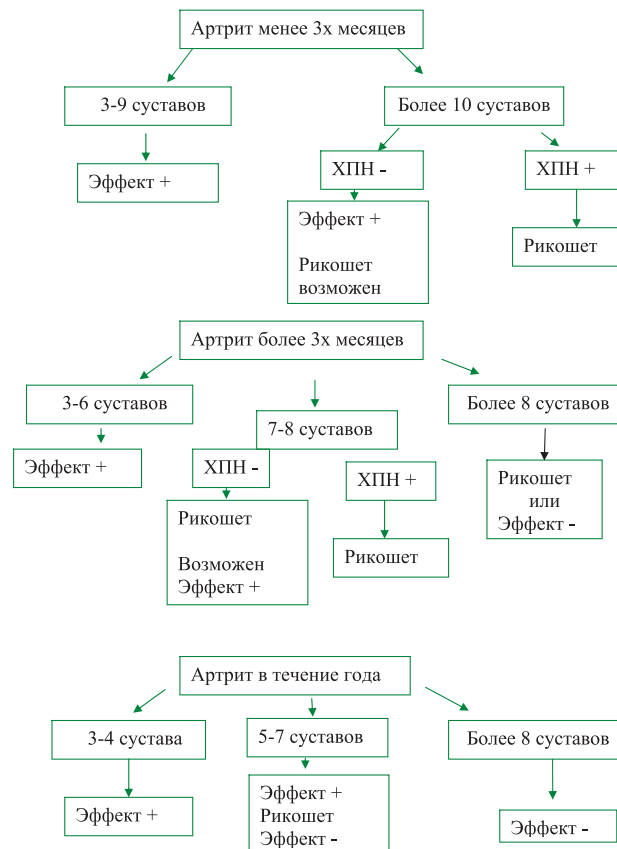
Результаты лечения (количество больных с рикошетом, «неответчиков» и т.д.) при обеих схемах терапии были одинаковыми, в связи с чем эти данные в настоящей публикации не приводятся.

Обсуждение

У больных подагрой с отсутствием эффекта при приеме адекватных доз НПВП, с большой длительностью болезни, затяжным и хроническим полиартритом купирование артрита коротким курсом ГК было получено в 41% случаев (группа А). Из всей исследуемой группы это были больные с наиболее «мягким» течением заболевания. Несмотря на большую длительность заболевания, их отличало наименьшее количество воспаленных суставов (5), наименьшая длительность последнего обострения (13 недель) и низкие значения боли в суставах по оценке больного, суставного индекса и индекса припухлости.

Самую многочисленную группу составили больные с повторным обострением – 48% пациентов (группа Б). Факт возникновения «рикошета» на фоне лечения подагрического артрита ГК описан многими исследователями, а на первых этапах их применения при ревматических заболеваниях даже послужил поводом для отказа от подобной терапии подагры [4]. По данным группы исследователей [7], во время лечения 15 больных с острым подагрическим артритом адренокортикотропным гормоном (АКТГ) повторная инъекция требовалась в 60% случаев, при терапии 15 больных триамсинолоном – трети больных. В другом исследовании 33 паци-

ОРИЕНТИРОВОЧНАЯ СХЕМА ОЖИДАЕМОГО ЭФФЕКТА КРОТКОГО КУРСА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АРТРИТА).



ентов с острым артритом повторное обострение отмечалось в 11% [8].

В нашей группе больных за две недели наблюдения количество обострений колебалось от одного до трех. Ни по времени возникновения, ни по количеству развившихся обострений закономерностей в развитии повторных обострений у больных выявлено не было. Развитие обострений также не зависело от отмены НПВП. В группе А НПВП были отменены у 7 (29%), в группе Б – у 10 (36%) (p>0,05), в группе В – у 1 (50%) и в группе Г – у 3 (60%) больных. Количество воспаленных суставов в группе с повторным обострением было больше, чем в группе А, но меньше, чем в группах В и Г, а длительность обострения совпадала с группами В и Г.

Хотя группа больных с недостаточным для констатации артрита эффектом терапии (группа В) очень малочисленна, по исходным данным она мало отличалась от группы Б.

У больных с отсутствием эффекта терапии (группа Г) количество пораженных в анамнезе суставов было максимальным, отмечалось много тофусов различной локализации, в том числе у 3 больных подкожные тофусы были с изъязвлениями, медиана воспаленных суставов составляла 14, что

было больше, чем в остальных выделенных группах пациентов.

Больные с разным эффектом короткого курса ГК отличались по количеству воспаленных суставов, длительности последнего обострения, выраженности воспалительной реакции в суставах и частоте ХПН. Полученные данные можно использовать для оценки прогноза эффекта короткого курса ГК у конкретного больного, что мы предлагаем в виде ориентировочной схемы (Схема 1). Так, при длительности последнего обострения не более трех месяцев и артрите менее 9 суставов можно ожидать высокую эффективность кратковременного введения ГК. При сочетании обострения более трех месяцев и артрита 7 и более суставов повышается

риск развития повторного обострения. Наличие у больного ХПН можно отнести к фактору, увеличивающему вероятность развития «рикошета». При сохраняющемся в течение года артрите более 8 суставов терапия кратковременная ГК неэффективна. Такие больные, вероятно, нуждаются в более длительном применении ГК.

Заключение

Количество воспаленных суставов, длительность последнего обострения и хроническая почечная недостаточность определяют эффективность кратковременной терапии ГК у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 5-7
2. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. *Клин. геронтол.*, 2004, 6, 12-17
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра — старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения. *Мед. кафедра*, 2004, 3 (11), 4-9, 97-100
4. Дж. Х. Глин. Кортизонотерапия, Медгиз, 1960, Москва, 219 с.
5. 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
6. 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
7. Siegel L.B., Alloway J.A., Nashel D.J. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetone in the treatment of acute gouty arthritis. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 1325-1327
8. Ritter J., Kerr L.D., Valeriano-Marcet J. et al. ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 696-699

Поступила 12.05.08

Abstract

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

Short course of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part I: predictors of therapy efficacy

Objective. To reveal short course of glucocorticoid (GC) therapy efficacy predictors in pts with 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 was administered in one of them, betamethasone – in the other.

Results. four variants of treatment response were described: full resolution of arthritis – 24 (41%), recurrent exacerbation – 28 (48%), insufficient arthritis resolution – 2 (3%) and clinically insignificant (unresponders) – 5 (8%) pts. Pts in group with arthritis recurrence at the entry were significantly younger than pts with resolved arthritis (52 [47;60] and 59 [52;68] respectively, U-test $p=0,02$), had more inflamed joints (9 [7,5;11] and 5 [4;9] respectively, U-test $p=0,02$), longer duration of last exacerbation (52 [8;52] and 13 [7,5;52] respectively, U-test $p>0,05$), higher values of pain, joint index and swelling index (U-test $p<0,04$). Pts with insufficient arthritis resolution and unresponders had most severe gout course.

Conclusion. The study allowed to reveal features which determine efficacy of short course of GC therapy in pts with protracted and chronic gout arthritis: inflamed joint count, duration of the last exacerbation and chronic renal insufficiency. Proposed an algorithm allowing to predict efficacy of GC short course in each pt.

Key words: *gout arthritis, NSAID inefficiency, predictors of GC short course efficacy*