

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

О.И. Виноградская¹, Д.В. Липатов², В.В. Фадеев^{1,2}

¹ Кафедра эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ

Виноградская О.И. — аспирантка кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Липатов Д.В. — доктор мед. наук, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ; Фадеев В.В. — доктор мед. наук, заместитель директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В настоящее время существуют различные режимы внутривенного (в/в) введения глюкокортикоидов (ГК) при лечении активной фазы эндокринной офтальмопатии (ЭОП). За весь период использования ГК при ЭОП в литературе имеется указание лишь на одно исследование, в котором проводилось сравнение двух схем пульс-терапии (Sanchez-Ortiga R. et al., 2009), одна из которых была стандартной, а вторая предусматривала зависимость дозы ГК от массы тела. Обе схемы показали себя эффективными, однако вторая схема оказалась эффективной в 100% случаев, тогда как первая — в 92% случаев.

Дизайн. Проводилось сравнение короткого курса пульс-терапии ГК с более продолжительным в/в введением ГК: пациенты 1-й группы (20 чел.) получали терапию метилпреднизолона ацетатом 1000 мг ежедневно (5 дней), пациенты 2-й группы (16 чел.) получали терапию метилпреднизолона ацетатом 1000 мг еженедельно (5 недель). Эффективность лечения оценивалась путем сравнения количества баллов по шкале CAS, степени экзофтальма, двоения с исходными данными и между группами через 1, 4, 12, 24, 52 нед после окончания терапии.

Результаты. Оба режима оказались эффективными по влиянию на выраженность экзофтальма и изменения мягких тканей, при этом в 1-й группе пик положительной динамики пришелся на период между 4-й и 24-й неделями наблюдения, во второй группе — между 4-й и 12-й неделями. Схема ежедневного введения метилпреднизолона быстрее привела к снижению степени диплопии, чем режим еженедельного введения препарата. Однако в последующем в 1-й группе у большего числа пациентов было зафиксировано усиление диплопии по сравнению со 2-й группой.

Заключение. Оба режима оказались одинаково эффективными и равнозначно могут использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, пульс-терапия, глюкокортикоиды.

Puls-therapy with metilprednisolon in Grave's orbitopathy

O.I. Vinogradskaya¹, D.V. Lipatov², V.V. Fadeev^{1,2}

¹ First Moscow Medical Setchenov's University, Department of Endocrinology

² Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

There are different intravenous (iv) glucocorticoid (GC) schedules to treat active Graves' Orbitopathy (GO). There is one study compared the efficacy of two different pulse-therapy regimens (Sanchez-Ortiga R. et al, 2009): first regimen- traditional therapy, second — GC dose depends on body weight. Both regimens were effective, but percentage clinical improvement with second regimen was 92% vs 100% with second regimen.

Design. The present study compares the efficacy of two different intravenous methylprednisolone (ivGC) dosing regimens: 1000 mg of ivGC daily for 5 days (group I, $n = 20$) or weekly for 5 weeks (group II, $n = 16$). Comparisons were made for efficacy according to CAS, exophthalmos, diplopia in 1, 4, 12, 24, 52 weeks after treatment withdrawal.

Results. Both regimens had a beneficial effect on soft tissue, exophthalmos. In the first regimen peak of effectiveness occurred between 4 and 24 weeks, in the second regimen- between 4 and 12 weeks. The daily regimen led quickly to reduce the degree of diplopia than weekly dosing regimen. However, in the first group more patients were reported diplopia progression compared with the second group.

Conclusion. Both schedules were equally effective and can be used in clinical practice.

Key words: Graves' orbitopathy, pulse therapy, glucocorticoid.

Введение

В большинстве случаев эндокринная офтальмопатия (ЭОП) имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии, однако в 3–7% случаев может привести к инвалидизации в связи с ухудшением или полной потерей зрения. Как правило, болезнь поражает лиц трудоспособного возраста (35–60 лет), значительно ухудшая качество жизни, что имеет не только медицинское, но и социальное значение. С. Terwee и соавт. [2] показали, что при ЭОП качество жизни, связанное с состоянием здоровья, значительно ниже, чем при сахарном диабете, эмфиземе легких и сердечной недостаточности, и сопоставимо с таковым при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

К сожалению, пациенты с ЭОП обращаются за медицинской помощью спустя 6–10 мес от момента прогрессирования легкой офтальмопатии, когда наиболее благоприятный в плане консервативного лечения период упущен.

По современным представлениям и клиническим рекомендациям, пульс-терапия метилпреднизолоном является методом выбора в лечении активной эндокринной офтальмопатии, при неактивной фазе заболевания в тяжелых случаях проводится хирургическое вмешательство [1]. Однако остается много нерешенных вопросов в отношении используемых схем пульс-терапии, критериев эффективности и безопасности, отдаленного прогноза.

В настоящее время существуют различные режимы внутривенного (в/в) введения глюкокортикоидов (ГК) (табл. 1), но преимуществ какого-либо из них пока не доказано. Если обобщить разные методики в/в инфузий метилпреднизолона, то оказывается, что наиболее часто в клинической практике применяют три дозировки препарата: 1000 мг, 500 мг и 250 мг в сутки.

Однако использование различных критериев оценки эффективности терапии затрудняет сравнение полученных результатов для ответа на вопрос, какой же режим пульс-терапии ГК наиболее эффективен.

Материал и методы

В исследование было включено 36 пациентов с болезнью Грейвса (получающие тиреостатическую терапию или после радикального лечения (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I)) и активной фазой эндокринной офтальмопатии среднетяжелого/тяжелого течения (27 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 до 75 лет (медиана – 50 лет). После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты 1-й группы (20 чел.) получали терапию метилпреднизолона ацетатом (МТП) 1000 мг ежедневно в течение 5 дней, пациенты 2-й группы (16 чел.) получали терапию метилпреднизолона ацетатом 1000 мг еженедельно в течение 5 недель. В период между инъекциями препараты глюкокортикоидов не назначались. Суммарная курсовая доза введенного препарата в обеих группах составила 5 граммов. Эффективность лечения оценивалась путем сравнения количества баллов по шкале CAS (Clinical Activity Score), степени экзофтальма, двоения с исходными данными и между группами через 1, 4, 12, 24, 52 нед после окончания терапии. Исходно по возрасту, длительности ЭОП, уровню ТТГ пациенты двух групп между собой не различались (табл. 2).

Также исходные данные по остроте зрения, выраженности экзофтальма, диплопии, количеству баллов по CAS двух групп между собой не различались (табл. 3). Однако по уровню внутриглазного давления (ВГД) выявлено достоверное различие

Таблица 1. Режимы пульс-терапии ГК при лечении ЭОП

Авторы, год проведения исследования	Протокол лечения	Кумулятивная доза препарата, г	Продолжительность лечения, нед
Бровкина и соавт., 1988	1000 мг 3 дня подряд, затем 500 мг/нед однократно в течение 3 нед, затем 250 мг/нед однократно в течение 3 нед, затем 125 мг каждые 10–12 дней в течение 4–5 нед	5,75	12
Marcocci et al., 2001	15 мг/кг веса 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла; при этом каждый цикл состоял из 2 инфузий, проводившихся через день с 2-недельным интервалом	13	24
Macchia et al., 2001	1 г/нед	6	6
Kauppinen-Mäkelin et al., 2002	3 курса – 500 мг через день в течение 2 дней, с последующим назначением преднизолона <i>per os</i> (стартовая доза 40 мг/сут)	12	14
Kahaly et al., 2005	500 мг/нед однократно в течение 6 нед, 250 мг/нед в течение 6 нед	4,5	12
Ng et al., 2005	500 мг в течение 3 последовательных дней, с последующим назначением преднизолона 0,7 мг/кг/сут	нет данных	4

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа: МТП 1 раз в день (<i>n</i> = 20)	2-я группа: МТП 1 раз в неделю (<i>n</i> = 16)	<i>p</i>
Женщины/мужчины	13/7	14/2	
Возраст, лет (медиана и интерквартильный размах)	50 [41,5; 55,5]	50 [41,5; 57]	0,8
Длительность ЭОП, мес (медиана и интерквартильный размах)	9 [5; 18]	6,5 [3,5; 17]	0,5
ТТГ, мЕд/л (медиана и интерквартильный размах)	0,26 [0,019; 1,925]	0,72 [0,2; 2,33]	0,4

Таблица 3. Показатели активности и тяжести эндокринной офтальмопатии на момент включения в исследование (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	1-я группа: МТП 1 раз в день (<i>n</i> = 42)	2-я группа: МТП 1 раз в неделю (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
CAS, баллы	4 [3; 5]	4 [4; 4]	0,1
Экзофтальм, мм	21,5 [19; 25]	20 [19; 21]	0,07
Диплопия, <i>n</i>	18	14	0,7
ВГД, мм рт. ст.	22 [19; 25]	17 [15; 22]	0,005
Острота зрения	0,65 [0,2; 1]	0,7 [0,4; 1]	0,4

между группами ($p = 0,005$). В 1-й группе оно было существенно выше и достигало 22 [19; 25] мм рт. ст. и 17 [15; 22] мм рт. ст. соответственно.

Результаты

При оценке активности офтальмопатии по шкале CAS в обеих группах отмечалось значимое снижение активности на протяжении всего периода наблюдения (в 1-й группе: через 1, 4 и 12 нед после окончания терапии — с 4 (3–7) баллов (медиана; мин. — макс.) до 2 (0–4) баллов, через 24 и 52 нед — до 1 (0–4) балла ($p < 0,05$); во 2-й группе: через 1 нед после окончания терапии — до 2 (0–3) баллов, через 4, 12, 24 и 52 нед — до 1 (0–3) балла ($p < 0,05$)). В 1-й группе показатели по шкале CAS между собой через 1, 4 и 12 нед значимо не различались ($p > 0,05$), однако при сравнении 1-й и 4-й недель с 24-й и 52-й неделями выявлено достоверное отличие по шкале CAS ($p < 0,05$), что свидетельствует о пике положительной динамики по CAS между 4-й и 24-й неделями (рис. 1).

Во 2-й группе выявлено значимое отличие по шкале CAS ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 4-й недель с 12, 24 и 52-й неделями, что свидетельствует о пике положительной динамики по CAS между 4-й и 12-й неделями (см. рис. 1). При сравнительном анализе двух групп между собой статистически значимого отличия по шкале CAS за весь период наблюдения получено не было ($p > 0,05$).

При анализе динамики экзофтальма в обеих группах отмечалось достоверное снижение выра-

женности экзофтальма на протяжении всего периода наблюдения (в 1-й группе: через 1 нед после окончания терапии — с 21,5 (16–28) мм (медиана; мин. — макс.) до 20 (16–28) мм, через 4 и 12 нед после окончания терапии — до 19 мм (15–26 мм через 4 нед, 15–27 мм через 12 нед) (медиана; мин. — макс.), через 24 и 52 нед — до 19 и 18 мм соответственно (15–26 и 15–25 мм соответственно) (медиана; мин. — макс.) ($p < 0,05$); во 2-й группе: через 1 нед после окончания терапии — с 20 (15–27) мм до 19 (15–25) мм (медиана; мин. — макс.), через 4 и 12 нед после окончания терапии — до 19 и 18 мм соответственно (15–25), через 24 и 52 нед — до 18 и 17 мм (14–25 и 14–21 мм соответственно) ($p < 0,05$)) (рис. 2, 3).

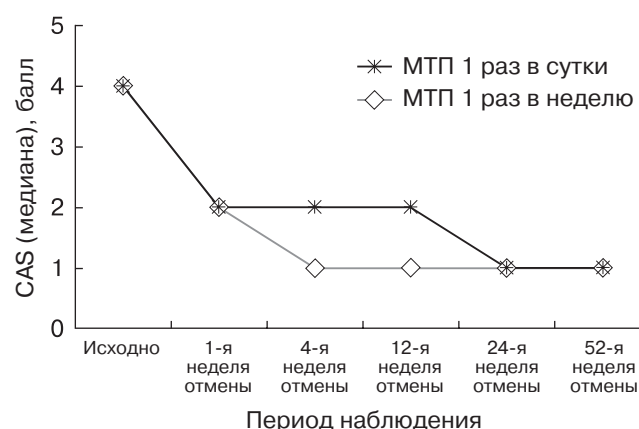


Рис. 1. Динамика баллов по шкале CAS в обеих группах в течение всего периода наблюдения.

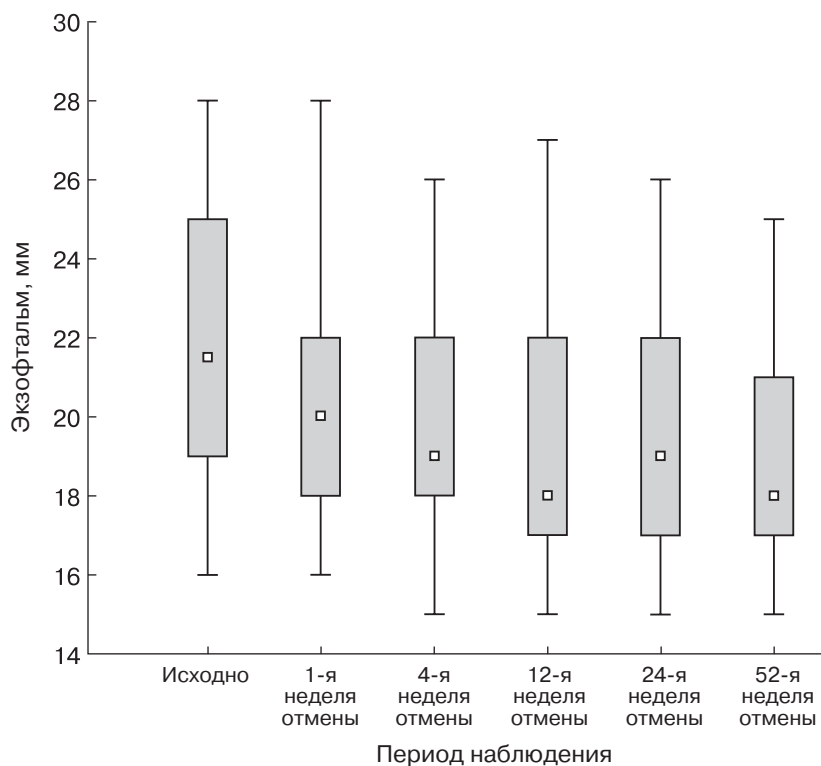


Рис. 2. Динамика экзофтальма в 1-й группе в течение периода наблюдения.

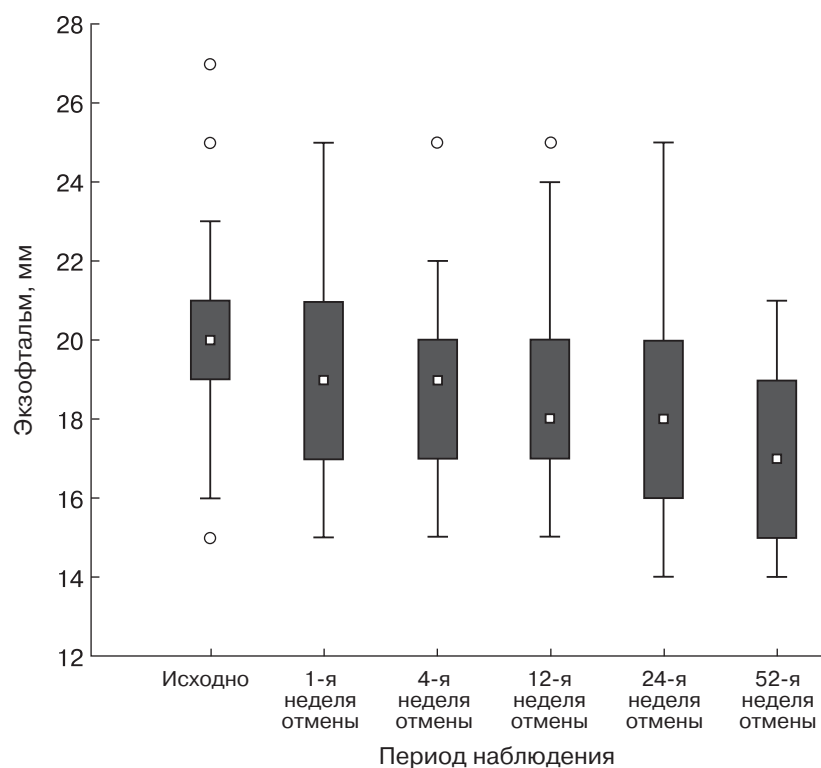


Рис. 3. Динамика экзофтальма во 2-й группе в течение всего периода наблюдения.

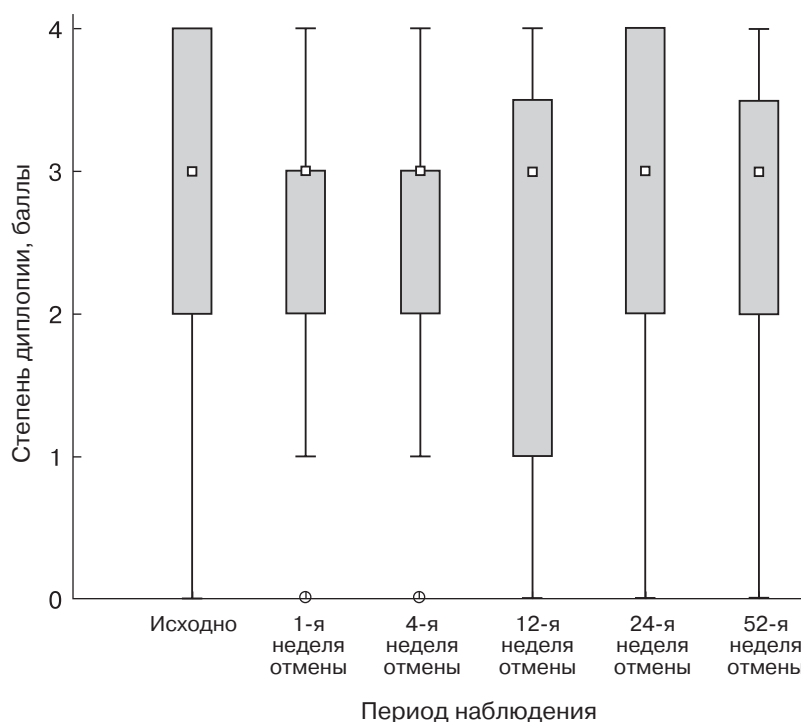


Рис. 4. Динамика степени диплопии в 1-й группе в течение всего периода наблюдения.

В 1-й группе при сравнении выраженности экзофтальма через 1 и 4 нед с 24-й и 52-й неделями после окончания терапии выявлено достоверное отличие по снижению выраженности экзофтальма ($p < 0,05$) (так же как и при сравнении по шкале CAS в те же периоды времени), что свидетельствует о втором пике положительной динамики по снижению выраженности экзофтальма между 4-й и 24-й неделями (см. рис. 2).

Во 2-й группе при сравнении 1-й и 4-й недель с 24-й и 52-й неделями выявлено достоверное снижение уровня экзофтальма ($p < 0,05$), что свидетельствует о втором пике положительной динамики по снижению выраженности экзофтальма между 4-й и 12-й неделями (так же как и при сравнении по шкале CAS в те же периоды времени) (см. рис. 3). При сравнительном анализе двух групп статистически значимого отличия по выраженности экзофтальма за весь период наблюдения получено не было ($p > 0,05$).

Учитывая сложность оценки диплопии, нами была использована шкала Гормана [3]. Каждой степени диплопии присваивается определенное количество баллов от 0 до 4 (0 баллов — диплопии нет; 1 балл — интермиттирующая (преходящая) диплопия; 2 балла — непостоянная (перемежающаяся) диплопия; 3 балла — постоянная диплопия, корригирующаяся призмами; 4 балла — постоянная, не поддающаяся коррекции диплопия).

Согласно указанной шкале, в 1-й группе 18 (90%) пациентов предъявляли жалобы на диплопию, при этом медиана диплопии составила 3 балла на всем протяжении периода наблюдения. В 1-й группе через 1 нед после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности диплопии с 3 [2; 4] баллов до 3 [2; 3] баллов (медиана; интерквартильный размах) ($p < 0,05$), которое прослеживалось до 12-й недели после отмены терапии. Начиная с 24-й недели после отмены терапии достоверных отличий по выраженности диплопии с исходными значениями выявлено не было ($p > 0,05$). Вероятно, данный факт обусловлен некоторым усилением диплопии и возвращением ее до исходных значений по сравнению с ранними сроками после окончания пульс-терапии (рис. 4).

Во 2-й группе 14 (87,5%) пациентов предъявляли жалобы на диплопию различной степени выраженности, при этом медиана диплопии составила 2 балла на всем протяжении периода наблюдения. В этой группе статистически значимое снижение степени диплопии было выявлено через 4 и 12 нед после окончания терапии, в отличие от 1-й группы, где уже на 1-й неделе после отмены терапии выявлено значимое снижение диплопии. В последующем начиная с 24-й недели после окончания терапии (так же как и в 1-й группе) разницы выявлено не было, что, вероятно, связано с несколько усилением диплопии с 24-й недели (рис. 5).

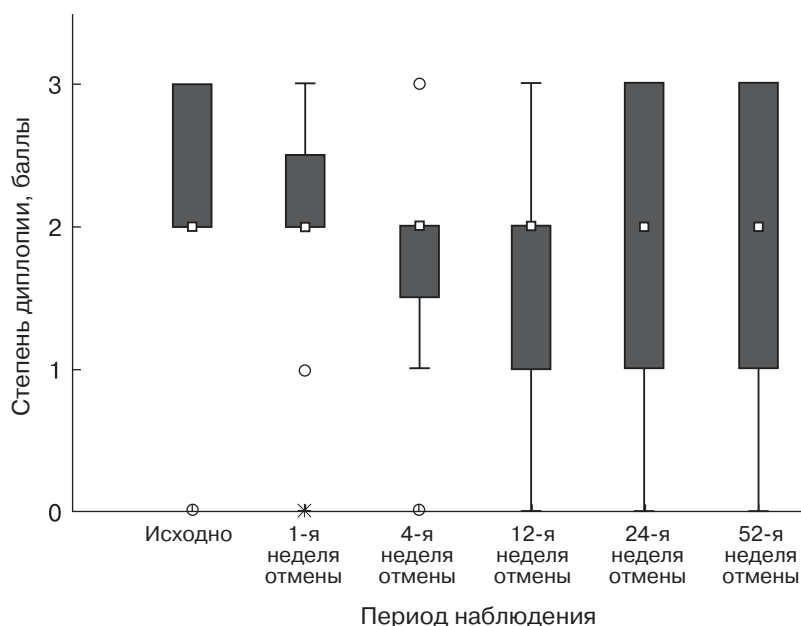


Рис. 5. Динамика степени диплопии во 2-й группе в течение всего периода наблюдения.

Тем не менее во 2-й группе у меньшего числа пациентов было зафиксировано усиление диплопии по сравнению с 1-й группой.

При сравнительном анализе двух групп было получено статистически значимое отличие по степени диплопии на протяжении всего периода наблюдения (медиана диплопии ниже во 2-й группе) ($p < 0,05$).

На протяжении всего периода наблюдения в 1-й группе было зафиксировано 4 случая прогрессирования ЭОП после завершения пульс-терапии (20%), во 2-й группе — 3 случая (18,75%). Кроме того, в 1-й группе одному из пациентов была проведена костная декомпрессия орбиты, во 2-й группе также одному пациенту была проведена костная декомпрессия орбиты, с последующим вмешательством на прямых мышцах глаза.

Выводы

Несмотря на различный режим введения метилпреднизолона, оба режима оказались эффективными по влиянию на выраженность экзофтальма и из-

менения мягких тканей. В отношении влияния на диплопию схема ежедневного введения метилпреднизолона быстрее привела к снижению степени диплопии, чем режим еженедельного введения препарата. Однако в последующем в 1-й группе у большего числа пациентов было зафиксировано усиление диплопии по сравнению со 2-й группой. Тем не менее оба режима оказались одинаково эффективными и равнозначно могут использоваться в клинической практике.

Список литературы

- 1 Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2008; 18 (3): 333–346.
- 2 Terwee C., Wakelkamp I., Tan S. et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on healthrelated quality of life. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: 751–757.
- 3 Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. 2007; 260.