

Е.И. Алексеева¹, И.Е. Шахбазян², Е.Ю. Афонина², С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Е.Г. Чистякова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Эффективность внутрисуставного применения бетаметазона у больных ювенильным ревматоидным артритом

В РАБОТЕ ИЗУЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ВНУТРИСУСТАВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕТАМЕТАЗОНА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ 50 ДЕТЕЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕТАМЕТАЗОНА ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПРЕПАРАТ ОБЛАДАЕТ ВЫРАЖЕННЫМ МЕСТНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ. ОБ ЭТОМ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАЛО СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЕ СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА (ЧИСЛА БОЛЕЗНЕННЫХ И УВЕЛИЧЕННЫХ В РАЗМЕРЕ СУСТАВОВ, ИНДЕКСОВ БОЛИ И ЭКССУДАЦИИ) У ВСЕХ БОЛЬНЫХ. НАРЯДУ С МЕСТНЫМ, БЕТАМЕТАЗОН ОКАЗЫВАЛ И СИСТЕМНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ, КОТОРЫЙ ПРИВОДИЛ К УМЕНЬШЕНИЮ ВЫРАЖЕННОСТИ, ЛИБО ПОЛНОМУ ИСЧЕЗНОВЕНИЮ ПРИЗНАКОВ ВОСПАЛЕНИЯ И В НЕ ПУНКТИРУЕМЫХ СУСТАВАХ, А ТАКЖЕ К ДОСТОВЕРНОМУ СНИЖЕНИЮ СОЭ. ЛОКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАМЕТАЗОНА КУПИРОВАЛО НЕТЯЖЕЛЫЙ СИНДРОМ ОТМЕНЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ПРОЯВЛЯВШИЙСЯ АРТРАЛГИЯМИ, СУБФЕБРИЛЬНОЙ ЛИХОРАДКОЙ, ТОШНОТОЙ, РВОТОЙ, МЫШЕЧНОЙ ДРОЖЬЮ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ, ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ, СЛАБОСТЬЮ. ЛОКАЛЬНОЕ ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ БЕТАМЕТАЗОНА МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ ИЛИ ОТМЕНЫ ПРИЁМА ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ НАЛИЧИИ У НИХ АКТИВНОГО СИНОВИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, БЕТАМЕТАЗОН, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 30.03.2006 г.,
принята к печати 28.07.2006 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это тяжёлое, иммуноагрессивное, хроническое заболевание, основным проявлением которого является синовит. Течение ЮРА характеризуется формированием стойкого олиго- или полиартикулярного суставного синдрома, отёком, болью и нарушением функции поражённых суставов [1].

Современным стандартом лечения ювенильного ревматоидного артрита является моно- или комбинированная терапия иммуносупрессивными препаратами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни [1, 2].

Однако, терапевтический эффект иммунодепрессантов развивается не ранее, чем через 2–3 мес после начала лечения. В этот период обеспечить быстрое улучшение состояния, купировать болевой синдром, скованность и экссудативные явления в суставах позволяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) для локального введения [2, 3]. В ревматологической практике с этой целью наиболее

**Ye.I. Alekseeva¹, I.Ye. Shakhbazyan², Ye.U. Afonina²,
S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, Ye.G. Chistiakova¹**

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Efficiency of intra-articular introduction of betametason for patients suffering from juvenile rheumatoid arthritis

THE WORK STUDIED EFFICACY OF LOCAL INTRA-ARTICULAR APPLICATION OF BETAMETASON FOR TREATING JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. THE SURVEY FINDINGS OF 50 CHILDREN LOCALLY TREATED WITH BETAMETASON HAVE REVEALED THAT THE MEDICATION HAS A DISTINCT LOCAL ANTI-INFLAMMATORY EFFECT. THE FINDINGS ARE BASED UPON STATISTICALLY RELIABLE REDUCTION OF ARTICULAR SYNDROME ACTIVITY (NUMBER OF PAINFUL AND INCREASED-SIZE JOINTS, PAIN INDEX AND EXUDATION) WITH ALL PATIENTS. ALONG WITH A LOCAL EFFECT, BETAMETASON HAD A SYSTEMATIC ANTI-INFLAMMATORY EFFECT, WHICH LEADS TO REDUCED INTENSITY OR TOTAL DISAPPEARANCE OF INFLAMMATION SYMPTOMS IN NON-PUNCTURED JOINTS AS WELL, AND TO RELIABLE REDUCTION OF ESR. LOCAL APPLICATION OF BETAMETASON CUT SHORT NON-SEVERE SYNDROME OF GLUCOCORTICOIDS CESSATION WITH ARTHRALGIA, LOW GRADE FEVER, NAUSEA, VOMITUS, MUSCULAR TREMOR, ARTERIAL HYPOTENSION, DEPRESSION AND ASTHENIA. LOCAL INTA-ARTICULAR INTRODUCTION OF BETAMETASON MAY BE APPLIED AS A SUBSTITUTION THERAPY FOR PATIENTS WITH REDUCED OR DISCONTINUED INTAKE OF PERORAL GLUCOCORTICOIDS, PROVIDED AN ACTIVE SYNOVITIS IS PRESENT.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, BETAMETASON, GLUCOCORTICOIDS, TREATMENT, CHILDREN.

часто применяются метилпреднизолон, триамцинолон и бетаметазон (Дипроспан, Шеринг-Плау, США) [4–7]. Предпочтение отдается глюкокортикоидам пролонгированного действия, в частности, бетаметазону. Препарат содержит два активных вещества: 2 мг бетаметазона динатрия фосфата, который легко растворим в воде, быстро всасывается и оказывает немедленный терапевтический эффект (пиковая концентрация достигается через несколько минут после внутрисуставного введения препарата), а также 5 мг бетаметазона дипропионата, обеспечивающего длительное лечебное воздействие благодаря очень медленному всасыванию, постепенной метаболизации и длительному периоду выведения [4].

Учитывая вышеизложенное, было проведено настоящее исследование, целью которого явилось оценить эффективность внутрисуставного введения бетаметазона у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Было обследовано и пролечено 50 детей в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильным ревматоидным артритом. Длительность заболевания составляла от 1 года до 14 лет.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных системным ЮРА, леченных внутрисуставным введением бетаметазона

Характеристика	Больные ЮРА
Общее число больных	50
Мальчики	37
Девочки	13
Средний возраст (M ± m), годы	9,5 ± 0,45
Средняя длительность заболевания (M ± m), годы	6,5 ± 0,63
Степень активности ЮРА, %	
II	10
III	90
Фоновая терапия:	
НПВП	100%
Оральные глюкокортикоиды	42%
Иммунодепрессанты	100%

Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты и 21 — преднизолон в средней суточной дозе 7,5 ± 0,55 мг.

В исследовании использовался глюкокортикоид пролонгированного действия — бетаметазон. Препарат вводился внутрисуставно при наличии в нём признаков воспаления. Доза препарата зависела от величины сустава: в крупные вводился 1,0 мл, в средние — 0,5–0,7 мл бетаметазона.

Эффект локального применения бетаметазоном оценивался по следующим критериям: 1) изменение показателей активности заболевания; 2) динамика системных проявлений; 3) выраженность синдрома отмены пероральных ГК. Динамика показателей активности ЮРА на фоне локального введения ГК представлена в табл. 2.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ЮРА

Как свидетельствуют данные табл. 2, перед внутрисуставным введением бетаметазона у всех больных отмечалось обострение ЮРА с развитием системных проявлений. Активность болезни соответствовала II–III степени. Обострение развивалось как следствие естественного течения заболевания, недостаточной длительности курса лечения иммунодепрессантами, их недостаточной эффективности или снижения дозы преднизолона. Бетаметазон вводился в суставы с экссудативными изменениями,

Таблица 2. Динамика показателей активности ЮРА у больных при внутрисуставном введении бетаметазона (M ± m)

Показатели	Больные ЮРА (n = 50)	
	до артроцентеза	после артроцентеза
Число болезненных суставов	10,6 ± 0,77	2,5 ± 0,22**
Индекс боли	2,45 ± 0,43	0,5 ± 0,17**
Число отёчных суставов	14,5 ± 0,66	3,5 ± 0,15**
Индекс экссудации	2,5 ± 0,24	0,25 ± 0,09**
СОЭ (мм/ч)	48,5 ± 0,99	19,8 ± 0,85*
Доза преднизолона (мг/сут)	7,5 ± 0,55	7,5 ± 0,55

* p < 0,01, ** p < 0,001.

болевым синдромом, нарушением функции. Одновременно пунктировалось не более четырёх суставов.

Результаты обследования больных после локального применения бетаметазона показали, что препарат обладает выраженным местным противовоспалительным эффектом, о чем свидетельствует статистически достоверное (p < 0,001) снижение показателей активности суставного синдрома (числа болезненных и отёчных суставов, индексов боли и экссудации) у всех больных (табл. 2).

Наряду с местным, внутрисуставное введение бетаметазона оказывало и системный эффект, который проявлялся уменьшением, либо полным исчезновением признаков воспаления и в не пунктируемых суставах, а также статистически достоверному снижению СОЭ (p < 0,01).

Динамика системных проявлений ЮРА на фоне локального применения бетаметазона представлена в табл. 3.

Как показывают данные табл. 3, перед внутрисуставным введением бетаметазона системные проявления ЮРА отмечались у всех больных. Они характеризовались лихорадкой, аллергической пятнистой и/или пятнисто-папулезной сыпью, полисерозитом, кардитом — у 60%, лимфаденопатией, гепато- и/или спленомагалией.

Системный эффект бетаметазона проявлялся клинически значимым уменьшением количества, а также выраженности экстраартикулярных проявлений.

Местный и системный противовоспалительный эффект локального применения бетаметазона развивался через

Таблица 3. Динамика системных проявлений у больных ЮРА при внутрисуставном введении бетаметазона

Показатели	Больные ЮРА (n = 50)	
	до артроцентеза	после артроцентеза
Лимфаденопатия	50 (100%)	24 (48%)*
Гепатомегалия	38 (76%)	15 (30%)*
Спленомагалия	15 (30%)	6 (12%)*
Лихорадка	25 (50%)	2 (4%)**
Сыпь	20 (40%)	2(4%)**
Кардит	18 (36%)	18 (36%)
Полисерозит	18 (36%)	18 (36%)
Среднее число системных проявлений у одного больного	4,6 ± 0,26	1,8 ± 0,03**

* p < 0,01, ** p < 0,001.

12–24 ч после артроцентеза, его средняя длительность составила 1 мес (минимальная — 2 нед, максимальная — 3 мес), что позволило не повышать дозу преднизолона большим его получающим и не назначать его вновь.

Синдром отмены глюкокортикоидов в той или иной степени развивался у всех больных ($n = 21$), длительно лечившихся преднизолоном (средняя длительность приёма препарата $6,3 \pm 0,55$ года) на фоне снижения его суточной дозы и его отмены. У 7 больных признаки синдрома отмены наблюдались в течение 1–2 лет после прекращения приёма преднизолона, что провоцировалось различными стрессовыми ситуациями.

Основными клиническими проявлениями синдрома отмены глюкокортикоидов были: артралгии (100%), миалгии (100%), мышечная слабость (100%), потеря аппетита (100%), тошнота (70%), рвота (30%), психическая заторможенность (30%), субфебрилитет (65%), фебрильная и гектическая лихорадка (35%), депрессия (100%), падение артериального давления (30%).

Локальное введение ГК проводилось при наличии воспалительных изменений в суставах и выраженных артралгиях. Нетяжёлые проявления синдрома отмены, такие как: артралгии, миалгии, мышечная слабость, тошнота, депрессия, субфебрильная лихорадка, купировались уже в течение нескольких часов после внутрисуставного введения бетаметазона у 67% больных (рис.).

Побочные эффекты внутрисуставного введения бетаметазона были незначительными. Они включали:

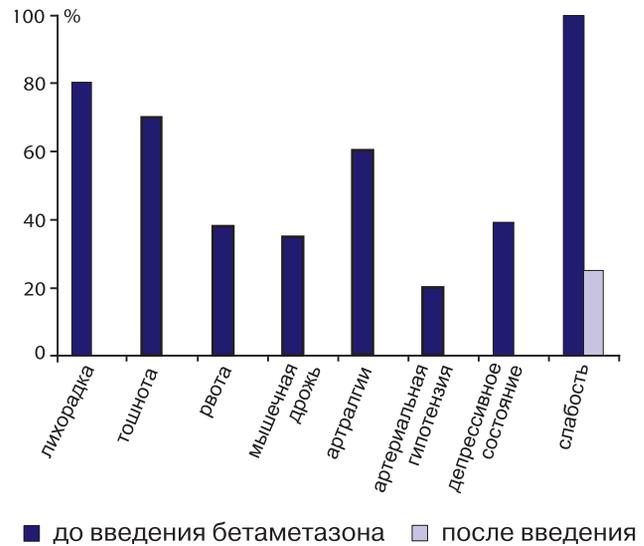
1. Нарастание признаков экзогенного гиперкортицизма у 13% пациентов. Потенцирование клинических проявлений синдрома Кушинга (лунообразное лицо, гипертрихоз, ожирение по верхнему типу) отмечалось на фоне введения бетаметазона у детей с лимфатико-гипопластической конституцией, а также у больных, принимавших пероральные ГК. Усиление признаков экзогенного гиперкортицизма носило временный характер и устранилось в течение 1–1,5 мес после введения препарата.
2. Гипотрофию мягких тканей в месте введения ГК у 13%. Гипотрофия мягких тканей наблюдалась в области лучезапястных, голеностопных и мелких суставов кистей рук и сохранилась в течение 6–8 мес после введения препарата.

Таким образом, результаты исследования являются основанием для заключения, что внутрисуставное введение ГК пролонгированного действия — бетаметазона может использоваться как альтернатива лечению преднизолоном у больных ЮРА с такими системными проявлениями. Внутрисуставное применение ГК обеспечивает быстрый местный и системный противовоспалительный эффект. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение признаков воспаления в пунктированных и не пунктированных суставах, а также количества и выраженности системных проявлений у всех больных уже в течение первых 12–24 ч после введения препарата.

Быстрое развитие терапевтического эффекта после внутрисуставного введения бетаметазона позволяет не назначать и не повышать дозу преднизолона, несмотря на выраженность обострения заболевания.

Локальное внутрисуставное применение ГК может использоваться в качестве заместительной терапии у больных с умеренно выраженным синдромом отмены глюкокортикоидов, проявляющимся артралгиями, миалгиями, слабостью, тошнотой, депрессией, субфебрильной лихорадкой. Внутрисуставное введение бетаметазона купирует или уменьшает выраженность синдрома отмены уже в первые часы после артроцентеза у 67 и 33% больных

Рис. Частота признаков синдрома отмены глюкокортикоидов на фоне внутрисуставного введения бетаметазона ($n = 50$)



соответственно. Важным преимуществом препарата является наличие в нём быстро и медленно всасывающихся фракций бетаметазона. Быстро всасывающийся бетаметазон динатрий фосфат обеспечивает немедленное развитие эффекта, а медленно всасывающаяся фракция бетаметазона дипропионата — его пролонгирование.

Наряду с высокой терапевтической эффективностью внутрисуставное применение бетаметазона не оказывает побочного действия.

Для достижения максимального терапевтического эффекта и избежание возможных побочных реакций при парентеральном применении ГК, нами сформулированы показания и тактика их использования для внутрисуставного введения. Показаниями для локального применения ГК являются

- ◆ Обострение суставного синдрома.
- ◆ Обострение суставного синдрома в сочетании с:
 - умеренно выраженным синдромом отмены у больных, получающих или ранее получавших пероральные ГК (слабость, тошнота, рвота, депрессия, миопатический синдром, субфебрильная лихорадка, артралгии, миалгии);
 - системными проявлениями, у больных с системным ЮРА.

Показания для внутрисуставного введения бетаметазона:

- ◆ Синовит с преобладанием экссудации при поражении суставов крупного и среднего размера, тендовагинитах, бурситах.
- ◆ Синовит крупных и среднетренированных суставов в сочетании с системными проявлениями заболевания (лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит).
- ◆ Синовит крупных и среднетренированных суставов при наличии синдрома отмены преднизолона

У детей с лимфатико-гипопластическим типом конституции применение бетаметазона должно быть ограниченным вследствие весьма вероятного нарастания выраженности синдрома Иценко–Кушинга и выраженной гормональной зависимостью.

В целом, результаты исследования дают основание для заключения о том, что бетаметазон при его внутрисуставном введении является высокоэффективным терапевтическим препаратом при системном ЮРА. Такой способ введения бетаметазона позволяет купировать как местные воспалительные изменения в суставах, так и многие экстраартикулярные проявления у пациентов с системными формами ЮРА, а также предупреждать развитие нетяжёлого синдрома отмены у детей, получающих преднизолон перорально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.
2. Никишина И.П. Ювенильный идиопатический артрит; рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний // Под общ. ред. Е.Л. Насонова. — М.: Литтера. — 2003. — С. 115–127.
3. Худолева Е.Ю. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения метилпреднизолона и дипроспана у детей с ювенильными хроническими артритами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2000. — С. 13–21.
4. Лиля А.М. Локальная терапия заболевания суставов // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 8 (232). — С. 535 — 539.
5. Алексеев В.В. Бетаметазон (Дипроспан) в лечении болевых синдромов // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 12 (5). — С. 94–97.
6. Бельков А.В., Вавулов Ю.А. Сравнительная оценка глюкокортикоидных препаратов в локальной терапии воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. — 2001. — № 9. — С. 58–61.
7. Лебедева И.О. Опыт внутрисуставного применения и лечебное действие дипроспана // Клиническая ревматология. — 1994. — № 3. — С. 19–20.

Дипроспан®

бетаметазон фосфат + бетаметазон дипропионат

Привычное движение

- Фармакоэкономическое преимущество¹
- Быстрый и пролонгированный эффект³
- Введение без анестетика²
- Безопасность при периартикулярном введении⁴
- Отсутствие местно-дистрофического действия³

1. Лиля А.М. Фармакоэкономическое сравнение дипроспана и кеналога-40 при использовании их в комплексном лечении больных остеоартрозом. **Аптека для вас, 2001-№18-стр. 4-5**

2. Бельков А. В., Вавулов Ю.А. Сравнительная оценка глюкокортикоидных препаратов в локальной терапии воспалительно-дегенеративных заболеваний опорнодвигательного аппарата.

Военно-медицинский журнал, 2001-№9-стр.58-61.

3. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. **Методические указания МЗ РФ № 2001/25. М., 2001**

4. Семинар хирургов амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга

«Лечение заболеваний суставов в амбулаторных условиях», докл. проф.

Мазурова В.И. Амбулаторная хирургия, 2001-№2-стр. 67-69.



Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращаться в представительство Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ: 119048 Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94