

БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

О.И. Виноградская¹, Д.В. Липатов², В.В. Фадеев¹

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

² ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

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

Согласно последнему консенсусу EUGOGO (Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса), терапией выбора при лечении эндокринной офтальмопатии (ЭОП) является пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК). Но до сих пор преимуществ использования какой-либо схемы пульс-терапии не установлено. Как правило, пульс-терапия ГК достаточно безопасна. Однако в литературе есть указания на развитие острых сердечно-сосудистых заболеваний и поражение печени, закончившееся в нескольких случаях летальной печеночной недостаточностью. В настоящее исследование было включено 36 пациентов с болезнью Грейвса и активной фазой ЭОП среднетяжелого/тяжелого течения, которые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 20$) получали терапию метилпреднизолона ацетатом 1000 мг ежедневно (№5), пациенты 2-й группы ($n = 16$) получали терапию метилпреднизолона ацетатом 1000 мг еженедельно (№5). Повышение уровня АЛТ и АСТ за период лечения и в течение первых 4 нед после прекращения терапии было выявлено в обеих группах, статистически значимо в 1-й группе. Повышение уровня артериального давления, глюкозы крови, отрицательная динамика на ЭКГ в 1-й группе потребовали коррекции проводимого лечения. Кроме того, пациенты 1-й группы предъявляли больше тех или иных жалоб, чем пациенты 2-й группы. Таким образом, обе схемы пульс-терапии ГК показали себя относительно безопасными, однако пульс-терапия в режиме 1 раз в неделю оказалась более безопасной, что позволяет проводить ее в амбулаторных условиях, ускорять старт терапии, позволяет охватить большее число пациентов, снизить затраты, связанные со стационарным лечением.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, пульс-терапия глюкокортикоидами, поражение печени.

Safety of different types of methylprednisolone puls-therapy in the treatment of Graves' orbitopathy

O.I. Vinogradskaya¹, D.V. Lipatov², V.V. Fadeyev¹

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

² Federal Endocrinological Research Center, Moscow

According to the EUGOGO's (European Group On Graves' Orbitopathy) last consensus, the treatment of choice for Graves' Orbitopathy (GO) is pulses of glucocorticoid (GC). There is a lack of evidence for superiority of any intravenous (iv) GC schedules. As a rule this therapy is pretty safe. However, acute cardiovascular diseases and acute severe liver damage has been reported in sporadic cases during ivGC, resulting in fatal acute liver failure in a few patients.

Design: we performed a prospective study in 36 Graves' patients with GO who were treated with 1000 mg of ivGC daily for 5 days (group I, $n = 20$) or weekly for 5 weeks (group II, $n = 16$).

Results: ALAT and ASAT increases were much more prominent in group I than in group II especially during the treatment and in the first 4 weeks after the treatment. Increase of blood pressure, glycemia and negative ECG alterations in group I resulted to their management. And we revealed much more patients complains in group I.

Conclusion: Both schedules seem to be pretty safe, but therapy once a week (for 5 weeks) is safer and allows to treat patients in outpatient clinics, reduce expenditures on inpatient care, accelerate of initial treatment and include more patients into treatment.

Key words: Graves' orbitopathy, Graves' disease, steroid pulse therapy, liver damage.

Для корреспонденции: Виноградская Ольга Игоревна — 119992, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1. E-mail: studyx@mail.ru

Эндокринная офтальмопатия (орбитопатия) — аутоиммунное воспалительное заболевание ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, ассоциированное с болезнью Грейвса (БГ). Однако, несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза эндокринной офтальмопатии (ЭОП), поиск новых методов лечения желаемого успеха пока не принес. Поэтому до сих пор как в нашей стране, так и за рубежом методом выбора в лечении активной фазы ЭОП среднетяжелого/тяжелого течения остается терапия глюкокортикоидами (ГК), при этом методом выбора терапии ГК признана пульс-терапия, что нашло отражение в последнем консенсусе по лечению пациентов с ЭОП (EUGOGO, 2007) [2].

В основе идеи пульс-терапии ГК при ЭОП лежит наблюдение, согласно которому при ряде аутоиммунных заболеваний имеет место лишь острый эпизод утяжеления аутоиммунного процесса, а высокие дозы ГК позволяют обеспечить достижение более быстрой и выраженной иммунной супрессии, поскольку для ГК именно в таких дозах характерен негеномный эффект [1].

В настоящее время существуют различные дозы и режимы внутривенной (в/в) пульс-терапии ГК, однако преимуществ какой-либо схемы пока не выявлено. Нерешенными остаются вопросы и о целесообразности назначения преднизолона *per os* в промежутках между в/в введением ГК и/или после окончания курса пульс-терапии, а также о выборе критериев ее эффективности и безопасности. Не утихают и дискуссии вокруг поражения печени на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном (МТП), безопасной кумулятивной дозы вводимого препарата, факторов риска развития печеночной недостаточности на фоне лечения.

Единственное исследование по сравнению различных режимов пульс-терапии было проведено R. Sánchez-Ortiga и соавт. в 2009 г., в котором сравнивалась эффективность и безопасность 2 режимов при активной, среднетяжелой ЭОП ($n = 24$): 500 мг ежедневно в течение 6 нед с последующим снижением дозы до 250 мг ежедневно также в течение 6 нед (кумулятивная доза 4,5 г) (группа А); 4 цикла по 15 мг/кг, затем 4 цикла по 7,5 мг/кг (кумулятивная доза 4,9–7,4 г, длительность терапии 16 нед) (группа В). Цитолитический синдром легкой степени был зафиксирован у 4 пациентов, у одного из них в сочетании с холестазом, у другого — с гипергликемией, что потребовало приостановки лечения. В группе А терапия оказалась эффективной в 92% случаев, в группе В — в 100%. Рецидив заболевания в группе А возник в 43%, в группе В — в 63% случаев ($p > 0,05$). Таким образом, авторы подтверждают, что пульс-терапия МТП является эффективной и безопасной, однако

риск рецидива меньше при использовании режима группы А.

По результатам опроса членов Европейской тиреоидологической ассоциации выявлено, что наиболее часто стартовая доза МТП при пульс-терапии составляет 500–1000 мг, с частотой инфузии 1 раз в неделю, при этом число инфузий стартовой дозы колеблется от 4 до 6 с последующим переходом на поддерживающую дозу, составляющую $1/2$ от стартовой.

G. Kahaly и соавт. [5] подчеркивают, что на настоящий момент наиболее часто используется следующий режим пульс-терапии МТП: 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед с последующим переходом на дозу 250 мг еженедельно в течение 6 нед (кумулятивная доза 4,5 г)

В России наряду с наиболее частой схемой пульс-терапии по А.Ф. Бровкиной (1-я неделя 3 дня подряд в/в 1000 мг МТП, в последующие 3 нед по 500 мг и с 5-й по 7-ю неделю по 250 мг; следующие 4–5 нед в/в инъекции МТП по 125 мг с интервалом 10–12 дней между инъекциями) существует и множество других схем, применяемых в зависимости от знания, желания, опыта лечащего врача, протокола, принятого в конкретном медицинском учреждении.

Согласно последнему консенсусу EUGOGO, суммарная кумулятивная доза МТП менее 8 г считается практически безопасной [2]. Многие авторы рекомендуют до назначения терапии проводить оценку состояния печени, определение маркеров вирусного гепатита, аутоантител и тщательный контроль за функцией печени до и после терапии [5].

Как правило, побочные эффекты, возникающие на фоне пульс-терапии ГК (тахикардия, гиперемия лица, эмоциональное возбуждение, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, гастрит, бессонница, депрессия, артериальная гипертензия, кушингоидизация), не представляют угрозы для жизни человека и являются обратимыми [4].

Тем не менее на сегодняшний день в литературе описано 12 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии ГК, проводившейся по поводу ЭОП, 4 из них закончились летальной печеночной недостаточностью. При этом суммарная доза в/в введенного МТП составила 10–15 г [6]. До сих пор нет четкого понимания механизмов поражения печени на фоне пульс-терапии ГК. Высказываются предположения о прямом дозозависимом токсическом эффекте ГК на гепатоциты за счет митохондриального повреждения, сопровождающегося ухудшением β -окисления жирных кислот, скоплением свободных радикалов [6]; об иммуносупрессии, вызванной ГК, что может способствовать активации ранее не диагностированного вирусного гепатита, о развитии аутоиммунного гепатита [3].

Таблица 1. 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, годы (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 2. Показатели биохимических параметров сыворотки крови пациентов, массы тела, АД на момент включения в исследование (медиана и интерквартильный размах)

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>
АЛТ, Ед/л	21,5 [17; 31]	18 [15; 33]	0,4
АСТ, Ед/л	18 [16; 25]	20 [14,5; 25]	0,7
ЩФ, Ед/л	85,5 [68; 95]	84 [60; 156]	0,7
Общий билирубин, мг/дл	0,6 [0,5; 1]	0,6 [0,5; 0,7]	0,48
ГГТ, Ед/л	26,5 [17; 38]	23 [13; 34,5]	0,6
Глюкоза, мг/дл	90,5 [81; 98]	88,5 [83; 95,5]	0,66
Масса тела, кг	75 [68,7; 88]	69,25 [59,5; 89,5]	0,79
Систолическое АД, мм рт.ст.	125 [117,5; 135]	122,5 [120; 130]	0,6
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [72,5; 82,5]	0,87

Г. Kahaly и соавт. указывают на 6,5% вероятность развития острого поражения печени в случае пульс-терапии ГК и на 0,6% вероятность летального исхода [5, 7]. Однако точное число остается неизвестным, особенно в случаях бессимптомного поражения, так как лишь незначительное число пациентов подвергается обследованию после окончания пульс-терапии.

Более того, новой информацией для эндокринологов стали результаты опроса членов ЕТА, проводившегося в 2012 г. При анализе зарегистрированных побочных эффектов пульс-терапии ГК развитие сердечно-сосудистых заболеваний было зафиксировано в 10 случаях (1 случай летального исхода в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности), цереброваскулярных заболеваний — в 5 (2 случая летальных), аутоиммунного энцефалита — в 1 случае, повышение печеночных ферментов более чем в 4 раза — в 8 случаях [8].

Материалы и методы

В исследование были включены 36 пациентов с БГ [получающие тиреостатическую терапию или после радикального лечения (тиреоидэктомия, терапия 131I)] и активной фазой ЭОП 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 2 группы. Пациенты 1-й груп-

пы (*n* = 20) получали терапию метилпреднизолона ацетатом (МТП) 1000 мг ежедневно (№5), пациенты 2-й группы (*n* = 16) получали терапию МТП 1000 мг еженедельно (№5). В период между инъекциями другие препараты из группы ГК не назначали. Суммарная доза введенного препарата в обеих группах составила 5 г.

Всем пациентам перед началом терапии были проведены следующие исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ соответственно), щитовидной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), глюкозы, билирубина. Также всем пациентам проводили измерение массы тела, артериального давления (АД), ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Безопасность лечения оценивали после 3-й и 5-й инфузии МТП, через 1, 4, 12, 24 и 52 нед после окончания терапии. Оценивали развитие симптомов кушингоидизации, изменение уровня АД, массы тела, уровня печеночных ферментов и глюкозы крови. Исходно по возрасту, длительности ЭОП, уровню ТТГ пациенты двух групп между собой не отличались (табл. 1).

Также по исходному уровню АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, глюкозы сыворотки крови, массе тела, АД различий между пациентами обеих групп не выявлено (табл. 2). У 9 пациентов (у 6 из 1-й группы и 3 пациентов из 2-й

группы) имела гипертоническая болезнь, все из них получали постоянную гипотензивную терапию.

Результаты и их обсуждение

При оценке АД выявлено статистически значимое повышение систолического АД на фоне 3-й инфузии МТП в 1-й группе пациентов: исходно 125 [117,5; 135] мм рт.ст. против 130 [120; 140] мм рт.ст. на фоне 3-й инфузии МТП (медиана и интерквартильный размах) ($p = 0,009$), что потребовало коррекции гипотензивной терапии у 3 пациентов (максимальное систолическое АД после 3-й инфузии МТП составило 160 мм рт.ст.). В последующем достоверного повышения систолического АД не выявлено ($p > 0,05$). Во 2-й группе пациентов не выявлено достоверного повышения ни систолического, ни диастолического АД по сравнению с исходными значениями. Межгрупповых различий также получено не было.

Кроме того, за период наблюдения в обеих группах было отмечено достоверное повышение массы тела, зарегистрированное с 4-й недели после отмены терапии и сохраняющееся таковым по 12-ю неделю: максимальная прибавка массы тела, зарегистрированная у одной и той же пациентки 1-й группы, к 4-й неделе после отмены терапии составила 9 кг и к 12-й неделе — 14 кг. Максимальная прибавка массы тела во 2-й группе также составила 10 и 11 кг к 4-й и 12-й неделе после отмены терапии соответственно. Тем не менее при сравнении массы тела между группами

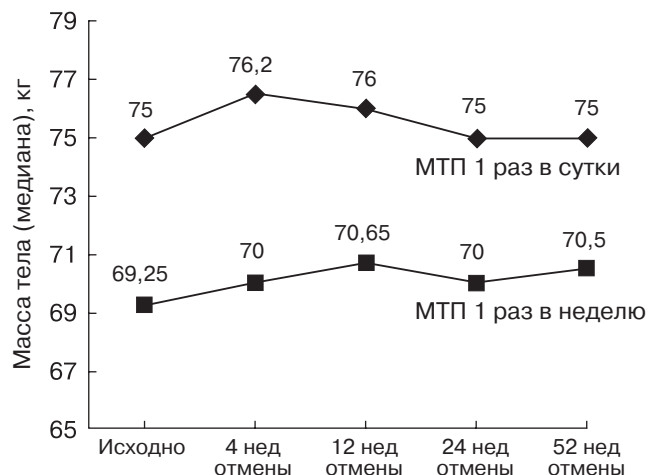


Рис. 1. Динамика массы тела у пациентов с ЭОП на фоне различных режимов пульс-терапии.

на протяжении всего периода наблюдения достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1).

При оценке биохимических маркеров безопасности в 1-й группе было выявлено достоверно значимое повышение уровня АЛТ и АСТ после 3-й и 5-й инфузий МТП и повышение АЛТ еще и через 1 нед после окончания терапии по сравнению с исходными значениями. Несмотря на статистически значимое повышение, уровни ферментов печени не превышали 3 норм, за исключением 1 пациента из 1-й группы, у которого после 3-й инфузии МТП было

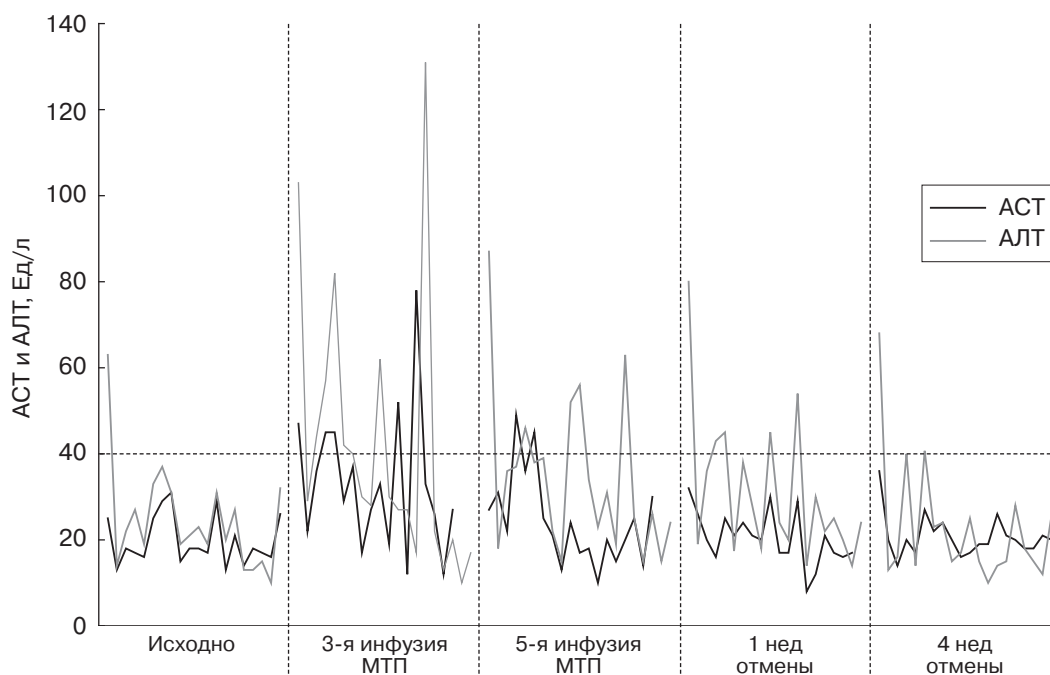


Рис. 2. Динамика АЛТ и АСТ в 1-й группе на фоне лечения, через 1, 4 нед после отмены терапии.

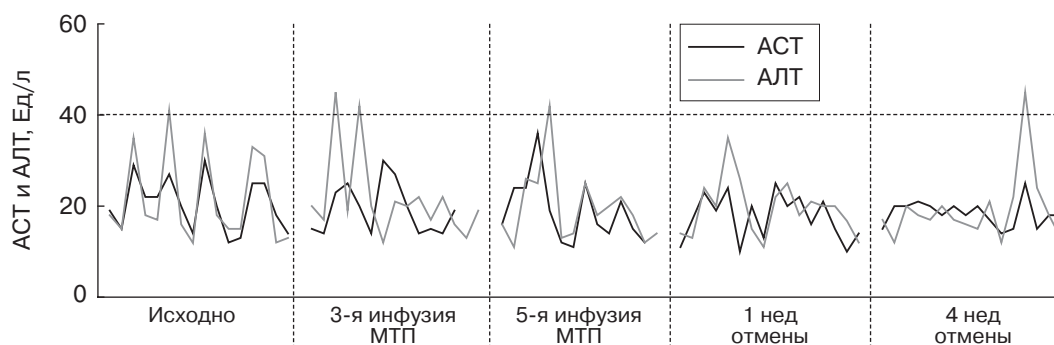


Рис. 3. Динамика АЛТ и АСТ во 2-й группе на фоне лечения, через 1, 4 нед после отмены терапии.

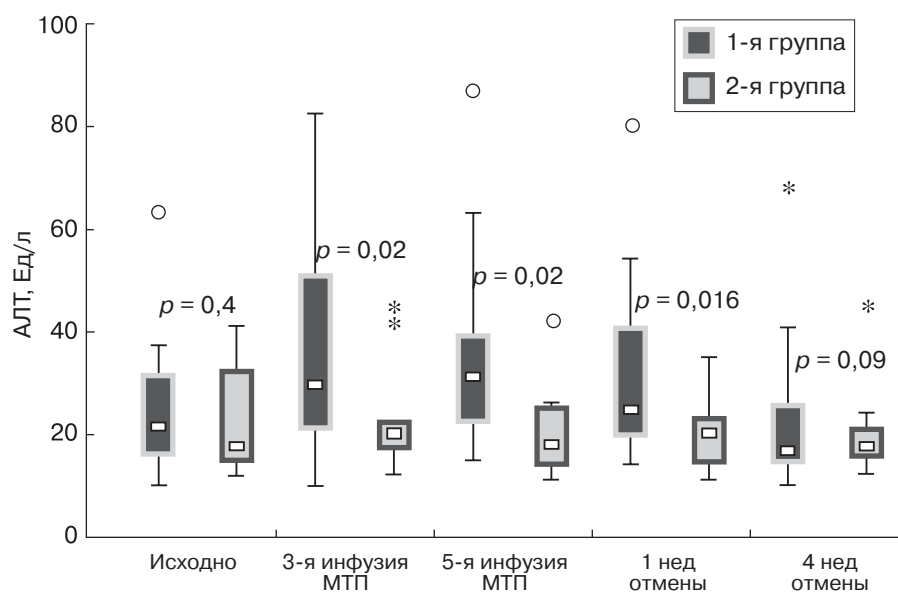


Рис. 4. Сравнение динамики АЛТ в обеих группах.

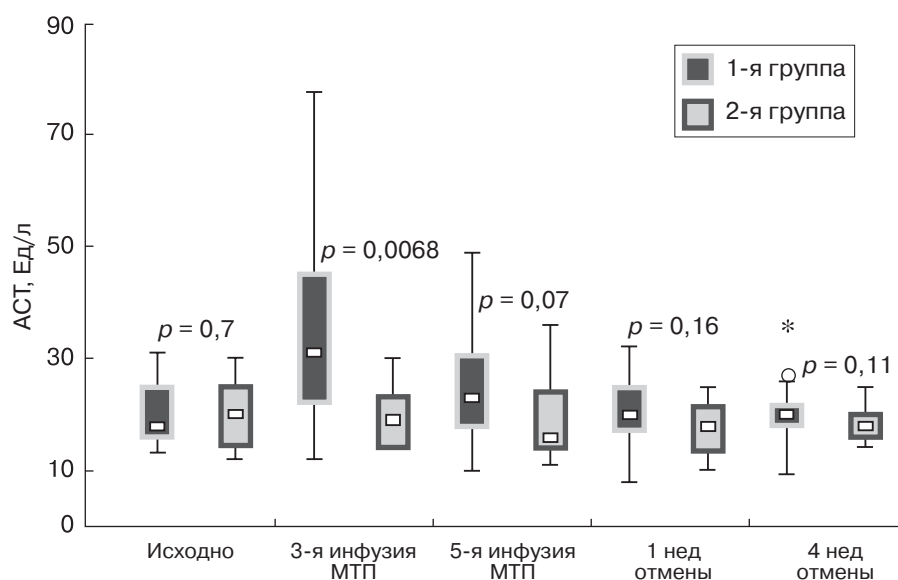


Рис. 5. Сравнение динамики АСТ в обеих группах.

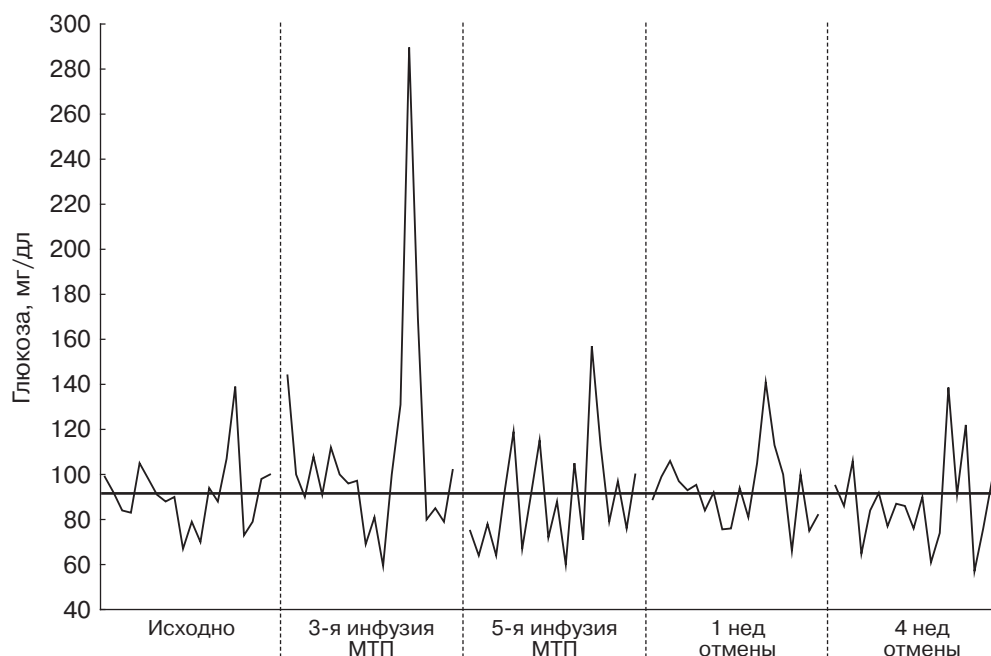


Рис. 6. Динамика уровня гликемии в 1-й группе на фоне терапии, через 1, 4 нед после отмены терапии.

выявлено повышение уровня АЛТ больше 3 норм (АЛТ 131 Ед/л), при следующем измерении уровень АЛТ снизился до 63 Ед/л. У остальных пациентов уровни АЛТ и АСТ не превышали 3 норм на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2).

Во 2-й группе уровни АЛТ и АСТ значимо не отличались на протяжении всего периода наблюдения и не превышали 3 норм (рис. 3).

Тем не менее при межгрупповом сравнении в 1-й группе был выявлен достоверно более высокий уровень АЛТ после 3-й и 5-й инфузий и через 1 нед после отмены терапии (рис. 4) и более высокий уровень АСТ после 3-й инфузии МТП (рис. 5).

При анализе уровня гликемии было зафиксировано повышение уровня гликемии в 1-й группе после 3-й инфузии МТП: 90,5 [81; 98] мг/дл против 98,6 [83; 110] мг/дл ($p = 0,01$), что потребовало кратковременной сахароснижающей терапии (рис. 6). Во 2-й группе было выявлено достоверное повышение гликемии после 5-й инфузии МТП: гликемия исходно 88,5 [83; 95,5] мг/дл против 98 [88,1; 105,5] мг/дл после 5-й инфузии ($p = 0,03$) (рис. 7). Однако межгрупповых различий по уровню гликемии на протяжении всего периода наблюдения не выявлено.

Жалобы, предъявляемые пациентами на фоне лечения или в ближайшее время после его окончания (у некоторых пациентов развивались несколько побочных эффектов), и изменения, выявленные при ЭКГ, представлены в табл. 3.

Три пациента из 1-й группы в течение первых 2 сут после окончания курса пульс-терапии предъявляли жалобы на боль в прекардиальной области, на ЭКГ была зафиксирована отрицательная динамика в заднебоковой стенке, верхушке и перегородочной области. Все пациенты были консультированы в отделении интенсивной терапии (ОИТ), данных, подтверждающих острый коронарный синдром, не получено. Тем не менее для более тщательного наблюдения 2 пациента были госпитализированы

Таблица 3. Другие побочные эффекты у пациентов обеих групп на фоне пульс-терапии МТП и после ее окончания

Побочные эффекты	1-я группа, $n = 20$ [n (%)]	2-я группа, $n = 16$ [n (%)]
Гиперемия лица	6 (30)	1 (6,25)
Икота	1 (5)	—
Тахикардия	5 (25)	2 (12,5)
Брадикардия	2 (10)	—
Отрицательная динамика на ЭКГ (депрессия сегмента ST)	3 (15)	—
Пастозность/отек голеней	1 (5)	2 (12,5)
Изжога	1 (5)	—
Тошнота	4 (20)	2 (12,5)
Бессонница	2 (10)	1 (6,25)
Сыпь	1 (5)	1 (6,25)
Кушингоидизация	2 (10)	1 (6,25)
Общее количество жалоб	28	10

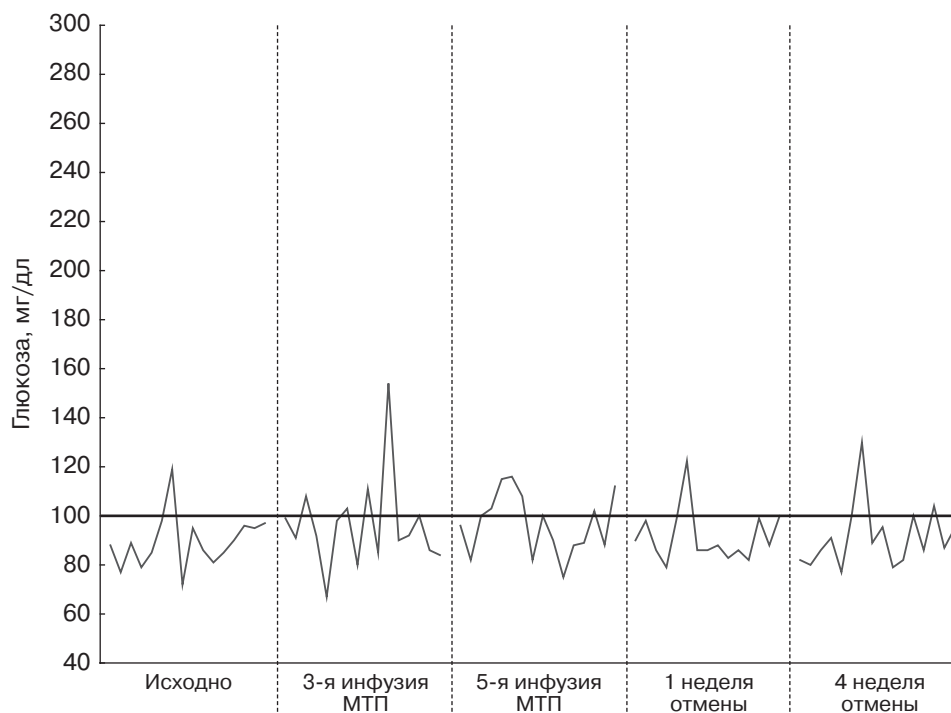


Рис. 7. Динамика уровня гликемии во 2-й группе на фоне терапии, через 1, 4 нед после отмены терапии.

в ОИТ. У одной из пациенток 1-й группы после 4-й инфузии МТП была зарегистрирована брадикардия (ЧСС 39 в минуту), в связи с чем пульс-терапия была прекращена. В последующем ЧСС нормализовалась.

Заключение

Несмотря на одинаковую суммарную дозу метилпреднизолона (5 г) в обеих группах, введенную за период проведения пульс-терапии, в 1-й группе пациенты предъявляли больше жалоб, отмечены повышение уровня АЛТ, АСТ, гликемии, отрицательная динамика на ЭКГ, повышение систолического АД, чего не было выявлено во 2-й группе. Кроме того, нами не зафиксировано стойкого повышения уровня ферментов печени, что свидетельствовало бы о поражении печени. Тем не менее ежедневную схему пульс-терапии следует применять только в условиях стационара под врачебным контролем, с частой оценкой биохимических параметров крови, тщательным отбором пациентов. Тогда как пульс-терапия в режиме 1 раз в неделю является более безопасной и может проводиться в амбулаторных условиях, что ускоряет старт терапии, позволяет охватить большее число пациентов, снизить затраты, связанные со стационарным лечением.

Список литературы

1. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой. Пособие для врачей, 2009.
2. 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.
3. Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97 (4): 1074–1075.
4. Hiromatsu Y. Steroid therapy for Graves' ophthalmopathy *Nippon Rinsho*. 2006; 64 (12): 2279–2285.
5. Kahaly G.J., Zang S., Ponto K.A. Intravenous glucocorticoids for graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (2): 320–332. Epub 2011 Jan 14.
6. Le Moli R., Baldeschi L., Saeed P. et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2007; 17 (4): 357–362.
7. Marino M., Morabito E., Brunetto M.R. et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004; 14 (5): 403–406.
8. Marcocci C., Watt T. et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 166: 247–253.