

УДК 616.72—002.77+[615.357+615.032.73]



Т. А. Пархоменко, Н. В. Супрун, О. В. Шевцова, Н. Б. Халіна

Локальна ін'єкційна глюкокортикоїдна терапія в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит

Автори пропонують методику локальної глюкокортикоїдної терапії в комплексному лікуванні ревматоїдного артриту.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, глюкокортикоїди, локальна терапія.

Застосування глюкокортикоїдної терапії в лікуванні ревматоїдного артриту (РА) є дискусійною проблемою ревматології. Глюкокортикоїди (ГК) традиційно належать до протизапальної терапії. Однак нові дані свідчать, що застосування цієї групи препаратів може спричинити модифікацію перебігу хвороби. Нещодавно оприлюднені результати дослідження пацієнтів з раннім артритом продемонстрували, що одноразове внутрішньом'язове або внутрішньосуглобове введення кортикоїдів здатне індукувати навіть ремісію [1]. Також суперечливими є дані про вплив внутрішньосуглобових ін'єкцій на тканини суглоба. Якщо потужний протизапальний ефект впливу ГК на синовіальну оболонку є незаперечним, то дію на суглобовий хрящ оцінюють неоднозначно. В експерименті доведено, що в разі частого застосування ГК у високих дозах виникають дегенеративні зміни суглобового хряща [2]. Водночас результати експериментальних досліджень, у яких введення ГК мало спорадичний характер, свідчать не тільки про те, що ушкоджувального впливу на хрящ немає, а й про їхні хондропротективні властивості [3].

Уперше системне та внутрішньосуглобове застосування глюкокортикоїдів виокремлене як рекомендація Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з лікування раннього артриту (EULAR, 2007), причому рівень наукової обґрунтованості розцінено як ІА, силу рекомендацій як А [4]. Наголошено на суперечливості опублікованих даних і браку офіційної доказової бази стратегії застосування глюкокортикоїдів у комплексі лікування раннього та визначеного ревматоїдного артриту.

Мета роботи — обґрунтувати оптимальну тактику застосування локальної ін'єкційної глюкокортикоїдної терапії в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріал і методи

Ми спостерігали 27 пацієнтів віком 29—70 років, середній вік ($54,0 \pm 11,0$) року, серед них були 21 жінка та 6 чоловіків. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987). Показанням для локальної терапії з використанням ГК була наявність стійкого синовіту суглобів, що супроводжувався больовим синдромом, накопиченням ексудату або гіпертермією й припуханням суглобів упродовж не менш як 3 місяців, попри проведену системну медикаментозну терапію хворобомодифікувальними протиревматичними препаратами (ХМПП) або пероральними ГК. До дослідження залучили тільки хворих, що мали високий ступінь активності процесу, встановлений за рівнем гострофазових показників, значенням ШОЕ (понад 25 мм/год), тривалістю ранкової скютості, наявністю ревматоїдного фактора та показника суглобового рахунку (СР) не менше за 10 (сумарна кількість припухлих і болючих суглобів). У 16 пацієнтів визначали 2-й ступінь, в 11 хворих — 3-й ступінь активності процесу. Також усі хворі мали ІІ чи ІІІ ступінь функціональної недостатності залучених суглобів. Дев'ятнадцять пацієнтів перебували на момент звернення на постійній дозі ХМПП протягом останніх 3 місяців. Із них 9 приймали метотрексат (МТ) у дозі 10—15 мг на тиждень, 8 осіб — сульфасалазин (СФ) у добовій дозі 1—2 г, двоє приймали амінохінолонові препарати (АХП). П'ять пацієнтів лікувалися пероральними глюкокортикоїдами в дозі 10—40 мг у перерахунку на преднізолон. Трьом хворим як препарат першого вибору відразу було призначено МТ у дозі 15 мг, який не усунув за 3 місяці синовіту і не нормалізував ШОЕ.

Пацієнтам, що перебували на лікуванні АХП, пероральними ГК і СФ, був призначений МТ у дозі 15 мг на тиждень додатково. У 3 пацієнтів дозу МТ 10 мг на тиждень не збільшували, оскільки

ки на попередньому етапі лікування її визначили з огляду на виниклу анемію середнього ступеня. У 2 пацієнтів, що перебували на ізолюваному лікуванні середньо-високими дозами пероральних ГК, діагностували кушінг-сіндром.

Усім хворим призначили локальну терапію у вигляді внутрішньосуглобових і/або перисуглобових ін'єкцій 40 мг (1 мл) метилпреднізолону ацетату («Депо-Медрол») 1 раз на місяць. Вибірала найбільш припухлий, болючий та гарячий суглоб на момент ін'єкції з наявністю синовіту, визначеного пальпаторно. Ін'єкції в той самий суглоб двічі поспіль не здійснювали. У міру того, як запалення згасало, кратність ін'єкцій зменшували до однієї в 2–3 місяці — не раніше, ніж через 4–7 місяців від початку локальної терапії, та якщо ШОЕ не перевищувала 20 мм/год.

Результати і обговорення

Спостереження проводили від 6 місяців до 5 років, у середньому ($2,3 \pm 0,7$) року. Вихідні показники становили: ШОЕ ($32,3 \pm 14,7$) мм/год, СР (18 ± 8) суглобів. Залежно від строку спостереження пацієнт одержував від 6 до 24 ін'єкцій метилпреднізолону ацетату, у середньому (16 ± 4) ін'єкції. Кратність введення ГК у суглоб у разі РА регламентує кілька основних документів [5]. Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматологів з лікування РА (ACR, 2002), щоб запобігти негативним ефектам, ін'єкцію в той самий суглоб не можна здійснювати частіше за 1 раз на 3 місяці. З іншого боку, відомо, що тривалість ефекту гідрокортизону ацетату становить 3–7 днів, триамцінолону ацетоніду («Кеналог 40») 1–2 тижні, комбінованого препарату солей бетаметазону («Дипроспан») і метилпреднізолону ацетату 3–4 тижні. У зв'язку з цим опубліковані лікувальні стандарти містять рекомендації про внутрішньосуглобове введення гідрокортизону 1 раз на 5–7 днів, інших препаратів 1 раз на 3–4 тижні [6, 7]. Після першої внутрішньосуглобової ін'єкції хворих запрошували на огляд через 1 місяць. Усі пацієнти відзначили поліпшення стану — зменшення болісних відчуттів як у пунктованому, так і в інших суглобах, збільшення обсягу функціональних можливостей суглобів. У 8 хворих відзначили повний позитивний ефект: не було випоту за результатами пальпації, припухлості й болісності під час дослідження пунктованого суглоба. Переважно це були хворі, що перебували до дослідження на базисній терапії амінохінолоновими препаратами, сульфасалазином і пероральними ГК. ШОЕ знизилася в середньому на ($12,9 \pm 4,3$)%, показник СР зменшився на ($3,4 \pm 2,1$)%. Хворим, що перебували на пероральній ГК терапії, запропонували знизити дозу залежно від початкової (на 50% — тим, хто

приймав 10 мг преднізолону, та на 25% — хворим, що приймали до 40 мг препарату). У хворих з повним позитивним ефектом щодо пунктованого суглоба за тією же методикою обирали інший, найбільш припухлий та гарячий або з пальпованим випотом, суглоб і здійснювали ін'єкцію метилпреднізолону ацетату. У деяких хворих ефект був частковим: випіт у суглобі зберігався, однак припухлість, гіпертермія, болісність та обмеження функції значно зменшувалися. У цьому разі, якщо пунктований раніше суглоб оцінювали як найбільш запалений, виконували перисуглобову ін'єкцію над цим же суглобом. Якщо ж запальні явища переважали в іншому суглобі, ін'єкцію виконували в найбільш припухлий, болючий та гарячий суглоб. Під час другого візиту через 1 місяць усім хворим, які приймали комбіновану базисну терапію АХП + МТ чи СФ + МТ, скасовували СФ та АХП. У жодного хворого, що перебував у режимі зниження пероральної дози ГК, стан не погіршився. Тому дозу пероральних ГК знижували далі за тими ж принципами, що й під час першого візиту пацієнта. Хворим, які спочатку приймали 10 мг преднізолону, знижували дозу ще на 50% і пропонували приймати 2,5 мг препарату на добу протягом наступного місяця. Тим, хто спочатку приймав 40 мг, знижували дозу на 25%, що дорівнювало 22,5 мг преднізолону на добу. Показники ШОЕ та СР знижувалися ще в середньому на ($15,6 \pm 3,2$) та ($2,7 \pm 1,4$)% відповідно. Хворих оглядали щомісяця, тим, що перебували на пероральній ГК терапії, далі знижували дозу таблеток ГК індивідуально. У жодного з хворих, яким скасували раніше призначені ХМПП, стан не погіршився.

Уже через 4 місяці відзначили, що троє хворих не потребують локальної ГК терапії, оскільки вони не мали припухлих або гарячих суглобів, показники ШОЕ в них не перевищували 20 мм/год. В інших пацієнтів кратність ін'єкцій також знижувалася до 1 у 2–3 місяці через 4–7 місяців від початку терапії. У середньому за ($5,6 \pm 0,6$) місяця від початку терапії вдалося досягти ремісії у 21 пацієнта (77,78%) та зниження ступеня активності (I замість III) у 6 пацієнтів (22,22%).

Деякі автори виконують водночас ін'єкції у велику кількість суглобів (до 9) [8]. Ми вважаємо, що така методика призводить або до розпорошення препарату й недостатності протизапального ефекту в кожному суглобі в разі розведення однієї ампули на всі суглоби, або до невиправданно високої сумарної дози в разі введення рекомендованої кількості препарату залежно від розміру суглоба. Ми виконували ін'єкцію тільки в один суглоб або перисуглобово стосовно дрібних суглобів, для того щоб створити одне депо препарату й досягти найвищого протизапального ефекту в най-

більш запаленому суглобі. Вважаємо такий підхід тим більш виправданим, що виразний синовіт окремо взятого суглоба підтримує імунологічну (циркулюючий ревматоїдний фактор) та запальну (гострофазові показники) системну реакцію, що своєю чергою підтримує запальну відповідь в усіх суглобах і/або внутрішніх органах.

Внутрішньосуглобово введені ГК справляють також системний ефект. Усі хворі відзначили зменшення болючості, припухлості, розширення функції не пунктованих суглобів. Також скоротився час ранкової скруті в середньому на $(2,3 \pm 0,7)$ год. Варто зазначити, що з поліпшенням стану, що збереглося, троє з п'яти хворих повністю припинили приймати пероральні ГК, двоє лишилися на мінімальній підтримувальній дозі преднізолону 5 мг на добу. У двох хворих через 12 і 16 місяців спостереження зник кушінгоїдний синдром. Це свідчить про те, що застосована методика «1 ампула — 1 суглоб — 1 місяць» у разі збереження позитивного системного ефекту не зумовлює побічних системних ефектів. Крім того, в усіх хворих, що мали анемію у зв'язку з прийманням МТ, вдалося досягти поліпшення показників червоної крові, що дало змогу всім хворим застосовувати більш ефективну дозу МТ — 15 мг без супровідної анемії. Усі хворі з анемією додатково приймали препарати заліза та фолієвої кислоти. Також в усіх хворих знизився ступінь функціональної недостатності суглобів (ФНС), зокрема в 14 пацієнтів — із третього до першого.

Висновки

1. Запропонована методика локальної терапії в комплексі лікування РА у хворих із високим ступенем активності процесу дала змогу досягти ремісії в 21 пацієнта (77,78%) і I ступеня активності в 6 пацієнтів (22,22%) у строк від 4 до 7 місяців, у середньому за $(5,6 \pm 0,6)$ місяця, від початку терапії.

2 В усіх хворих зростає функціональна здатність суглобів. У двох хворих знизилася ФНС на один ступінь (з ФНС III до ФНС II), у 25 пацієнтів — на два ступені (з ФНС II (III) до ФНС 0 (I) відповідно).

3. На тлі локальної терапії ГК усіх хворих вдалося перевести на рекомендовану (ACR, 2002) базисну терапію РА в разі високого ступеня активності (MT). В усіх хворих після зміни ХМПП стан лишився стабільним, поліпшення тривало.

4. Запропонована кратність і дозування локального введення ГК у разі збереження й наростання протизапального ефекту допомогли частині хворих цілком відмовитися від перорального застосування преднізолону, частині — знизити дозу до мінімальної — 5 мг на добу. Системні побічні ефекти ГК у вигляді кушінгоїдного синдрому зникли в 2 пацієнтів — у строк 12 і 16 місяців після початку терапії за запропонованою методикою.

5. Локальна терапія ГК дає змогу досягти й утримувати ефективну дозу ХМПП у хворих, схильних до швидкого розвитку анемії і/або лейкопенії.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2007

Цитована література

1. *Prognostic factors in large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol* / M. A. Quinn [et al.] // *Arthritis Reum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 3039—3045.
2. *The effects of intra-articular methylprednisolone and exercise on the mechanical properties of articular cartilage in the horse* / R. C. Murray [et al.] // *Osteoarthr. Cartil.* — 1998. — Vol. 6, N 2. — P. 106—114.
3. *Stimulation of proteoglycan synthesis by triamcinolone acetonide and insulin-like growth factor 1 in normal and arthritic murine articular cartilage* / P. J. Verchure, P. M. van der Kraan, E. L. Vitters, W. B. van den Berg // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, N 5. — P. 920—925.
4. *Рекомендація Європейської Антиревматическої Лиги (EULAR) по лечению при раннем артрите: отчет специальной комиссии постоянного комитета по международным клиническим исследованиям, включая терапевтические (ESCISIT)* / В. Combe [et al.] // *Український ревматологічний журнал.* — 2007. — № 3 (29). — С. 15—31.
5. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update* / American College of Rheumatology // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 328—346.
6. *Доказова внутрішня медицина. Таємниці, стандарти діагностики та лікування* : навч. посіб. / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк. — Вінниця, 2006. — 704 с.
7. *Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування* / В. З. Нетяженко ; Асоціація лікарів-інтерністів України. — Вид. 3-тє, доповн. — К., 2006. — Ч. 1 : Кардіологія. Ревматологія. — 455 с.
8. *Локальная терапия кеналогом больных ревматоидным артритом* / Ю. А. Олюнин, Г. Г. Жамбалтарова // *Научно-практическая ревматология.* — 2001. — № 5. — С. 29—34.

Т. А. Пархоменко, Н. В. Супрун, О. В. Шевцова, Н. Б. Халина

**Локальная инъекционная глюкокортикоидная терапия
в комплексном лечении больных ревматоидным артритом**

Предложена методика локальной глюкокортикоидной терапии в комплексном лечении ревматоидного артрита. Продемонстрирована эффективность методики для достижения ремиссии и дальнейшего ее поддержания у больных с высокой активностью процесса.

T. A. Parkhomenko, N. V. Suprun, O. V. Shevtsova, N. B. Chalina

**Local injection glucocorticoid therapy in the combined treatment
of patients with Rheumatoid Arthritis**

The article present the method of local injection glucocorticoid therapy in the combined treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. It has been demonstrated that this method is efficacious for the remission achievement and its further maintenance in patients with high activity of the process.