

**Виноградская Ольга Игоревна**

**ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ:  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ  
ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2014 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова.

**Научные руководители:**

**Фадеев Валентин Викторович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Липатов Дмитрий Валентинович**

доктор медицинских наук, заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ

**Официальные оппоненты:**

**Бирюкова Елена Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Пантелеева Ольга Геннадьевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «    » 2014 года в    часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «    »    2014 г.

**Ученый секретарь  
Диссертационного совета**  
доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – орбитопатия Грейвса – является прогрессирующим заболеванием мягких тканей орбиты, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки, развивающееся при болезни Грейвса (БГ) (Бровкина А. Ф., 2004). В большинстве случаев для эндокринной офтальмопатии характерно легкое течение и самопроизвольная ремиссия, однако, в 2-3% случаев развивается стойкое снижение зрения. Как правило, болезнь поражает лиц трудоспособного возраста (35-60 лет), значительно ухудшая качество жизни, что имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Учитывая аутоиммунный генез ЭОП, при активной стадии заболевания применяют иммуносупрессивную терапию. Согласно рекомендациям Европейской Группы по изучению орбитопатии Грейвса, методом выбора при активной ЭОП средней тяжести или тяжелого течения является пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), которая оказывается эффективной в 70-88% случаев (Bartalena L. et al., 2008). Препаратом выбора является 6-метилпреднизолон, обладающий минимальной минералкортикоидной и мощной противовоспалительной активностью, и, в отличие от других ГК, сбалансированными геномными и негеномными эффектами. ГК оказываются эффективны в случае изменения мягких тканей глазницы, недавно развившихся изменений экстраокулярных мышц (ЭОМ) и оптической нейропатии, и в меньшей степени влияют на экзофтальм и диплопию (Krassas G. et al., 2005).

В странах Европы чаще всего под пульс-терапией подразумевается введение метилпреднизолона 1 раз в неделю в течение 4-6 недель (Marcocci C. et al., 2012). В России и странах СНГ более распространенной является пульс-терапия с введением ГК ежедневно в течение 3-5 дней. Однако, до сих пор, единой схемы пульс-терапии нет, также нет единых критериев оценки эффективности пульс-терапии, поэтому нельзя сказать, какой из режимов является наиболее эффективным. Одни авторы оценивают эффективность терапии, ориентируясь только на жалобы пациентов (Sánchez-Ortiga R. et al., 2009). Другие - считают проводимую терапию эффективной в случае уменьшения экзофтальма или ширины глазной щели минимум на 2-3 мм, улучшения подвижности глазных яблок минимум на  $8^{\circ}$ , снижения активности по шкале CAS минимум на 2-3 балла, при этом в оценку эффективности также входит и улучшение качества жизни (Marcocci C. et al., 2001; Mourits M. et al., 1997).

При использовании иммуносупрессивной терапии большой проблемой остаются побочные эффекты глюкокортикоидов, такие как ятрогенный синдром Кушинга, прибавка массы тела, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, обострение или развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, депрессия, гепатит. Пульс-

терапия метилпреднизолоном обладает меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов по сравнению с терапией преднизолоном. Kahaly G. с соавторами указывает на 6,5% вероятность развития осложнений в случае пульс-терапии ГК и на 0,6% вероятность летального исхода (Zang S. et al., 2011). Несмотря на то, что, как правило, развивающиеся побочные эффекты не представляют угрозы для жизни человека и являются обратимыми, в литературе описано 12 случаев поражения печени на фоне пульс-терапии ГК, проводившейся по поводу ЭОП, 5 из которых закончились летальной печеночной недостаточностью. Кроме того, имеются сообщения о развитии острых сердечно-сосудистых заболеваний на фоне пульс-терапии ГК (Owecki M. et al., 2006). Однако точное число осложнений остается неизвестным, особенно в случаях бессимптомного нефатального поражения, поскольку после окончания пульс-терапии обследованию подвергается незначительное число пациентов.

### **Цель и задачи исследования**

Целью работы является сравнительный анализ различных схем пульс-терапии метилпреднизолоном с позиции их эффективности и безопасности у пациентов с активной формой эндокринной офтальмопатии средней тяжести. Для реализации указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Провести проспективную (на протяжении 1 года) оценку динамики показателей активности и тяжести эндокринной офтальмопатии в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно в течение 5 дней (кумулятивная доза 5 гр.), и в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю на протяжении 5 недель (кумулятивная доза 5 гр.).
2. Сравнить показатели эффективности двух режимов пульс-терапии.
3. Оценить риск развития и тяжесть побочных эффектов двух режимов пульс-терапии.
4. Оценить стоимость двух режимов пульс-терапии, включая период госпитализации и последующего наблюдения в течение 1 года.
5. Предложить оптимальную схему пульс-терапии метилпреднизолоном при активной эндокринной офтальмопатии средней тяжести.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведено сравнение двух режимов пульс-терапии метилпреднизолоном с одинаковой кумулятивной дозой у пациентов с эндокринной офтальмопатией.
2. Проведена оценка эффективности двух режимов пульс-терапии как в раннем периоде после окончания лечения, так и в отдаленном.

3. Проведена оценка безопасности лечения ЭОП не только в период проведения пульс-терапии, но и после ее окончания.
4. Проведен фармакоэкономический анализ двух режимов пульс-терапии метилпреднизолоном.

### **Практическая значимость**

1. Продемонстрирована одинаковая эффективность обоих режимов пульс-терапии метилпреднизолоном.
2. Показано, что еженедельное введение метилпреднизолона является более безопасной схемой терапии, чем ежедневное введение препарата.
3. Экономически более целесообразной является пульс-терапия метилпреднизолоном в еженедельном режиме в условиях амбулаторно-поликлинического звена.
4. На основании результатов проведенной работы было предложено уменьшить частоту использования в клинической практике ежедневной схемы пульс-терапии при ЭОП в пользу еженедельной.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное, так и еженедельное введение метилпреднизолона в равной степени уменьшает выраженность воспалительных изменений мягких тканей орбит, выраженность экзофтальма.
2. Как ежедневное введение метилпреднизолона, так и его еженедельное введение сопровождается снижением степени диплопии.
3. Лечение активной офтальмопатии средней тяжести ежедневным введением метилпреднизолона сопровождается большим числом рецидивов.
4. Пульс-терапия метилпреднизолоном в ежедневном режиме сопровождается большим числом побочных эффектов, в том числе тяжелыми.
5. Пульс-терапия в еженедельном режиме, проводимая в амбулаторно-поликлиническом звене, дешевле пульс-терапии ежедневного режима, проводимой в стационаре.
6. При активной ЭОП средней тяжести в качестве стартовой терапии показано еженедельное введение метилпреднизолона.

### **Апробация работы**

Апробация работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники эндокринологии ПМГМУ им. И. М. Сеченова 05.12.2013. Материалы диссертации

были представлены на научно-практических конференциях: международном симпозиуме по проблемам орбитопатии Грейвса (International symposium on Graves' orbitopathy, Амстердам, Нидерланды ) в 2009 году, на конференции «Advances in ophthalmology» (Москва) в том же 2009 году, где была награждена за лучший постерный доклад и высокий уровень научных исследований; на V Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии-2010» в рамках IX съезда офтальмологов России (Москва) в 2010 году, 35-ом съезде Европейской Тиреоидологической Ассоциации (35<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Thyroid Association, Краков, Польша) в 2011 году, на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва) в 2012 году.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в работу клиники эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 96 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 70 источников (7 отечественных и 62 зарубежных). Работа иллюстрирована 16 таблицами и 32 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 36 пациентов с болезнью Грейвса (в том числе и в анамнезе) и активной фазой эндокринной офтальмопатии средней тяжести (27 женщин и 9 мужчин). Возраст пациентов составил 28-72 года. Критериями исключения явились декомпенсированный сахарный диабет; вирусный гепатит В и/или С; неконтролируемая артериальная гипертензия; психические расстройства; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; предшествующее лечение эндокринной офтальмопатии глюкокортикоидами, лучевой терапией или хирургическое лечение ЭОП.

Выполненная работа явилась проспективным рандомизированным исследованием сравнения эффективности и безопасности двух различных режимов пульс-терапии метилпреднизололом у пациентов с активной фазой эндокринной офтальмопатии средней тяжести. В первую группу вошло 20 человек, во вторую – 16 человек. Пациенты 1-й группы получали метилпреднизолона ацетат (МП) в дозе 1000 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней. Пациенты 2-й группы получали метилпреднизолона ацетат в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 5 недель. Суммарная доза метилпреднизолона в каждой группе составила 5000 мг. В период между инъекциями другие препараты из группы глюкокортикоидов не назначались.

Оценка степени активности ЭОП проводилась по шкале клинической активности - Clinical Activity Score (CAS) (Mourits M. P., 1989). Эндокринная офтальмопатия считалась активной при наличии 3-х и более баллов, каждая орбита оценивалась отдельно. Максимально возможное количество баллов по шкале CAS – 7. Оценка тяжести офтальмопатии проводилась по классификации, предложенной EUGOGO (Bartalena L. et al., 2008): оценивалась степень выраженности экзофтальма, диплопии, признаки оптической нейропатии. Каждой степени диплопии присваивалось определенное количество баллов от 0 до 4-х: 0 баллов - диплопии нет; 1 балл – интермиттирующая (преходящая) диплопия; 2 балла – непостоянная (перемежающаяся) диплопия; 3 балла – постоянная диплопия, корригируемая призматическими очками; 4 балла – постоянная, не поддающаяся коррекции.

Эффективность лечения оценивалась путем сравнения показателей по шкале CAS, степени экзофтальма, выраженности диплопии с исходными данными внутри групп и между группами через 1, 4, 12, 24 и 52 недели после окончания терапии. Клинически значимым эффектом считалось уменьшение экзофтальма на 2 мм и более, снижение активности по шкале CAS на 2 и более балла, снижение степени диплопии минимум на 1 балл.

Офтальмологическое обследование выполнялось сотрудниками отделения «Диабетической ретинопатии и офтальмохирургии» ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (заведующий – д.м.н. Липатов Д.В.). Обследование включало в себя сбор офтальмологического анамнеза, определение остроты зрения, внутриглазного давления, объема движений глаз и степени диплопии, проведение экзофтальмометрии, компьютерной периметрии, биомикроскопии (оценку состояния переднего отрезка глаза), офтальмоскопии (осмотр глазного дна). Острота зрения оценивалась по электронной версии таблиц Сивцева-Головина. Внутриглазное давление определялось на бесконтактном пневмотонометре «СТ-80» фирмы «Topcon» (Япония). Экзофтальмометрия выполнялась одним и тем же офтальмологом с помощью экзофтальмометра Гертеля (оценивалась степень экзофтальма и база в мм). Компьютерная периметрия проводилась на периметре «Humphry» (Carl Zeiss, Германия). Обследование

переднего отрезка глаза (биомикроскопия) проводилась на щелевой лампе «Shin-Nippon» (Торсон, Япония), исследование глазного дна на том же аппарате с использованием линзы силой 90 дптр фирмы «Ocular» США.

Для оценки безопасности терапии выполняли электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, проводился контроль артериального давления (АД), массы тела, оценивали наличие симптомов кушингоидизации, проводили оценку уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ), креатинина, глюкозы крови. Безопасность оценивали после 3-й, 5-й инфузии метилпреднизолона, через 1, 4, 12, 24 и 52 недели после окончания терапии. Исследование указанных биохимических параметров крови проводилось на автоматическом анализаторе А2800 («Bayer», Германия). Для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 и свободного Т3 использовался иммуноферментный метод («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США)

**Статистический анализ** проводился с помощью статистического пакета программы Statistica (StatSoftInc., США, версия 10.0). Для описания данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений, медианы, крайних квартилей [25; 75] и диапазона min-max. Для оценки значимости различий данных применялся метод Манна-Уитни (для сравнения двух независимых групп), тест Вилкоксона (для сравнения двух зависимых групп). Сравнение частот бинарного признака в двух связанных группах наблюдений проводилось с помощью критерия МакНемара, тогда как для двух несвязанных групп применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Было обследовано 326 пациентов с болезнью Грейвса, у 42 из них была диагностирована активная эндокринная офтальмопатия средней степени тяжести или тяжелого течения. В исследование было включено 36 пациентов. 29 пациентов, включенных в исследование, имели болезнь Грейвса, длительность которой варьировала от двух месяцев до 10,5 лет. Пациенты получали ту или иную схему тиреостатической терапии. У 7 пациентов до включения в исследование была проведена тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса, в связи с чем они получали терапию левотироксином натрия. После подписания информированного согласия, физикального обследования, оценки лабораторных показателей, включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошло 20 человек, во вторую - 16 человек.



Пациенты обеих групп не различались по возрасту и полу (таблица 1). В первую группу входило 35% курящих (7 пациентов), во вторую – 50% курящих (8 пациентов) ( $p = 0,28$ ). В обе группы были включены пациенты с артериальной гипертензией: в 1 группе – 7 пациентов (30%), во второй группе – 4 пациента (18,75%) ( $p=0,39$ ). Также в каждую группу было включено по 1 пациенту с сахарным диабетом ( $p= 0,69$ ) с удовлетворительным гликемическим контролем. По длительности офтальмопатии и уровню ТТГ группы между собой также не различались. На протяжении всего периода наблюдения на фоне получения той или иной схемы тиреостатической терапии, или на фоне приема левотироксина натрия в случае гипотиреоза, группы между собой по уровню ТТГ достоверно не различались ( $p>0,05$ )

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
Женщины/мужчины	13/7	14/2	0,12
Возраст, лет	50 [41,5; 55,5]	50 [41,5; 57]	0,8
Курящие	n=7	n=8	0,28
Длительность ЭОП, мес.	9 [5; 18]	6,5 [3,5; 17]	0,5
ТТГ, мМЕ/л	0,26 [0,019; 1,9]	0,72 [0,2; 2,33]	0,4

#### **Динамика показателей активности и тяжести офтальмопатии в обеих группах пациентов**

Исходно по остроте зрения, выраженности экзофтальма, количеству баллов по шкале CAS пациенты двух групп между собой не различались (таблица 2). Однако в первой группе внутриглазное давление составило 22 [19; 25] мм рт.ст., что было существенно выше, чем во второй - 17 [15; 22] мм рт.ст. Так же исходно в первой группе степень диплопии была статистически значимо выше и составила 3 [3; 4] балла, во второй группе - 2,5 [2; 3] балла. Тем не менее, при сравнении двух групп по числу пациентов с диплопией статистически значимой разницы получено не было ( $p=0,6$ ).

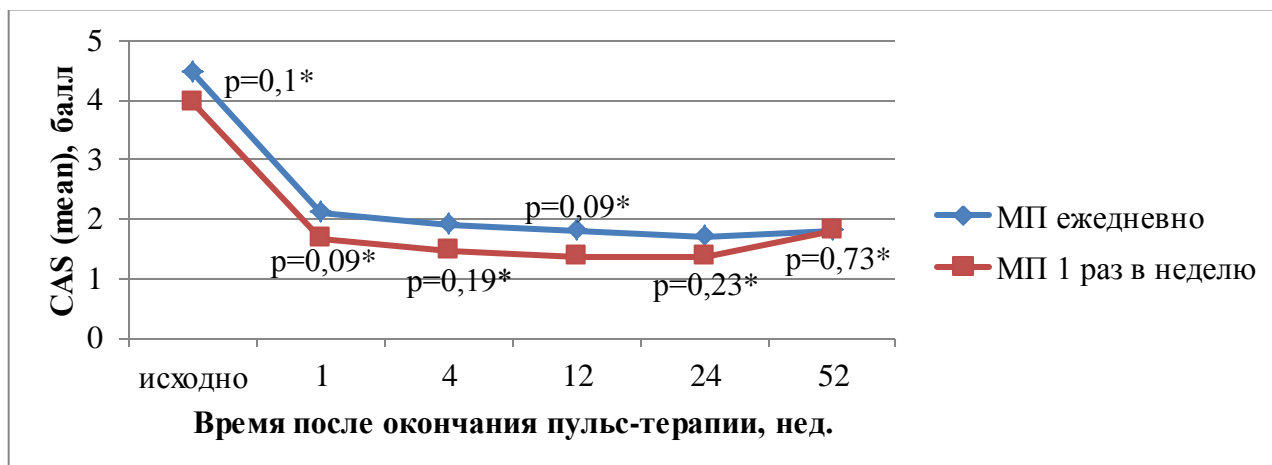
**Таблица 2. Показатели активности и тяжести эндокринной офтальмопатии на момент включения в исследование**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
CAS, баллы	4 [3; 5]	4 [4; 4]	0,1
Экзофтальм, мм	22 [20; 25]	20,5 [20; 23]	0,07
Диплопия, баллы	3 [3; 4]	2,5 [2; 3]	<b>0,02</b>
Диплопия, n	18	14	0,6
ВГД, мм рт.ст.	22 [19; 25]	17 [15; 22]	<b>0,005</b>
Острота зрения	0,65 [0,2; 1]	0,7 [0,4; 1]	0,4

Исходно в группе пациентов, получивших пульс-терапию МП в ежедневном режиме, экзофтальм был выявлен в 34 случаях (глаз), диплопия была выявлена у 18 пациентов (90% пациентов). Во 2-й группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю, экзофтальм был выявлен в 27 случаях (глаз), диплопия разной степени выраженности была выявлена у 14 пациентов (87,5 % пациентов).

Через 1 неделю после окончания терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение активности офтальмопатии по шкале CAS (уменьшение периорбитального отека, хемоза, ретробульбарной боли, инъекции конъюнктивы, покраснения и отека век) с 4 баллов (3-7) (медиана; мин-макс) до 2 баллов (0-5), ( $p < 0,05$ ). В последующем продолжалось снижение активности ЭОП и к 52 неделе после окончания терапии количество баллов по шкале CAS составило 2 балла (0-4). На протяжении всего периода наблюдения в обеих группах сохранялись достоверно значимые различия при сравнении показателей шкалы CAS на каждом визите с исходным значением (рисунок 1). При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий выявлено не было. Также между группами не было выявлено достоверно значимых отличий ( $p > 0,05$ ) при оценке клинически значимого снижения активности ЭОП по шкале CAS (снижение по шкале CAS на 2 балла и более).

**Рисунок 1. Динамика снижения активности ЭОП по шкале CAS в обеих группах**

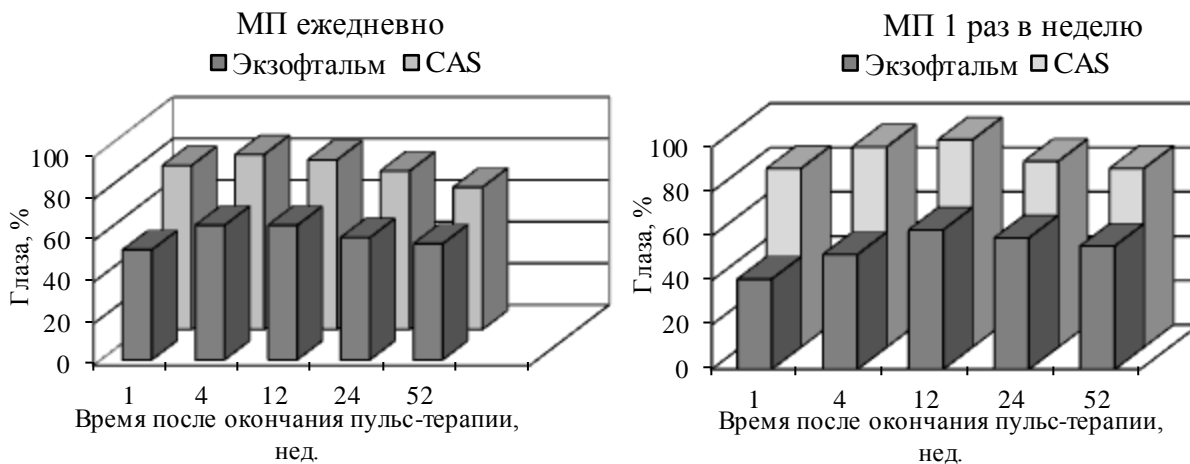


\* для межгруппового сравнения

В обеих группах параллельно снижению активности офтальмопатии происходило уменьшение выраженности экзофтальма. В первой группе через 1 неделю после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности экзофтальма с 22 мм (18-28) до 20,5 мм (17-28). К 52 неделе экзофтальм составил 19 мм (15-25), что также достоверно различалось при сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Во второй группе через 1 неделю после окончания терапии также отмечалось достоверное снижение выраженности экзофтальма с

20,5 мм (18-27) до 20 мм (16-25). К 52 неделе уровень экзофтальма составил 18 мм (14-22), что также достоверно различалось при сравнении с исходными данными. У большинства пациентов, получивших пульс-терапию МП в ежедневном режиме, клинически значимое уменьшение экзофтальма (уменьшение степени экзофтальма на 2 мм и более) произошло на 4 и 12 неделе после окончания терапии. Тогда как у большинства пациентов, получивших пульс-терапию в еженедельном режиме, клинически значимое уменьшение экзофтальма было достигнуто на 12 и 24 неделе после окончания пульс-терапии (рисунок 2). При сравнительном анализе двух групп статистически значимого отличия по выраженности экзофтальма за весь период наблюдения получено не было. Также при межгрупповом сравнении не было выявлено достоверно значимых отличий по клинически значимому уменьшению экзофтальма ( $p > 0,05$ ).

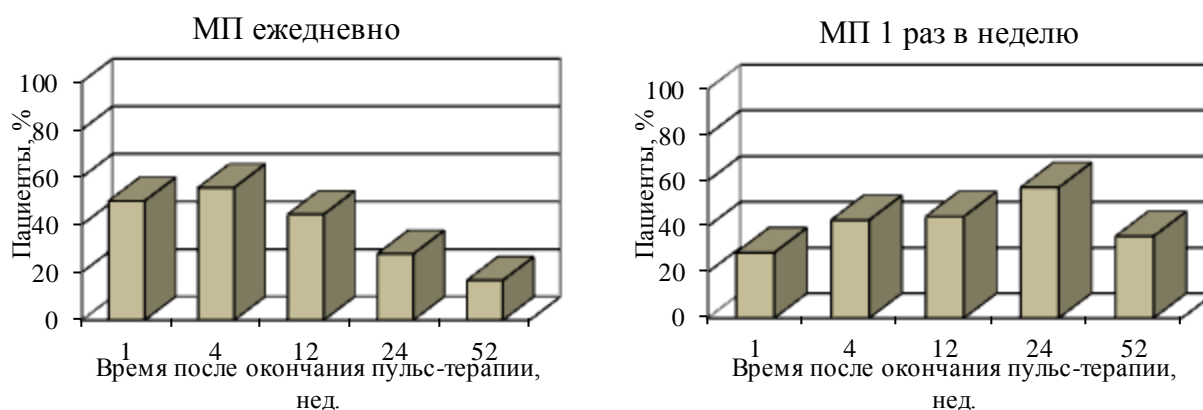
**Рисунок 2. Клинически значимое снижение активности офтальмопатии и выраженности экзофтальма в обеих группах**



В первой группе 18 (90%) пациентов предъявляли жалобы на диплопию. Через 1 неделю после окончания терапии отмечалось достоверное снижение выраженности диплопии с  $3,2 \pm 0,8$  баллов до  $2,7 \pm 0,8$  баллов ( $p < 0,05$ ), которое прослеживалось до 12 недели после отмены терапии. Начиная с 24 недели после отмены терапии, степень диплопии усилилась, и достоверных отличий по выраженности диплопии с исходными значениями выявлено не было. В первой группе пациентов у большинства пациентов клинический эффект был достигнут на 1 и 4 неделе после окончания пульс-терапии МП. Однако, к концу наблюдения достигнутый эффект сохранился лишь у 30% пациентов. Исходно во второй группе 14 (87,5%) пациентов предъявляли жалобы на диплопию. Статистически значимое снижение степени диплопии было зарегистрировано с 4 недели после отмены терапии и сохранялось в течение последующих 20 недель, при этом у большинства пациентов клинический эффект был достигнут на 12 и 24 неделе после окончания пульс-терапии метилпреднизолоном. В последующем, к 52 неделе после окончания терапии степень диплопии несколько усилилась, и

достоверной разницы с исходными значениями выявлено не было (рисунок 3). При этом к концу наблюдения достигнутый эффект сохранился у 50% пациентов. При межгрупповом сравнении в первой группе степень диплопии была достоверно выше, чем во второй группе на протяжении всего периода наблюдения, начиная с исходных значений. Однако при сравнении числа пациентов с положительной динамикой по диплопии (снижении на 1 балл и более) статистически значимой разницы между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

**Рисунок 3. Клинически значимое снижение диплопии в обеих группах**



Таким образом, в группе ежедневного введения МП у большинства пациентов клинически значимое снижение активности ЭОП и степени экзофтальма было достигнуто на 4 и 12 неделе после отмены терапии, а диплопии на 1 и 4 неделе. В группе введения МП 1 раз в неделю у большинства пациентов выраженное снижение активности ЭОП, также как и в первой группе, произошло на 4 и 12 неделе после отмены терапии, а клинически значимое снижение степени экзофтальма и диплопии было достигнуто на 12 и 24 неделе после отмены терапии.

### **Сравнение безопасности двух режимов пульс-терапии метилпреднизолоном**

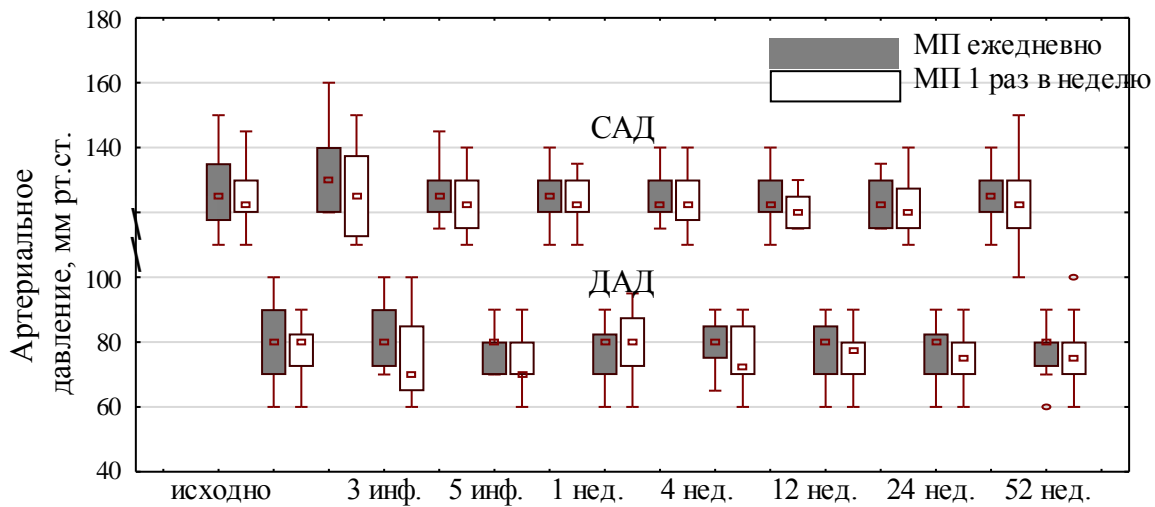
Исходно пациенты обеих групп не отличались между собой по уровню АЛТ, АСТ, ЩФ и  $\gamma$ -ГТ, креатинина, глюкозы крови натощак. Также пациенты обеих групп достоверно не различались по массе тела, уровню систолического артериального давления (САД), уровню диастолического артериального давления (ДАД) (таблица 3).

**Таблица 3. Показатели биохимических параметров сыворотки крови пациентов, массы тела и АД на момент включения в исследование**

Показатель	1 группа (МП 1 раз в день) n=20	2 группа (МП 1 раз в неделю) n=16	p
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
γ-ГТ, Ед/л	26,5 [17; 38]	23 [13; 34,5]	0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,4]	4,9 [4,6; 5,3]	0,66
Креатинин, мг/дл	0,9 [0,8; 1]	1,0 [0,75; 1,045]	0,6
Масса тела, кг	75 [68,7; 88]	69,25 [59,5; 89,5]	0,79
САД, мм рт.ст.	125 [117,5; 135]	122,5 [120; 130]	0,6
ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [72,5; 82,5]	0,87
Пациенты с АГ, n	7	4	0,39
Пациенты с СД 2 типа, n	1	1	0,69

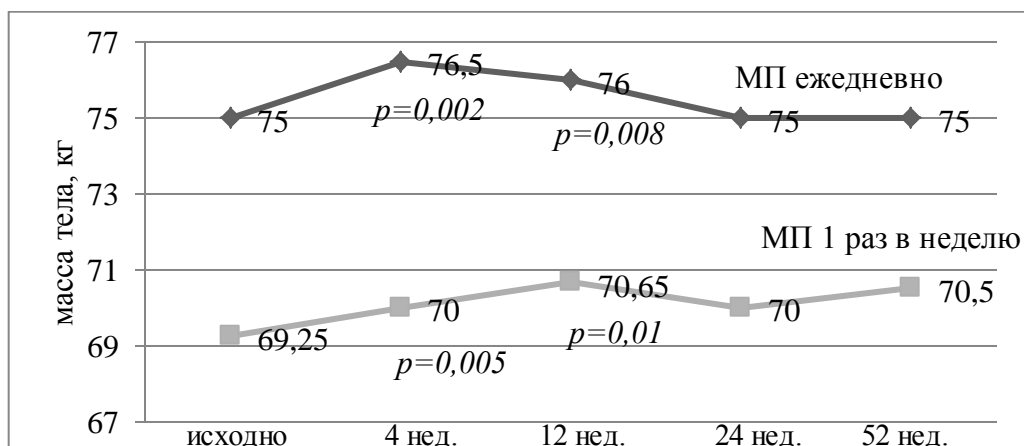
Одиннадцать пациентов (семь из первой группы и четыре пациента из второй группы) имели артериальную гипертензию (АГ), все они получали постоянную антигипертензивную терапию. При оценке динамики АД в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, было выявлено статистически значимое повышение АД после 3-й инфузии метилпреднизолона, в связи с чем, потребовалась коррекция антигипертензивной терапии у 3 пациентов. В последующем значимого повышения САД выявлено не было. Диастолическое артериальное давление (ДАД) в этой же группе пациентов ни вовремя проведения терапии, ни после ее окончания достоверно не отличалось по сравнению с исходными значениями (рисунок 4). В группе пациентов, получивших терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю, не выявлено достоверного повышения ни систолического, ни диастолического АД по сравнению с исходными значениями (рисунок 4). При сравнении систолического и диастолического АД между двумя группами на протяжении всего периода наблюдения статистически значимой разницы получено не было ( $p > 0,05$ ). При сравнении двух групп на протяжении всего периода наблюдения по числу пациентов, отвечающих критериям артериальной гипертензии, т.е. САД  $\geq$  140 мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq$  90 мм рт.ст., было установлено, что ни одна из схем пульс-терапии не увеличивает риск развития АГ.

Рисунок 4. Динамика АД в обеих группах



За период наблюдения в обеих группах пациентов отмечено значимое повышение массы тела, зарегистрированное с 4 недели после отмены терапии и сохраняющееся таковым по 12 неделе. С 24 недели после отмены терапии масса тела вернулась к исходным значениям. Максимальная прибавка массы тела в первой группе пациентов к 4 неделе после отмены терапии составила 9 кг, к 12 неделе после отмены терапии - 14 кг, зарегистрированная у одной и той же пациентки. Максимальная прибавка массы тела во второй группе составила 10 кг и 11 кг к 4 и 12 неделям после отмены терапии, соответственно. Тем не менее, при сравнении массы тела между группами на протяжении всего периода наблюдения значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рисунок 5).

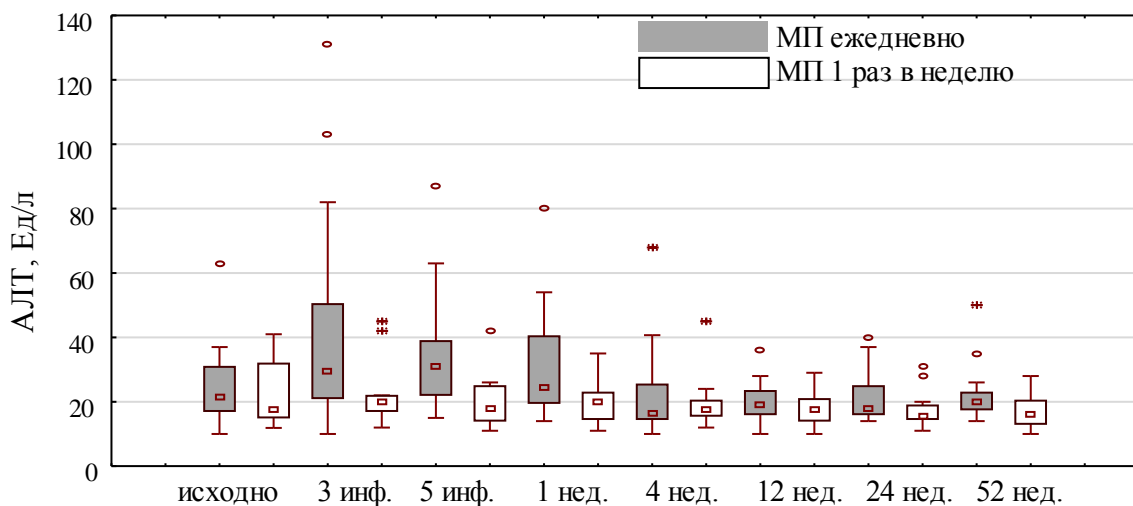
Рисунок 5. Динамика массы тела в обеих группах



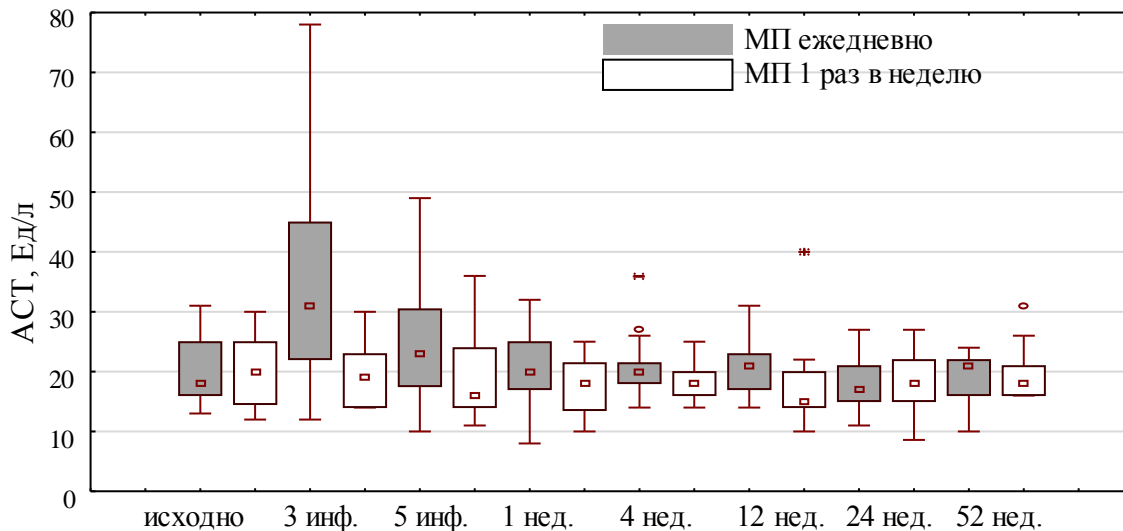
За период наблюдения в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, было выявлено достоверно значимое повышение уровня АЛТ и АСТ после 3-й и 5-й инфузии метилпреднизолона и сохранение повышенного АЛТ

еще через 1 неделю после окончания терапии по сравнению с исходными значениями (рисунок 6, 7). Однако, несмотря на статистически значимое повышение ферментов печени, трехкратного превышения верхней границы допустимых значений выявлено не было, за исключением одного пациента, у которого после 3-й инфузии метилпреднизолона, при ежедневном режиме введения МП, было выявлено повышение уровня АЛТ до 131 Ед/л, при следующем измерении уровень АЛТ снизился до 63 Ед/л. В группе пациентов, получивших терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю, уровни АЛТ и АСТ значимо не отличались на протяжении всего периода наблюдения. При межгрупповом сравнении в первой группе был выявлен достоверно более высокий уровень АЛТ после 3-й, 5-й инфузий МП и через 1 неделю после отмены терапии (рисунок 6), и более высокий уровень АСТ после 3-й инфузии МП по сравнению со второй группой (рисунок 6, 7).

**Рисунок 6. Динамика АЛТ в обеих группах**



**Рисунок 7. Динамика АСТ в обеих группах**

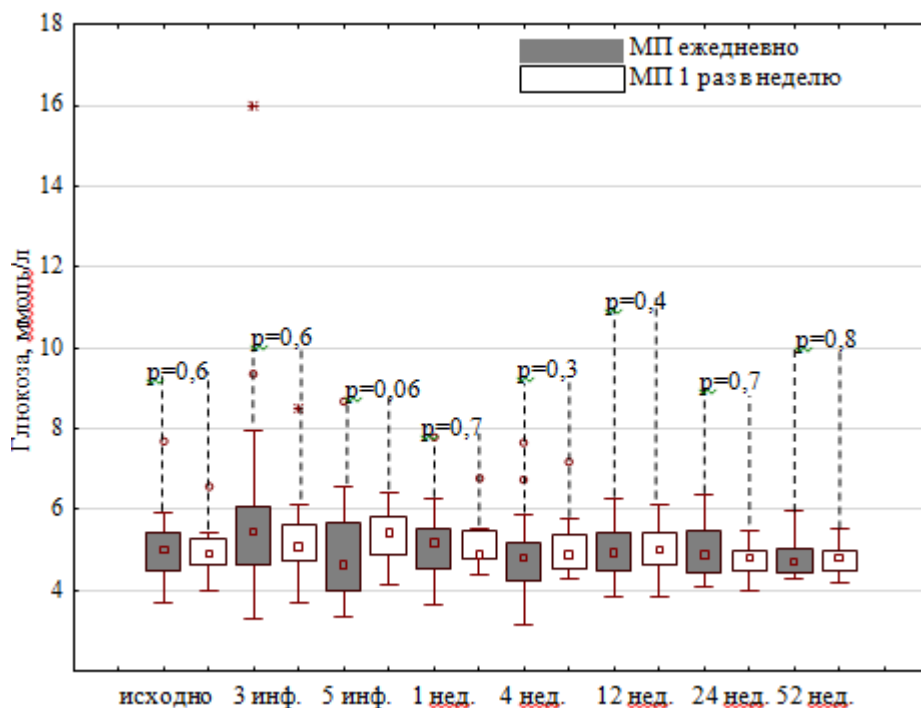


При внутригрупповом сравнении в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном ежедневно, по уровню  $\gamma$ -ГТ, также было выявлено статистически значимое повышение уровня  $\gamma$ -ГТ после 3-й инфузии, сохраняющееся таковым до первой недели после отмены терапии, с 4 недели разницы по  $\gamma$ -ГТ выявлено не было по сравнению с исходными значениями. В группе пациентов, получивших терапию метилпреднизолоном 1 раз в неделю, на протяжении всего периода наблюдения значимого повышения  $\gamma$ -ГТ отмечено не было. Межгрупповой разницы также выявлено не было.

По уровню ЩФ и общего билирубина, креатинина достоверного повышения на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах отмечено не было. Межгрупповая разница не выявлена.

При анализе уровня гликемии натощак было зафиксировано повышение уровня гликемии в первой группе после 3-й инфузии МП до 5,46 [4,58; 6,08] ммоль/л ( $p=0,01$  при сравнении с исходным значением) максимально до 16 ммоль/л у пациента с сахарным диабетом 2 типа, что потребовало добавление инъекций инсулина короткого действия к уже получаемой терапии метформинем и глимепиридом. Во второй группе было выявлено достоверное повышение гликемии после 5-й инфузии метилпреднизолона до 5,41 [4,86; 5,83] ммоль/л ( $p=0,03$ ). Однако межгрупповой разницы по уровню гликемии на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было (рисунок 8).

**Рисунок 8. Динамика уровня гликемии плазмы натощак в обеих группах**

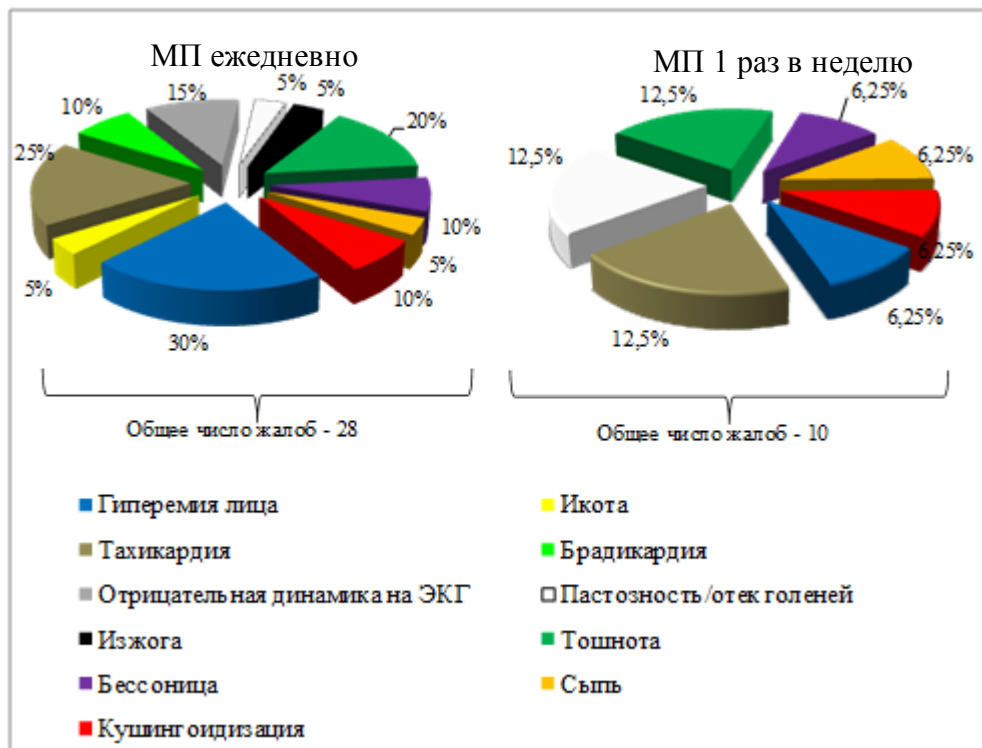




С учетом включенных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, относительный риск развития нарушения углеводного обмена (гликемия плазмы венозной крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л) оказался в 2,4 раза выше в первой группе, чем во второй. Однако, статистической разницы между группами по риску развития нарушения углеводного обмена получено не было.

Жалобы, предъявляемые пациентами на фоне лечения или в ближайшее время после его окончания (у некоторых пациентов развивались несколько побочных эффектов), представлены на рисунке 9.

**Рисунок 9. Жалобы пациентов на фоне проведения пульс-терапии и сразу после ее окончания в обеих группах**



Три пациента из первой группы в течение первых двух суток после завершения пульс-терапии предъявляли жалобы на боль в прекардиальной области. На ЭКГ была зафиксирована отрицательная динамика в задне-боковой стенке миокарда, верхушке и перегородочной области. Все пациенты были проконсультированы в отделении интенсивной терапии, данных за острый коронарный синдром получено не было (повышение концентрации тропонина I выявлено не было). Тем не менее, для более тщательного наблюдения двое пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

### Фармакоэкономический СМА-анализ

На основании тарифов на медицинские услуги, введенные в действие с 01.11.2013 и утвержденные приказом Московского Городского Фонда ОМС от 01.11.2013 № 162, нами была рассчитана стоимость ведения каждого пациента с использованием двух режимов пульс-терапии, при условии, что пациенты после проведения пульс-терапии проходили наблюдение в амбулаторно-поликлиническом звене. С учетом этих условий, затраты на лечение и наблюдение в группе ежедневного введения МП включали в себя стоимость 5 гр. метилпреднизолона, стоимость койко-дня в клинике эндокринологии (в среднем 14 дней), стоимость регулярной оценки параметров безопасности и эффективности лечения после выписки из стационара. Исследования, проводимые в период госпитализации, были включены в стоимость койко-дня. Таким образом, суммарные затраты на каждого пациента в группе ежедневного введения МП (период госпитализации и наблюдения (1 год)) составили 31141 руб. 28 коп.

Пациенты в группе еженедельного введения метилпреднизолона получали 3 инъекции МП в стационаре (21 день), а оставшиеся две - в амбулаторно-поликлиническом звене. Исследования, проводимые в период госпитализации, были включены в стоимость койко-дня. Суммарные затраты на каждого пациента в этой группе составили 43791 руб. 56 коп. Таким образом, стоимость лечения во второй группе оказалась в 1,5 раза выше, чем в первой группе. Если же допустить, что в группе еженедельного введения метилпреднизолона пациенты получали лечение только в амбулаторно-поликлиническом звене (без госпитализации в стационар), то стоимость койко-дня была бы заменена на стоимость внутривенного введения метилпреднизолона. В этом случае суммарные затраты на каждого пациента во 2 группе составили бы 9383 руб.70 коп., что в 3,3 раз ниже стоимости лечения в 1 группе, проводимого в стационаре (таблица 4).

**Таблица 4. Стоимость лечения в обеих группах (при условии, что в группе еженедельного введения МП лечение проводилось в амбулаторно-поликлиническом звене)**

Услуги	Стоимость одной услуги (руб.)	Частота проводимых исследований		Общая стоимость услуг (руб.)	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Стоимость препарата	800	5	5	4000	4000
Койко-день	1700	14	0	23800	0
В/в инъекция	96,2	0	5	0	481
АЛТ	30,96	5	8	154,8	247,68
АСТ	32,3	5	8	161,5	258,4
ЩФ	140,83	5	8	704,15	1126,64
Билирубин	45,17	5	8	225,85	361,36

ГГТ	35,07	5	8	175,35	280,56
Глюкоза	63,89	5	8	319,45	511,12
Креатинин	8,65	5	8	43,25	69,2
ЭКГ	88,79	1	4	88,79	355,16
Прием эндокринолога (первичный)	134,1	1	1	134,1	134,1
Прием эндокринолога (повторный)	112,22	5	7	561,1	785,54
Прием офтальмолога (первичный)	156,84	1	1	156,84	156,84
Прием офтальмолога (повторный)	123,22	5	5	616,1	616,1
Итого				<b>31141,28</b>	<b>9383,7</b>

Учитывая одинаковую эффективность двух режимов пульс-терапии - при сравнении достигнутых показателей эффективности терапии на протяжении всего периода наблюдения группы между собой не различались, - проводился расчет анализа «минимизации затрат» (CMA – cost minimization analysis / CMA-анализ) двух режимов пульс-терапии по следующей формуле:  $CMA = DC_1 - DC_2$ , где:  $CMA$  — показатель разницы затрат;  $DC_1$  — прямые затраты при использовании метилпреднизолона в ежедневном режиме;  $DC_2$  — прямые затраты при использовании метилпреднизолона в еженедельном режиме.  $CMA = 31141 \text{ руб. } 28 \text{ коп.} - 9383 \text{ руб. } 7 \text{ коп.} = 21757 \text{ руб. } 58 \text{ коп.}$

При этом не учитывались расходы на дополнительные диагностические (лабораторные и инструментальные) исследования и на лечение побочных эффектов пульс-терапии (гипергликемии, повышения АД, госпитализации в ОИТиР). А поскольку большинство из них было зарегистрировано в 1 группе, то стоимость ведения таких пациентов существенно повышается. Таким образом, фармакоэкономический CMA-анализ показал, что наименьшей стоимостью обладает использование пульс-терапии в еженедельном режиме, проводимой в амбулаторно-поликлиническом звене.

### Выводы

1. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное (1000 мг каждый день, N5), так и еженедельное введение метилпреднизолона в виде пульс-терапии (1000 мг 1 раз в неделю, N5) в большей степени сопровождается уменьшением активности заболевания и в меньшей степени уменьшением тяжести офтальмопатии.
2. У пациентов с активной эндокринной офтальмопатией средней тяжести как ежедневное (1000 мг каждый день, N5), так и еженедельное введение метилпреднизолона в виде пульс-терапии (1000 мг 1 раз в неделю, N5) с одинаковой эффективностью уменьшает

выраженность воспалительных изменений мягких тканей орбиты и активность офтальмопатии, приводит к уменьшению выраженности экзофтальма, диплопии. Однако, ежедневное введение метилпреднизолона сопровождается большей частотой рецидивов офтальмопатии после окончания лечения.

3. Ежедневное введение метилпреднизолона сопровождается большей частотой побочных эффектов, в том числе увеличением риска нарушения углеводного обмена, отрицательной динамикой на ЭКГ.
4. Ежедневное введение метилпреднизолона, при условии проведения лечения в амбулаторно-поликлиническом режиме, в 3,3 раза дешевле, чем его ежедневное введение в стационаре.
5. Учитывая одинаковую эффективность двух режимов пульс-терапии и большую безопасность еженедельного введения метилпреднизолона, при лечении активной ЭОП средней тяжести более оправдано назначение пульс-терапии в еженедельном режиме.

### **Практические рекомендации**

1. При активной эндокринной офтальмопатии средней тяжести или тяжелого течения первой линией терапии является пульс-терапия метилпреднизолоном.
2. При активной эндокринной офтальмопатии средней тяжести терапией выбора является пульс-терапия метилпреднизолоном в еженедельном режиме (1000 мг еженедельно N5).
3. Ежедневное введение метилпреднизолона рационально проводить на уровне амбулаторно-поликлинического звена.
4. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, а также в ближайшее время после ее окончания, необходима регулярная оценка уровня печеночных ферментов, гликемии, оценка АД, ЭКГ, с последующей коррекцией выявленных изменений.
5. При лечении активной эндокринной офтальмопатии тяжелого течения, вероятно, оправдано введение метилпреднизолона ежедневно с последующим переходом на режим 1 раз в неделю.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия: современные представления // Офтальмология. – 2009. – № 2(6). – С. 5-10.
2. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Качество жизни при эндокринной офтальмопатии // «Общероссийская научно-практическая конференция молодых ученых Advances in ophthalmology»: Сб. тр. - Москва, 2009. – С. 18-19
3. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Пульс-терапия метилпреднизолоном при эндокринной офтальмопатии: проспективное исследование // «V Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии»: Сб. тр. - Москва, 2010. – С. 51-52
4. **Виноградская О.И.**, Кочетков П.А., Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эндокринная офтальмопатия – междисциплинарный подход // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 4(6). – С. 46-51.
5. **Виноградская О.И.** Влияние пульс-терапии метилпреднизолоном на функцию печени // «XIV Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье»: Сб. тр. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 44
6. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Роль УЗИ орбит в диагностике тяжелых форм эндокринной офтальмопатии // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. - № 2(5). – С. 97.
7. **Виноградская О.И.** Место оценки остроты зрения в диагностике оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии // «66-я Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»: Сб. тр. – Екатеринбург, 2011. – С. 404.
8. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Динамика гемодинамических показателей при лечении эндокринной офтальмопатии метилпреднизолоном // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. тр. – Москва, 2011. – С. 174
9. **Виноградская О.И.** Влияние пульс-терапии метилпреднизолоном на внутриглазное давление // «76-ая Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием: Молодёжная наука и современность»: Сб. тр. – Курск, 2011. – С. 251.
10. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – № 3(8). – С. 52-58.

11. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Отдаленные последствия пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // «VI Всероссийский конгресс эндокринологов» Сб. тр. – Москва, 2012. – С. 323
12. **Виноградская О.И.**, Липатов Д.В., Фадеев В.В. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном при лечении эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – № 4(8). – С. 47-52.
13. **Vinogradskaya O.**, Fadeyev V., Lipatov D. Safety of different glucocorticoid pulse therapy schedules in Graves' orbitopathy // International symposium on Graves' orbitopathy. 29-30 October, Amsterdam, The Netherland. - 2009. – Abstract number 50.
14. **Vinogradskaya O.**, Fadeyev V., Lipatov D. Assessment of quality of life in Russian patients with Graves' orbitopathy // «35th Annual Meeting of The European Thyroid Association» 10-14 September 2011, Krakow, Poland. – 2011. – P51.

**Список сокращений и условных обозначений**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БГ	– болезнь Грейвса
ВГД	– внутриглазное давление
γ-ГТ	– γ-глутамилтрансфераза
ГК	– глюкокортикоиды
ДАД	– диастолическое артериальное давление
МП	– метилпреднизолон
ОИТиР	– отделение интенсивной терапии и реанимации
САД	– систолическое артериальное давление
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭОМ	– экстраокулярные мышцы
ЭОП	– эндокринная офтальмопатия
CAS	– шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии
EUGOGO	– Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии