

УДК 616.441-008.61

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(63\).2018.142675](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(63).2018.142675)

БЕЗПЕЧНІСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИМИ ГОРМОНАМИ ЕНДОКРИННОЇ ОРБИТОПАТІЇ



М.С. Черенько

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

ВСТУП

Ендокринна орбітопатія, що також відома під термінами «орбітопатія Грейвса», «автоімунна офтальмопатія», «орбітопатія, асоційована із патологією щитоподібної залози», «автоімунна офтальмопатія», протягом останніх 20 років активно вивчається ендокринологами та офтальмологами світу, а також спеціалізованими товариствами (EUGOGO – Європейська група з вивчення орбітопатії Грейвса, Європейська та Американська тиреоїдні асоціації). Кількість назв, які використовують для даного захворювання, відображає історію розвитку питання. Однозначним на сьогодні є автоімунний характер захворювання, що спричиняє набряк і запалення м'яких тканин орбіти.

Значні успіхи, які були зроблені у цій сфері, відображені у настановах EUGOGO 2008 і 2016 [1, 2]. Ці рекомендації чітко окреслюють ефективні методи лікування даної хвороби з високим ступенем доказовості. Першою і основною лінією лікування пацієнтів із активною хворобою середньо-тяжкого і дуже тяжкого ступеня є внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном (доза і схеми чітко прописані та обґрунтовані у настановах), проте у нашій країні це лікування продовжує вважатися небезпечним і не застосовується у більшості установ взагалі, або застосовується за власними схемами з великою варіативністю щодо доз глюкокортикоїдів, кратності введення і тривалості лікування. [Табл. 1 і 2].

Ендокринна орбітопатія як одна зі складових хвороби Грейвса має доведену автоімунну природу, саме тому, як для більшості тяжких автоімунних захворювань (зокрема, системного червоного вовчка, ревматоїдного артрити та

інших), для лікування активної фази цієї хвороби (середньо-тяжкої та тяжкої форм) використовується пульс-терапія глюкокортикоїдами (переважно метилпреднізолоном). Ефективність і переваги цього методу у порівнянні з пероральним прийомом глюкокортикоїдних гормонів були доведені неодноразово [5, 6]. Проте пересторога лікарів щодо пульс-терапії обумовлена острахом перед можливими побічними ефектами цього лікування, зважаючи на повідомлення про фатальні ураження печінки та інші тяжкі ускладнення на тлі такого лікування [4, 10].

Метою даного дослідження, яке вперше проводиться в Україні, було порівняння частоти і тяжкості побічних реакцій у пацієнтів, які проходили лікування пульс-терапією метилпреднізолоном за стандартизованою і нестандартизованою (високодозовою) схемами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2012 під нашим спостереженням в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Центрі) знаходилося 260 пацієнтів із ендокринною орбітопатією. Середній вік пацієнтів становив $46 \pm 13,8$ року, переважали жінки (75%), з вже компенсованою хворобою Грейвса (дифузним токсичним зобом), у переважній більшості яких (90% хворих) орбітопатія виникла після появи симптомів тиреотоксикозу. Варто зауважити, що часто (в 72% випадків) погіршення офтальмологічної ситуації фіксується на тлі гіпотиреозу, який виникає за неадекватної корекції доз тиреостатичної терапії або невідповідної замісної терапії у пацієнтів після тиреоїдектомії.

Більшість склали пацієнти з середньою тяжкістю хвороби (60,7%), з меншою частотою зверталися хворі на тяжку (12,5%) і легку форми (26,8%). Такий розподіл хворих за частотою не зовсім коректно відображає частоту різних ступенів тяжкості у популяції, адже наш Центр є вузькопрофільним спеціалізованим закладом, тому й частота важких форм перевищує описану в літературі (до 5%), в той час як пацієнти з легкими формами рідше звертаються по медичну допомогу [6].

51% хворих знаходилися в активній фазі ендокринної орбітопатії. Анамнез захворювання коливався від 1 міс до 10 років. Тривалість хвороби зазвичай корелює із активністю хвороби, адже відомо, що активна хвороба рідко триває більше 18 міс.

З 2016 року Центр дотримується останніх настанов EUGOGO, застосовуючи внутрішньовенну пульс-терапію у якості терапії першої лінії. У разі недостатньої її ефективності застосовується дистанційне опромінення та декомпресія орбіт. Важливим є дотримання схем, запропонованих EUGOGO, для лікування середньо-тяжких і тяжких форм у активній фазі, а саме:

- середньо-тяжкі форми: 500 мг метилпреднізолону внутрішньовенно крапельно 1 раз на тиждень

Таблиця 1

Шкала клінічної активності ендокринної орбітопатії (CLINICAL ACTIVITY SCORE) [1]

Характеристика	Бал
Спонтанний ретробульбарний біль	1
Біль при погляді догори чи вниз	1
Гіперемія повік	1
Гіперемія кон'юнктиви	1
Набряки повік	1
Набряк слезного м'яся	1
Набряк кон'юнктиви (хемоз)	1

Примітка: Орбітопатія вважається активною за наявності принаймні трьох балів.



Рис. 1,2. Пацієнтка з середньо-тяжкою орбітопатією у активній фазі (CAS=7) до початку лікування метилпреднізолоном і через 3 тижні після початку (CAS=3) відповідно.

упродовж 6 тижнів, надалі – 250 мг 1 раз на тиждень ще 6 тижнів (сумарна доза метилпреднізолону – 4,5 г);

- для більш тяжких форм орбітопатії, коли уражені орбітальні м'язи, може застосовуватися схема 750 мг метилпреднізолону внутрішньовенно крапельно 1 раз на тиждень упродовж 6 тижнів, надалі – 500 мг 1 раз на тиждень ще 6 тижнів (сумарна доза метилпреднізолону – 7,5 г);

- у випадках ураження оптичного нерва сумарна доза може становити до 3 г/тиждень.

Більшість пацієнтів отримує лікування в умовах Центру, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж приблизно 60-80 хв, дехто продовжує лікування за місцем проживання з регулярним контрольним обстеженням в Центрі.

Усього таке лікування за останні 5 років отримали 48 осіб, з них – 25 за останній рік. У попередні роки застосовувалися різні схеми введення гормонів, які давали більшу частоту побічних дій (до 80%), меншу ефективність і більшу кількість рецидивів (до 70%).

Середній вік хворих у цій групі становив $50 \pm 11,3$ року, серед них 32 жінки (66,7%). 25 пацієнтів (52%) палять, з них 40,6% жінки. У 3 випадках (6,3%) ендокринна орбітопатія виникла на тлі гіпотиреозу, спричиненого хронічним аутоімунним тиреоїдитом, в інших – хворобою Грейвса. В усіх пацієнтів реєструвався підвищений рівень

Класифікація ступенів тяжкості ендокринної орбітопатії [1]

Ступінь тяжкості	Клінічна характеристика
Дуже тяжка	Ураження оптичного нерву та/або розрив рогівки
Середньо-тяжка	1 - ретракція повік ≥ 2 мм. - виразне обмеження рухливості очних м'язів, постійне або не постійне двоїння - проптоз ≥ 3 мм від верхньої межі норми (16-19 мм) - помірно виразне ураження м'яких тканин орбіти Зазвичай присутні принаймні 2 з цих ознак, які відображають значний вплив на якість життя та обумовлюють призначення імуносупресивної терапії в активній фазі або хірургічного втручання на орбіті в неактивній фазі.
Легка форма	- обмеження рухливості очних м'язів тільки у крайніх положеннях - ретракція повік < 2 мм - проптоз < 3 мм від верхньої межі норми - незначне ураження м'яких тканин орбіти

антитіл до рецептору тиреотропного гормону (рТТГ), який становив $21,9 \pm 13$ Од/л (при нормі до 1,8) і статистично не відрізнявся між чоловіками і жінками ($22,4 \pm 12,1$ і $21,1 \pm 13$ Од/л відповідно), а також тими хто палить і не палить ($19,6 \pm 13,6$ і $21 \pm 13,9$ Од/л відповідно), хто був прооперований і хто не був ($23,1 \pm 12,8$ і $19,8 \pm 6,7$ Од/л відповідно) ($p > 0,05$). 29 пацієнтів (60,4%) були прооперовані (тотальна тиреоїдектомія). Подальший перебіг (зменшення активності або тяжкості хвороби) орбітопатії не відрізнявся залежно від обраного методу лікування тиреотоксикозу, а лише від можливості стабільного підтримання еутиреозу. Усі пацієнти були в активній фазі захворювання і з компенсованим тиреотоксикозом на момент лікування метилпреднізолоном.

Залежно від сумарної курсової дози метилпреднізолону ми розподілили пацієнтів на 2 групи:

- стандартизовану: курсова доза менше 4,5 г препарату (32 особи);

- високодозову: курсова доза понад 4,5 г (16 осіб).

Клінічна характеристика цих хворих наведена у таблиці 3. Статистично достовірно ($p < 0,05$) групи відрізнялися тільки за сумарною дозою метилпреднізолону і кількістю пацієнтів із тяжкою орбітопатією.

Всім хворим було проведено обстеження: клінічний огляд, вимірювання артеріального тиску та пульсу, електрокардіографія, аналізи крові на рівні тиреоїдних гормонів і антитіл до рецептору

ТТГ, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, активність печінкових ферментів, креатинін, калій крові, глікемія, глікований гемоглобін (у хворих на цукровий діабет). Всі хворі були консультовані офтальмологом із визначенням гостроти зору, внутрішньоочного тиску, оглядом очного дна, екзофтальмометрією (норма 16-19 мм), та, за необхідності, визначенням полів зору. У всіх пацієнтів застосовувався принаймні один з методів інструментальної візуалізації ретробульбарного простору (ультразвукове дослідження орбіт, магнітно-резонансна томографія або комп'ютерна томографія).

Під час лікування проводився контроль показників артеріального тиску, тиреоїдних гормонів та біохімічного аналізу крові (загальний білірубін, активність печінкових ферментів, калій крові, глікемія) щомісяця.

Абсолютними протипоказаннями до проведення пульс-терапії були: активний гепатит (підвищення активності печінкових ферментів більш ніж втричі), декомпенсований цукровий діабет, декомпенсована серцева недостатність, високий ризик тромбоемболії, гіпокаліємія, некомплаєнтність пацієнта, тяжкі психічні розлади.

Дистанційне опромінення орбіт проводилося на базі Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами на лінійному прискорювачі Novalis із сумарною терапевтичною дозою 20 Гр.

Результати дослідження зберігали та обчислювали

Клінічна характеристика хворих, які отримали пульс-терапію метилпреднізолоном

Характеристики	Доза метилпреднізолону	
	до 4,5 г (n=32)	понад 4,5 г (n=16)
Вік, років	50,4±11,4	49,3±11,4
Чоловіки	11 (34,4%)	5 (31,3%)
Анамнез захворювання, міс	10,1±6,7	7,4±3,5
Паління	16 (50%)	9 (56,3%)
Тяжка орбітопатія	3 (9,4%)	10 (62,5%)*
Антитіла до рТТГ на старті захворювання, Од/л	23,8±11,2	18,6±14,3
Оперовані на щитоподібній залозі	16 (50%)	13 (81,3%)
Сумарна доза метилпреднізолону, г	3,86±1,04	7,6±1,9*

Примітка: * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2010. Дані клініко-лабораторних досліджень оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу Excel. Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводилися із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, а також за допомогою відношення шансів (OR – Odds Ratio) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наші дані вперше демонструють частоту і характер побічних ефектів пульс-терапії метилпреднізолоном на найбільшій в Україні когорті пацієнтів з ендокринною орбітопатією, пролікованих в одній установі з дотриманням стандартизованих схем пульс-терапії.

У високодозовій групі середня курсова доза становила 7,64±1,96 г, у стандартизованій – 3,86±1,04 г. У високодозовій групі достовірно частіше, ніж у стандартизованій, зустрічалися пацієнти з тяжкою формою ендокринної орбітопатії – 10 (62,5%) осіб ($P < 0,05$).

У випадках тяжкої орбітопатії застосовувалися максимальні дози (8-12 г метилпреднізолону) у зв'язку з загрозою втрати зору (внаслідок набряку оптичного нерву та/або кератиту). У 6 випадках (12,5%) знадобився повторний курс пульс-терапії, 10 пацієнтів (20,8%) продовжили лікування пероральним прийомом метилпреднізолону або преднізолону з різних причин (бажання, неможливість виконувати інфузії, фінансові аспекти), 9 осіб (18,8%) пройшли курс дистанційного опромінення з сумарною дозою у 20 Гр, у 8 (16,7%) випадках була виконана декомпресія орбіт (з них 5 (10,4%) – в ургентному порядку у зв'язку з набряком оптичного нерву та кератитом із загрозою перфорації рогівки).

Загалом 28 осіб (58,3%) не відмічали ніяких побічних ефектів від пульс-терапії (22 хворих (68,7%) із стандартизованої групи і 6 хворих (37,5%) із

Клінічна характеристика хворих, які отримали пульс-терапію метилпреднізолоном

Побічні явища	Кількість випадків		
	Стандартизована група (n=32)	Високодозна група (n=16)	Загалом
Збудження, безсоння	2 (6,25%)	6 (37,5%)	8 (16,3%)
Підвищення активності печінкових ферментів	2(6,25%)	4 (25%)	6 (12,5%)
Підвищення ВОТ	2 (6,25%)	4(25%)	6 (12,5%)
Алергія	0	2 (12,5%)	2 (4,1%)
Гіперглікемія	1 (3,1%)	5 (31,3%)	6 (12,5%)
Гіпокаліємія	1 (3,1%)	3 (18,7%)	4 (8,3%)
Інші побічні явища	3 (9,4%)	8 (50%)	11 (22,9%)

Примітка: ВОТ – внутрішньоочний тиск; n – кількість осіб у групах.

високодозової групи). Побічні ефекти в обох групах представлені у таблиці 4. Кількість побічних явищ перевищує кількість осіб у групах, адже декілька побічних реакцій може виникати у одного й того самого пацієнта. Зокрема, у стандартизованій групі 9 осіб мали 1 побічне явище, 1 особа – 2 побічні явища. У високодозовій групі – двоє хворих мали по дві побічні реакції, а 8 осіб мали три і більше побічних реакцій.

Кількість та тяжкість побічних реакцій прямо корелює зі збільшенням дози метилпреднізолону: побічні явища зареєстровані у 10 (31,3%) осіб стандартизованої і у 10 (62,5%) осіб високодозової групи. Відношення шансів (Odds Ratio) – 3,67 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,04 до 12,9) – свідчить про зростання ризику виникнення побічних явищ у групі із курсовою дозою метилпреднізолону більше 4,5 г.

У нашій серії не було жодного випадку, який би загрожував життю пацієнта. Алергічні реакції виникали двічі (на дозі 1,0 г на тиждень) у вигляді кропив'янки. Найчастіше – у 8 (16,7%) випадках – пацієнти скаржилися на збудження і безсоння у день інфузії. У 6 (12,5%) випадках реєструвалося підвищення активності печінкових ферментів у 1,5-3 рази – у 2 з них (4,1%) лікування було перервано

на 3-4 тижнях. Функція печінки нормалізувалася на тлі метаболічної терапії в обох випадках. Також у 6 (12,5%) випадках було зареєстровано підвищення внутрішньоочного тиску.

У пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом виникали незначні підвищення артеріального тиску і рівня глюкози крові у день інфузії. Також пацієнти скаржилися на печію, брадикардію, підвищення артеріального тиску.

Єдиний випадок надниркової недостатності спостерігався після курсу пульс-терапії, подовженого пролонгованим пероральним прийомом преднізолону. Це було обумовлено відсутністю у той час в Україні інших можливих методів лікування другої лінії (дистанційне опромінення, застосування ритуксимабу).

ОБГОВОРЕННЯ

Першим важливим кроком при визначенні тактики лікування ендокринної орбітопатії має бути вірне оцінювання активності і тяжкості хвороби (табл. 1 і 2), адже лише в цьому випадку лікування буде ефективним. Метою пульс-терапії є зниження насамперед активності процесу (рис. 1 і 2). Другим кроком має бути оцінка можливих факторів ризику перед призначенням пульс-терапії. Однак

необхідно пам'ятати, що введення одноразової дози метилпреднізолону більше за 0,5 г або сумарної дози понад 8 г асоціюється із принаймні удвічі більшою частотою побічних ефектів (серцево-судинних, цереброваскулярних та гепатотоксичних) [4, 6, 7, 10].

Високодозна глюкокортикоїдна терапія чинить протизапальний та імуносупресивний ефекти, на тлі чого відбувається зменшення активності хвороби (ознак запалення), а також екзофтальму. Найчастіше неефективність терапії і незадоволення лікарів і пацієнтів обумовлене саме несвоєчасним призначенням цього виду лікування, що інколи може призводити до бажання лікаря збільшити дозу метилпреднізолону. В таких випадках значно зростає кількість побічних реакцій на тлі низької ефективності [6].

Одна з останніх наукових публікацій, присвячена вивченню ефективності пульс-терапії, доводить, що лікування слід оцінювати на шостому тижні і переривати лише у пацієнтів із негативною динамікою. Всі інші хворі в будь-якому разі отримують позитивні ефекти від проведеної терапії [9].

В літературі описано близько 10 випадків гострої печінкової недостатності під час проведення пульс-терапії, три з яких закінчилися летально. Серед цих пацієнтів не було відомо про наявність хвороби печінки до початку лікування, проте дози, які застосовувалися, перевищували 8 г. Загалом частота уражень печінки становить до 0,8-1,06% у великих серіях, однак її важко екстраполювати на нашу когорту пацієнтів, адже майже всі випадки сталися більше 5 років тому, коли застосовувалися інші дози і схеми пульс-терапії [3, 10]. Останнім часом кількість повідомлень про такі побічні ефекти значно зменшилася, а популяційні дослідження на великих серіях не повідомляють про летальні випадки [11]. Це пов'язано саме із застосуванням більш регламентованої і безпечної схеми пульс-терапії. У нашій серії було зареєстровано 6 (12,5%) випадків підвищення активності печінкових ферментів у 1,5-3 рази, у двох випадках лікування було перерване з повною наступною нормалізацією печінкової функції.

Також у світі досліджувався вплив пульс-терапії на розвиток недостатності надниркових залоз – в одному з європейських центрів провели стандартний синактеновий тест (з 250 мкг синактену) 32 пацієнтам, які пройшли курс пульс-терапії за протоколом EUGOGO (4,5 г метилпреднізолону

сумарно – 500 мг 6 тижнів, 250 мг 6 тижнів). Рівень кортизолу перевищував граничний рівень 18 мкг/дл у всіх пацієнтів, що доводить достатній наднирковий резерв після пульс-терапії за такою схемою [8]. У нашій популяції один з випадків надниркової недостатності спричинений не пульс-терапією, а тривалим неконтрольованим прийомом преднізолону.

Загалом зареєстрована в нашому дослідженні частота побічних реакцій співпадає з даними літератури [6], проте в наших пацієнтів не було важких побічних реакцій. За даними літератури немає інформації щодо конкретної частоти легких побічних реакцій, тому отримані нами дані є актуальними і вагомими.

ВИСНОВКИ

1) Пульс-терапія метилпреднізолоном пацієнтів з ендокринною орбітопатією за схемою, запропонованою EUGOGO (4,5 г метилпреднізолону сумарно – 500 мг 6 тижнів, 250 мг 6 тижнів) є високоефективною і більш безпечною, і повинна застосовуватися в усіх пацієнтів з активною фазою ендокринної орбітопатії середнього та тяжкого ступеня за відсутності абсолютних протипоказань до такого лікування.

2) Застосування інших схем пульс-терапії та продовження курсу лікування прийомом пероральних глюкокортикоїдів зумовлює більшу частоту побічних реакцій.

3) Основними методами профілактики можливих ускладнень пульс-терапії мають бути дотримання схеми і дози (сумарна доза не повинна перевищувати 8-12 г з кратністю 1 раз на тиждень), а також моніторингу активності печінкових ферментів і загального білірубіну, показників глюкози і калію в крові, вимірювання артеріального та внутрішньоочного тиску.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час виконання роботи та написання статті.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves` Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves` Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves` Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar; 5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828. Epub

- 2016 Mar 2.
2. *Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al.* Consensus statement of the European group on Graves` orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves` orbitopathy. *Thyroid.* 2008 Mar; 18(3):333-46. doi: 10.1089/thy.2007.0315.
 3. *Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C.* Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves` ophthalmopathy. *Thyroid.* 2004 May; 14(5):403-6.
 4. *Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L;* European Group of Graves` Orbitopathy. 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 Feb; 166(2):247-53. doi: 10.1530/EJE-11-0779.
 5. *Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al.* Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves` ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug; 86(8):3562-7.
 6. *Wiersinga WM, Kahaly GJ* (editors). *Grave`s orbitopathy. A multidisciplinary approach – questions and answers*, 2nd ed. Basel: Karger; 2010. 285 p. e-ISBN 978-3-8055-9532-2
 7. *Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ.* Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves` orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb; 96(2):320-32. doi: 10.1210/jc.2010-1962.
 8. *Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, et al.* Adrenal reserve following treatment of Graves` orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid.* 2015 Apr; 25(4):462-3. doi: 10.1089/thy.2014.0533.
 9. *Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinó M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, Perros P, Kahaly GJ;* European Group on Graves` Orbitopathy (EUGOGO). Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves` orbitopathy? *J Endocrinol Invest.* 2017 May; 40(5):547-553. doi: 10.1007/s40618-017-0608-z.
 10. *Sisti E, Coco B, Menconi B, et al.* Intravenous glucocorticoid therapy for Graves` ophthalmopathy and acute liver damage: an epidemiological study. *Eur J Endocrinol.* 2015 Mar; 172(3):269-76. doi: 10.1530/EJE-14-0712.
 11. *Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, et al.* Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves` orbitopathy safe? *Endokrynol Pol.* 2014; 65(5):402-13. doi: 10.5603/EP.2014.0056.

РЕЗЮМЕ

Безпечність пульс-терапії глюкокортикоїдними гормонами у лікуванні ендокринної орбітопатії
М.С. Черенько

Вступ. Ендокринна орбітопатія (ЕО) як одна зі складових хвороби Грейвса має доведену аутоімунну природу. Для лікування активної фази цієї хвороби (середньо-тяжкої та тяжкої форм) використовується пульс-терапія метилпреднізолоном, яка має високу ефективність, проте відштовхує можливими побічними ефектами.

Метою даного дослідження, яке вперше проводиться в Україні, було порівняння частоти і тяжкості побічних реакцій у пацієнтів, що проходили лікування пульс-терапією метилпреднізолоном за стандартизованою і нестандартизованою (високодозовою) схемами.

Матеріал і методи. У дослідження включено 48 пацієнтів із ЕО середньо-тяжкого і тяжкого ступенів у активній фазі, які пройшли лікування пульс-терапією метилпреднізолоном з 2012 по 2017 роки включно. Вони розподілені на 2 групи (стандартизовану і високодозову), залежно від сумарної курсової дози метилпреднізолону, що застосовувалася (менше чи більше 4,5 г – 32 і 16 осіб відповідно).

Результати та обговорення. У високодозовій групі середня курсова доза становила $7,64 \pm 1,96$ г, у стандартизованій – $3,86 \pm 1,04$ г. У високодозовій групі, порівняно зі стандартизованою, достовірно частіше зустрічалися пацієнти з тяжкою формою ЕО – 10 (62,5%) та 3 (9,4%) осіб відповідно ($P < 0,05$).

Кількість та тяжкість побічних реакцій прямо корелювали зі збільшенням дози метилпреднізолону: побічні явища зареєстровані у 10 (31,3%) осіб стандартизованої і у 10 (62,5%) осіб високодозової групи. Відношення шансів 3,67 (95% ДІ від 1,04 до 12,9) свідчить про зростання ризику виникнення побічних явищ у групі із курсовою дозою метилпреднізолону більше 4,5 г.

У нашій серії не було жодного випадку, який

би загрожував життю пацієнта. Алергічні реакції виникали двічі (на дозі 1,0 г на тиждень) у вигляді кропив'янки. Найчастіше – у 8 (16,7%) випадках – пацієнти скаржилися на збудження і безсоння у день інфузії. У 6 (12,5%) випадках реєструвалося підвищення активності печінкових ферментів у 1,5-3 рази. Також у 6 (12,5%) випадках було зареєстроване підвищення внутрішньоочного тиску.

Загалом 28 осіб (58,3%) не відмічали ніяких побічних ефектів від пульс-терапії (22 хворих (68,7%) із стандартизованої групи і 6 хворих (37,5%) із високодозової групи).

Наші дані на найбільшій в Україні серії пацієнтів з ЕО, що пройшли пульс-терапію, співпадають з даними літератури і свідчать про безпечність пульс-терапії.

Висновки. Пульс-терапія метилпреднізолоном у пацієнтів з ЕО за схемою, запропонованою EUGOGO, є високоефективною і безпечною і має застосовуватися в усіх пацієнтів з активною фазою ЕО середнього та тяжкого ступеня за умови відсутності абсолютних протипоказань до неї.

Ключові слова: ендокринна орбітопатія, пульс-терапія метилпреднізолоном, побічні явища.

SUMMARY

Safety of pulse therapy with glucocorticoid hormones in the treatment of endocrine orbitopathy

Cherenko MS.

Introduction and purpose. Endocrine orbitopathy (EO) as one of the components of Graves' disease has proven autoimmune nature. For the treatment of the active phase of this disease (moderate to severe and severe forms) pulse-therapy with methylprednisolone is used. This treatment has high efficacy but is frightening with possible side effects.

The purpose of this study, which was first conducted in Ukraine, was to compare the frequency and severity of adverse reactions in patients undergoing pulse-therapy with methylprednisolone following standardized and non-standardized (high dose) regimens.

Material and methods. We included 48 patients with moderate to severe and severe EO in the

active phase that underwent pulse-therapy with methylprednisolone in 2012 to 2017. They were divided into 2 groups (standardized and high-dose), depending on the total course dose of methylprednisolone used (less or higher than 4.5 grams – 32 and 16 people respectively).

Results and discussion. In the high-dose group, the average course dose was 7.64 ± 1.96 g, in standardized – 3.86 ± 1.04 g. In the high dose group, compared with standardized, patients with severe endocrine orbitopathy were found to be significantly more common – 10 (62.5%) and 3 (9.4%) persons respectively ($P < 0.05$).

The number and severity of adverse reactions is directly correlated with the increase in the dose of methylprednisolone: side effects are reported in 10 (31.3%) of standardized individuals and in 10 (62.5%) of the high-dose group. Odds Ratio 3.67 (95% CI: 1.04-12.9) suggests a rising risk of side effects in the group with a course dose of methylprednisolone higher than 4.5 g.

In our series there was no case that would endanger the life of the patient. Allergic reactions arose twice (at a dose of 1.0 g per week) in the form of urticaria. Most often – in 8 (16.7%) cases – patients complained of excitement and insomnia on the day of infusion. In 6 (12.5%) cases, an increase in the activity of liver enzymes was recorded in 1,5-3 times. Also, in 6 (12.5%) cases, an increase in intraocular pressure was noticed.

In general, 28 patients (58.3%) did not report any side effects of pulse therapy (22 patients (68.7%) from the standardized group and 6 patients (37.5%) from the high dose group). Our data on the largest in Ukraine series of patients with EO, which passed the pulse therapy, coincide with the data of the literature and indicate the safety of the latter.

Conclusions. Methylprednisolone pulse therapy in patients with EO according to scheme proposed by EUGOGO is highly effective and safe and should be used in all patients with active phase of moderate and severe EA provided the absence of absolute contraindications to it.

Key words: endocrine orbitopathy, pulse therapy with methylprednisolone, adverse events.

Дата надходження до редакції 26.06.2018 р.