

Опыт лечения больного подагрой с хронической надпочечниковой недостаточностью

В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, И.С. Денисов
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru
Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Одной из первоочередных задач при лечении больного подагрой является быстрое и безопасное купирование артрита. С этой целью, помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицина, используют и глюкокортикоиды (ГК) [2]. Положительный терапевтический эффект ГК хорошо известен: даже однократное внутрисуставное введение может приводить к купированию артрита [3]. Отмечается хороший результат короткого (5-дневного) курса терапии ГК (35 мг/сут преднизолона), назначаемыми перорально при остром подагрическом артрите [4]. В то же время эффективность коротких курсов ГК у больных с хроническим течением подагры часто бывает недостаточной [5]. При этом даже однократное применение ГК нередко сопровождается развитием множества нежелательных явлений: повышением артериального давления (АД), характерными для ишемии миокарда изменениями на ЭКГ, нарушениями углеводного обмена, повышением уровня холестерина в сыворотке крови, бессонницей, нарушениями ритма сердца, чувством горечи во рту [6, 7]. Среди наиболее тяжелых осложнений длительной терапии ГК – сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, остеопороз, остеонекроз, описанные у больных с системными ревматическими заболеваниями [8]. В литературе возможность длительного применения ГК при подагре вообще не рассматривается.

Одним из осложнений при отмене терапии ГК является надпочечниковая недостаточность. До глюкокортикоидной эры основной причиной надпочечниковой недостаточности была болезнь Аддисона – изолированное поражение надпочечников (первичное). Причиной ее чаще всего являлся туберкулез. В наше время первичное поражение надпочечников (болезнь Аддисона в классическом понимании) носит уже аутоиммунный характер. А вот причиной вторичной надпочечниковой недостаточности чаще всего является ятрогения, и здесь на первом месте стоит прием глюкокортикоидов. В этом случае нарушается исключительно синтез кортизола, без вовлечения минералокортикоидов и меланокорт-стимулирующего гормона (МСГ). Поэтому при вторичной надпочечниковой недостаточности никогда не возникают гиперпигментные пятна и желание есть соль. Кроме того, при первичной надпочечниковой недостаточности повышен уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ), так

как надпочечники связаны с гипофизом негативной обратной связью: малое количество кортизола заставляет гипофиз синтезировать много АКТГ. И когда в организме много ГК, пусть и экзогенного происхождения, гипофиз перестает синтезировать АКТГ. Результатом подавления функции собственной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является крайне тяжелая, жизнеугрожающая симптоматика, возникающая при отмене ГК. Появляются общая слабость, недомогание, боль в суставах, головная боль, миалгии, ортостатическая гипотония, анорексия, депрессия, поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), сердцебиение, снижение АД, уменьшение массы тела. Потенциально жизнеугрожающими состояниями являются гипотензия, шок, гипогликемия, сепсис, гиперкалиемия с нарушением ритма, перфорация кишечника [9–11].

Приводим описание больного подагрой, длительно получавшего с целью купирования артрита внутримышечные инъекции бетаметазона. У пациента развились хронический артрит, гиперкортицизм, а также острые симптомы надпочечниковой недостаточности как результат резкой отмены ГК. Рассмотрена возможность терапевтической коррекции возникших у пациента обменных нарушений.

Больной И., 38 лет, поступил в ФГБУ «НИИР» РАМН в январе 2012 г. с жалобами на выраженную общую слабость, сердцебиение, недомогание, головную боль, головокружение, отсутствие аппетита, а также артрит коленных, голеностопных суставов и суставов тыла стоп.

Острый приступ артрита I плюснефалангового сустава впервые развился в 2001 г. В поликлинике по месту жительства хирург назначил инъекции бетаметазона, и уже через 3 дня больной отметил полное исчезновение симптомов артрита. В течение последующих 8 лет рецидивировал артрит коленных, голеностопных суставов, суставов плюсны. Приступы купировал самостоятельно при помощи внутримышечных инъекций бетаметазона, к врачу не обращался. Частота приступов и потребность в инъекциях бетаметазона постепенно нарастали: в 2008 г. потребовалось уже 10 инъекций ГК, а положительный эффект от их применения уменьшался (межприступный интервал сократился до 4–5 нед). Параллельно, к 2010 г., появились симптомы гиперкортицизма: стрии на коже живота, ягодиц, угревые высыпания, ожирение (с 2008 по 2010 г. масса тела увеличилась на 22 кг, достигнув 98 кг) с преимущественным отложением жировой клетчатки в области живота, уменьшение массы мышечной ткани в области конечностей (рис. 1). В октябре 2010 г. при обследовании по месту жительства впервые отмечены повышение АД до 150/90 мм рт. ст., увеличение базального сывороточного уров-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

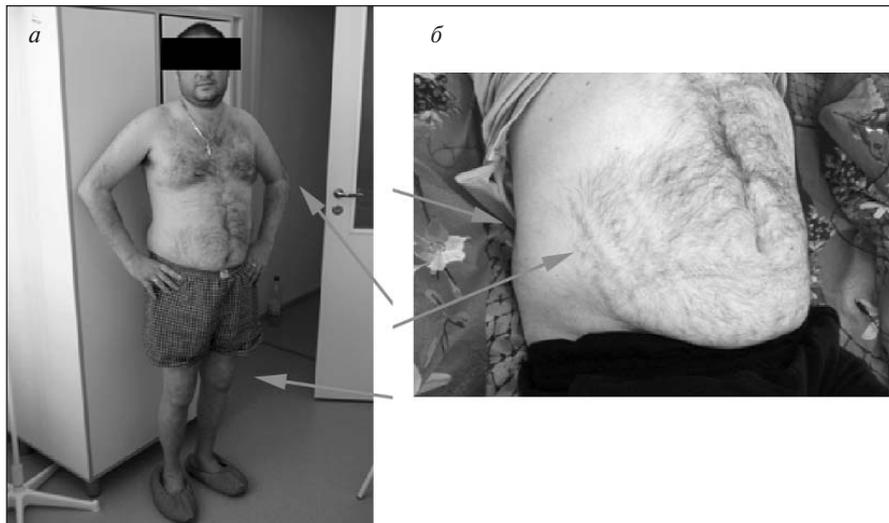


Рис. 1. Клинические проявления гиперкортицизма: а, б — ожирение, стрии на коже передней брюшной стенки, уменьшение мышечной массы верхних и нижних конечностей (стрелки)

Таблица 1. Лабораторные показатели при поступлении

Показатель	Значение	Норма
вчСРБ, мг/л	190	0–5,0
СОЭ, мм/ч (по Панченкову)	42	0–15,0
МК, мкмоль/л	756	180–360
Кортизол, нмоль/л	<27,6	138–635
Глюкоза, ммоль/л	4,35	3,5–5,5
Креатинин, мкмоль/л	68,5	44–97
СКФ, мл/мин	95,3	80–120

Примечание. МК — мочевая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ня глюкозы до 7,2 ммоль/л и гликированного гемоглобина (7,5%). Диагностированы глюкокортикоид-индуцированный СД, АГ и назначена сахароснижающая (метформин 1000 мг/сут) и гипотензивная (периндоприл 2,5 мг/сут) терапия.

В течение 2011 г. — 30 внутримышечных введений бетаметазона (в среднем каждые 10 дней), при этом полного купи-

рования артрита достигнуть не удавалось, клинический эффект был явно недостаточным. В мае 2011 г. при обследовании у эндокринолога впервые выявлено 5-кратное снижение сыровороточного уровня кортизола (<27,6 нмоль/л при норме 138–635 нмоль/л) и 2-кратное свободного кортизола в моче (11,0 нмоль/сут при норме 24,8–496,8), сыровороточный уровень АКГГ также был низким (<5 пг/мл при норме <46 пг/мл).

В конце декабря обратился в ФГБУ «НИИР» РАМН. При осмотре отмечались артриты суставов плюсны, коленных и голеностопных суставов, симптомы гиперкортицизма (перераспределение жировой ткани, стрии, лунообразное лицо с плеторой, уменьшение мышечной массы, АД, гипергликемия). Пациенту было указано на недопустимость дальнейшего бессистемного использования бетаметазона, рекомендованы постоянное наблюдение у ревматолога и консультация эндокринолога. Для купирования подагрического артрита назначены НПВП с рекомендацией увеличить промежутки между введениями ГК. Пациент отказался от внутримышечных инъекций бетаметазона, к эндокринологу не обращался. Через 2–3 нед в январе 2012 г., во время новогодних праздников появились головная боль, анорексия, лихорадка до 38 °С, общее недомогание, миалгии, ортостатическая гипертензия, сердцебиение, боль в суставах. С клинической картиной надпочечниковой недостаточности больной госпитализирован в ФГБУ «НИИР» РАМН. Самостоятельно не передвигается из-за слабости, поступил на инвалидной коляске. При осмотре рост — 171 см, масса тела — 82 кг (снижение массы тела с 98 до 82 кг произошло в январе при отмене ГК), индекс массы тела — 28,0 кг/м², стрии на коже живота и ягодиц, угревые высыпания на коже спины, ожирение с преимущественным отложением жировой клетчатки в области живота, окружность талии — 102 см, окружность бедер — 99 см, уменьшение массы мышечной ткани в области конечностей. АД — 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 100 в минуту. Припухлость, боль при пальпации коленных, голеностопных суставов и суставов тыла стоп, ограничение объема движения в них. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм.

В сыворотке крови — гиперурикемия, высокий уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ), СОЭ, снижение уровня кортизола (табл. 1).

При анализе синовиальной жидкости методом поляризационной микро-

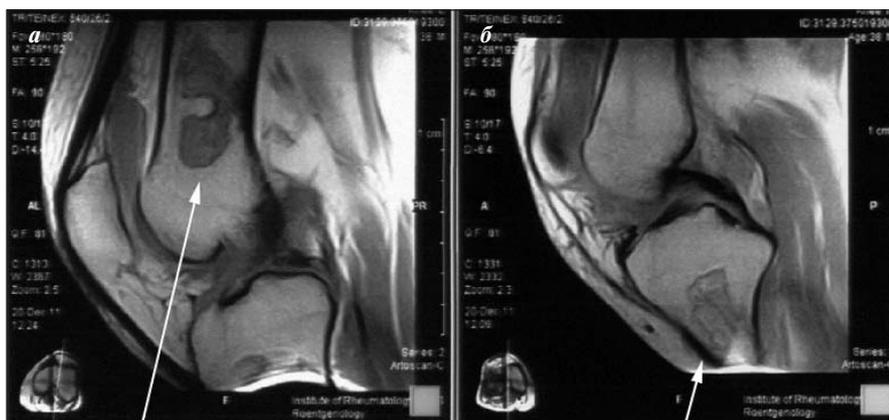


Рис. 2. МРТ коленных суставов: а — инфаркт костного мозга бедренной кости слева (стрелка); б — инфаркт костного мозга большеберцовой кости справа (стрелка)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Таблица 2. Лечение больного И. в ФГБУ «НИИР» РАМН

Препарат	2012 г.				
	январь	февраль	март	апрель*	
Преднизолон, мг	15–12,5	10 – 7,5	5–2,5	2,5 – отмена	
Мелатонин, мг, перед сном	3	3	Отмена	–	
Витамин С, мг, утром	1000	1000	Отмена	–	
Аллопуринол, мг	100	100	100	100	
Бензбромарон, мг**	25	50	50	50	
Колхицин, мг	1	1	1	Отмена	
Метформин, мг	1000	1000	1000	1000	
Периндоприл, мг	2,5	2,5	2,5	2,5	

Примечание. * – до октября 2012 г. препараты и их дозы оставались без изменений; ** – в сочетании с уралитом У по 1 мерной ложке 3 раза в день.

скопии выявлены кристаллы моноурата натрия. Определялись множественные тофусы: внутрикостные – на рентгенограммах дистальных отделов стоп, внутривисцеральные – при УЗИ почек. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленных суставов выявлены инфаркт костного мозга в бедренной кости слева и большеберцовой кости справа (рис. 2).

Поставлен диагноз: кристаллверифицированная подагра, тофусная форма (внутрикостная, нефролитиаз), хроническое течение, хронический артрит. Хроническая надпочечниковая недостаточность, ятрогенная (синдром отмены ГК). Синдром Кушинга. СД, индуцированный ГК, средней степени тяжести в стадии компенсации. Гипертоническая болезнь II стадии, дополнительный риск умеренный. Множественные инфаркты костного мозга.

Лечение надпочечниковой недостаточности

Заместительная ГК-терапия проводится при всех видах надпочечниковой недостаточности для стимуляции выработки собственного кортизола с последующим медленным снижением дозы препарата до полной его отмены. Оптимальным является назначение АКГГ, однако в аптечной сети препарат отсутствовал. В связи с этим был назначен преднизолон в дозе 15 мг/сут с последующим медленным снижением дозы до 10 мг/сут – дозу снижали по 2,5 мг (1/2 табл.) каждую неделю. Учитывая хороший клинический эффект, использовали альтернативную схему снижения дозы преднизолона (табл. 2).

В результате симптомы хронической надпочечниковой недостаточности регрессировали уже в течение первой недели приема преднизолона: исчезли лихорадка, общая слабость, потливость, перестала снижаться масса тела, полностью купировались явления артрита. Пациент стал набирать мышечную массу (к марту 2012 г. масса тела – 85 кг); сыровоточный уровень кортизола увеличился до 214 нмоль/л к маю, что свидетельствует о купировании надпочечниковой недостаточности.

Антигиперурикемическая терапия

Одновременно с преднизолоном больной получал антигиперурикемическую терапию: сочетание урикостатики (аллопуринол 100 мг/сут) с урикозуриком (бензбромарон

50 мг/сут). Сыровоточный уровень МК снизился до целевого уровня (с 756 мкмоль/л в январе до 330 мкмоль/л в феврале).

Достигнута нормоурикемия, которая сохраняется до настоящего времени. Артрит не рецидивировал.

Терапия сопутствующих заболеваний. Сахарный диабет

Продолжена сопутствующая терапия метформинном (1000 мг/сут). Минимизировать нежелательные явления помогло назначение пациенту различных препаратов, улучшающих механизмы контрглюкокортикоидного действия. Так, был проведен курс лечения актовегином, который оказывает многофакторное влияние, в том числе на процессы внутриклеточного метаболизма. Применительно к описываемой ситуации особенно важно инсулиноподобное действие препарата. Наиболее клинически значимый метаболический эффект актовегина, заключающийся в улучшении транспорта глюкозы и утилизации ее в тканях, связан с активностью входящих в его состав олигосахаридов [12]. Улучшая инсулиночувствительность в тканях, актовегин способствует снижению уровня гликемии [13], что в первую очередь необходимо учитывать у пациентов с СД 2-го типа. При инсулинорезистентности уровень МК может быть повышен, а у больных с подагрой такое повышение ассоциируется с более тяжелым течением заболевания [14]. Ранее мы использовали актовегин при лечении трофических язв у больных подагрой – во всех случаях отмечено заживление раневых поверхностей [15]. На основании этих данных проведен курс терапии актовегином (10 внутривенных капельных инъекций раствора по 1 г). Косвенным свидетельством положительного эффекта актовегина на углеводный обмен могло служить то, что уровень гликемии на фоне терапии преднизолоном (даже по 15 мг/сут) сохранялся в пределах нормы. Кроме того, уже на 3-й день применения актовегина отмечено исчезновение акне.

Артериальная гипертензия

Продолжена сопутствующая антигипертензивная терапия периндоприлом в дозе 2,5 мг/сут.

Нарушение циркадных ритмов (бессонница)

Больному был назначен мелатонин в дозе 3 мг/сут в связи с прямым показанием – бессонницей. Известно, что мелатонин

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей

Показатель	2011 г., декабрь		2012 г.		
		январь	февраль	март	май
МК, мкмоль/л	534	594	220	229	413
Кортизол, нмоль/л	<27,6	–	39	81	214
Глюкоза, ммоль/л	6,2	6,4	5,5	5,6	5,8
Холестерин, ммоль/л	5,0	4,5	4,5	4,1	4,7
СОЭ, мм/ч	22	53	5	1,0	1,0
СРБ, мг/л	15,6	190	–	–	10

нормализует циркадные ритмы, но отношение к совместному его назначению с ГК в литературе неоднозначно. Непосредственно надпочечниковая недостаточность не является показанием для приема препарата. Имеется некоторая настороженность в отношении совместного применения мелатонина и ГК, что нам представляется совершенно не обоснованным. У нашего пациента назначение мелатонина имело огромное значение для восстановления циркадных ритмов, значительно нарушенных под влиянием пролонгированного приема ГК.

Интересным и крайне важным для обоснования целесообразности использования мелатонина является представление о формировании надпочечниковой недостаточности. АКТГ и МСГ имеют общий прогениторный гормон. При болезни Аддисона из-за негативной обратной связи с кортизолом (которого недостаточно из-за повреждения надпочечников) наряду с высоким уровнем АКТГ отмечается высокий уровень МСГ. Именно это и обуславливает гиперпигментацию слизистых оболочек. При ятрогенной надпочечниковой недостаточности гиперпигментация не наблюдается, наоборот, в этих случаях уровень АКТГ снижен. Можно предположить, что МСГ и мелатонина также недостаточно. Этим можно объяснить бессонницу, чувство разбитости, заторможенность и снижение когнитивных функций у нашего пациента, т. е. все симптомы, характеризующие нарушение циркадных ритмов. Ведь больной длительно получал ГК, что в значительной степени обусловило нарушение циркадных ритмов.

Нарушение циркадного ритма не является проблемой исключительно ЦНС. Существует понятие периферического циркадного ритма, который не может восстанавливаться так быстро, как центральный, под действием мелатонина [16–18]. Успешному купированию нарушения циркадных ритмов способствует совместное использование препаратов центрального действия (мелатонин) и факторов, которые могут оказать периферическое действие. Показано, что периферическим влиянием обладают режим питания [19], а также катехоламины [20], ГК [21] и некоторые другие вещества. Наш пациент принимал ГК перорально утром и мелаксен вечером, что могло способствовать быстрому восстановлению циркадных ритмов и уменьшению симптомов надпочечниковой недостаточности.

Кроме того, утром больной получал витамин С в дозе 1000 мг/сут.

Обсуждение

Возникновение ассоциированных с длительным применением ГК осложнений, несмотря на их доказанную эффективность в лечении многих ревматических заболе-

ваний, хорошо известно и описано в литературе при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке, системных васкулитах [7]. Риск подобных осложнений напрямую зависит от длительности приема, дозы, метода введения препарата, наличия сопутствующих заболеваний, возраста пациента и др. У нашего пациента можно говорить о систематическом лечении ГК в течение 4 лет. Низкие дозы ГК ассоциируются с минимальным риском развития нежелательных эффектов [22], однако частота их нарастает по мере увеличения дозы и длительности приема [23]. Так, увеличение дозы преднизолона >7,5 мг/сут у больных РА, ранее более 6 мес получавших его в дозе ≤7,5 мг/сут, или без предшествующего (в течение 12 мес) его приема, ассоциировалось с 1,5-кратным риском повышения АД, развития глаукомы, депрессии [23].

У нашего пациента в пересчете на ежедневный прием преднизолона доза бетаметазона была небольшой (примерно 3 мг/сут). В такой низкой дозе побочные эффекты редки [22]. Однако у него отмечено появление синдрома Кушинга, развитие АГ и СД 2-го типа. Вероятно, доза одномоментно вводимого бетаметазона была высокой (эквивалентна 30 мг преднизолона). В этом случае использование бетаметазона, состоящего из двух компонентов, один из которых обеспечивал достижение быстрого пика концентрации препарата в сыворотке крови (уже через 1 ч), а другой – пролонгирование эффекта (период полувыведения – 36–54 ч), в большей мере влияло на риск развития побочных эффектов – синдрома Кушинга, СД 2-го типа, АГ. Наиболее интересным в данной ситуации представляется развитие хронической надпочечниковой недостаточности, дебют которой отмечен задолго до отмены препарата. Помимо типичных симптомов (сердцебиение, снижение АД до 100/60 мм рт. ст., общая слабость, недомогание, усиление боли в суставах), о наличии надпочечниковой недостаточности свидетельствовало снижение (в 5 раз) концентрации сывороточного уровня кортизола. Введение же бетаметазона приводило к кратковременному улучшению самочувствия, увеличению работоспособности, уменьшению боли в суставах. Однако уже на 2-й день симптомы надпочечниковой недостаточности возникали вновь.

При госпитализации пациент был не способен к самостоятельному передвижению (доставлен в палату на кресле-каталке) из-за выраженного воспаления суставов нижних конечностей, нуждался в посторонней помощи.

Как оказалось, выбранные нами доза преднизолона и схема ее снижения и отмены препарата были оправданы.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Перестала уменьшаться масса тела (85 кг), исчезли общая слабость, утомляемость, регрессировал артрит, пациент смог самостоятельно передвигаться. Сывороточный уровень кортизола нормализовался (214 нмоль/л в мае 2012 г.), как и уровень МК (табл. 3), пациент продолжал принимать аллопуринол и бензбромарон.

Таким образом, необходимо помнить, что длительное бесконтрольное лечение бетаметазоном может сопровож-

даться развитием осложнений, одно из которых – хроническая надпочечниковая недостаточность. Важным в этом случае представляется не только диагностика, но и лечение. В нашем случае лечение заключалось не только в назначении заместительной гормональной терапии, но и в минимизации нежелательных явлений, связанных с действием ГК, особенно учитывая наличие у пациента индуцированного ГК СД 2-го типа и АГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практ ревматол 2004;1:5–7.
2. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendation for gout – part II management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2006;65(10):1312–4.
3. Fernandez C., Noguera R., Gonzalez J.A. et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetate. J Rheum 1999;26:2285–6.
4. Janssens H.J., Janssen M., van der Lisdonk E.H. et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet 2008;371(9627):1854–60.
5. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I – предикторы эффективности терапии. Науч-практ ревматол 2008;3:62–7.
6. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III – частота развития нежелательных реакций. Науч-практ ревматол 2009;2:38–42.
7. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998;160 с.
8. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;199–205.
9. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 1989;321:492–6.
10. Vallotton M.B. Endocrine emergencies: disorders of the adrenal cortex. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1992;6:41–56.
11. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727–34.
12. Obermaier-Kusser B., Muhlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. Biochem J 1989;3:699–705.
13. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate. Arzneimittelforschung 1996;46(3):269–72.
14. Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonova V.A. et al. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and the severity of arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl II):432.
15. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение актовегина у больных с изъязвившимися подагрическими тофусами. Науч-практ ревматол 2005;5:35–9.
16. Davidson A.J., Castanon-Cervantes O., Leise T.L. et al. Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system. Eur J Neurosci 2009;29(1):171–80.
17. Kiessling S., Eichele G., Oster H. Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag. J Clin Invest 2010;120(7):2600–9.
18. Yamazaki S., Numano R., Abe M. et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science 2000;288(5466):682–5.
19. Damiola F., Le Minh N., Preitner N. et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes Dev 2000;14(23):2950–61.
20. Terazono H., Mutoh T., Yamaguchi S. et al. Adrenergic regulation of clock gene expression in mouse liver. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100(11):6795–800.
21. Balsalobre A., Brown S.A., Marcacci L. et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. Science 2000;289(5488):2344–7.
22. Da Silva J.A., Jacobs J.W., Kirwan J.R. et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006;65(3):285–93.
23. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1119–24.