

Досьє препарату: 60-летний опыт применения метилпреднизолона

Гормоны кортикостероидного ряда синтезируются корой надпочечников. Все кортикостероиды можно подразделить на минерало- и глюкокортикоиды (ГК). Первые регулируют водно-электролитный обмен путем влияния на транспорт ионов натрия и калия, а вторые получили свое название в связи с влиянием на поддержку стабильного уровня глюкозы крови. Кроме того, ГК участвуют в контроле обмена жиров и белков, повышают секрецию желудка и т. д. Особенно важным для практической медицины является свойство ГК угнетать воспалительный и иммунный ответ (Cronstein B.N., 1995).

Эффективность стероидных гормонов кортизона, гидрокортизона, преднизона и преднизолона в лечении бронхиальной астмы (БА), других болезней аллергического генеза, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунной патологии несомненна. Вместе с тем применение этих ГК ограничено вследствие их способности вызывать такие неблагоприятные эффекты, как нарушение минерального баланса, активация воспалительных поражений (туберкулез, пептическая язва), гипергликемия, мышечные спазмы, гипертония, формирование луноподобного лица, чрезмерный аппетит (Feinberg S.M. et al., 1957; Barnes P.J., 1998).

Создание метилпреднизолона и его современные препараты

Вышеперечисленные побочные явления обусловили необходимость поиска противовоспалительных ГК, характеризующихся лучшим профилем безопасности и переносимости. В результате был синтезирован метилпреднизолон (МП), отличие которого от преднизолона состоит в замене атома водорода на метильную группу в положении 6 (Feinberg S.M. et al., 1957).

МП был синтезирован в США в основанной в 1886 г. лаборатории Upjohn, которую впоследствии приобрела компания Pfizer (США). Эта лаборатория с середины XX ст. специализировалась на промышленном производстве стероидов с помощью бактериальной ферментации и окисления (Hogg J.A., 1992). К идее создания МП ученых лаборатории Upjohn подтолкнуло сообщение о том, что гидрокортизон метаболически деактивируется путем окисления в печени с образованием 6-гидрокси-производных. Основываясь на данном факте, исследователи заблокировали метаболизм преднизолона, разместив метильную группу в уязвимом 6-положении с целью защиты стероида от окислительных ферментов. Полученный таким образом МП оказался более мощным, чем преднизолон (Sneader W., 2005). В 1955 г. МП был одобрен для использования в медицинских целях (Fischer J., Robin G.C., 2006), а в 1957 г. был выведен на фармацевтический рынок как Медрол. В наше время МП входит в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, то есть является крайне важным для современной медицины препаратом (WHO Model List of Essential Medicines, 2015).

Синтетические ГК представлены в виде форм для перорального и парентерального введения. Поле их применения включает контроль воспаления при многих заболеваниях (БА, ревматоидный артрит), а также супрессию нежелательных иммунных реакций (например, при отторжении трансплантата) (Cronstein B.N., 1995). На данный момент на фармацевтическом рынке Украины представлена линейка высококачественных препаратов МП производства компании Pfizer, которая включает:

- Медрол – таблетированный препарат, содержащий 4, 16 или 32 мг МП в 1 таблетке;
- Солу-Медрол – порошок, содержащий метилпреднизолона натрия сукцинат (МПНС) 40, 125, 500 или 100 мг, а также растворитель (бензиловый спирт 9 мг/мл, вода для инъекций) для приготовления раствора для инъекций;
- Депо-Медрол – суспензия для инъекций, содержащая 40 мг МП ацетата (МПА) в 1 мл.

Противовоспалительное действие МПНС (Солу-Медрол) приблизительно на 20% превышает аналогичный показатель преднизолона (Szeffler S.J. et al., 1986). Поскольку МПНС высокорастворим в воде, его можно назначать в малом объеме растворителя, что особенно удобно для внутривенного введения при потребности в максимально быстром достижении высокой концентрации МП в крови (Physicians' Desk Reference, 1994).

Ревматологические заболевания

Применение пероральных ГК способно снижать смертность у пациентов с системной красной волчанкой

(Weissmann G., 1993). Высокодозовая внутривенная терапия МП (1 г МП на протяжении 30 мин 1 р/сут 3 дня) у пациентов с люпус-нефритом приводила к улучшению функции почек на 20%. У 60% ответивших на стероидную терапию достигнутое при помощи МП улучшение сохранялось на протяжении 6 мес (Kimberly R.P. et al., 1981).

Для многих пациентов с остеоартритом единственной возможностью сохранения повседневной активности и трудоспособности являются внутрисуставные инъекции ГК, способные эффективно устранять болевой синдром и ликвидировать синовит. Режим применения ГК в каждом случае определяется индивидуально, при этом оптимальным является 3-4-кратное введение препарата в пораженный сустав в течение года. Минимально допустимый межинъекционный промежуток для короткодействующих ГК составляет 5-7 сут, для ГК со средней длительностью действия – 1 мес, для ГК пролонгированного действия – 2 мес.

На сегодня хорошо изучен и широко применяется в клинической практике депо-ГК МП (Депо-Медрол), характеризующийся меньшим риском развития побочных явлений по сравнению с другими ГК, назначаемыми при остеоартритах. Депо-Медрол обладает выраженным и длительным противовоспалительным эффектом (до 8 нед), что позволяет использовать его для интраартикулярного введения с оптимальной частотой (1 раз в 2 мес) при сохранении высоких показателей ответа на терапию (Проценко Г.А., 2016).

A. Silvinato и W.M. Bernardo (2017) провели обобщающий анализ исследований внутрисуставного введения различных ГК (МПА, триамцинолона ацетонида (ТА) и тримацинолона гексацетонида – ТГ) при воспалительном артрите или остеоартрите коленного сустава. Было установлено, что МПА и ТА одинаково эффективно улучшают функцию сустава в период до 12 нед после введения, однако МПА более выраженно снижает боль, чем ТА, в период до 6 нед. Хотя анагетическое действие ТГ развивается быстрее, через 2-24 нед после введения разница между МПА и ТГ по выраженности обезболивания отсутствует. При оценке функционального состояния сустава в период до 6 нед после введения при ревматоидном артрите и до 24 нед после введения при остеоартрите отличий между МПА и ТГ выявлено не было.

Открытое клиническое исследование В.В. Паламарчука и К.А. Булавина (2010) включало пациентов (n=73) в возрасте 34-84 лет с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов (n=24), а также с остеохондрозом поясничного и шейного отделов позвоночника, сопровождающимся протрузиями дисков и различной корешковой симптоматикой (n=49). Всем больным проводилось комплексное лечение (вазотропная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтические мероприятия, лечебная физкультура). Пациентам основной группы дополнительно был назначен препарат Солу-Медрол (ежедневное однократное введение 125 мг внутривенно в течение 5 сут). Во время или после введения Солу-Медрола в 9 (12,3%) случаях возникла артериальная гипертензия (в основном у пациентов пожилого/старческого возраста). Иных побочных действий отмечено не было. Уже после 1-2 дней терапии участники основной группы отмечали положительную динамику в виде снижения интенсивности болевого синдрома. После 5-дневного курса Солу-Медрола у большинства пациентов наблюдалось отсутствие суставных/радикулярных болей или выраженное снижение их интенсивности. Через 10 сут применения препарата у пациентов с остеохондрозом группы МП зафиксировали достоверное улучшение, подтверждавшееся уменьшением субъективной оценки боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) как в состоянии покоя, так и при движении (на 38,6 и 41,7% соответственно; p<0,05 в обоих случаях). В то же время в контрольной группе динамика показателей была менее выраженной (снижение болевых

ощущений на 17,5 и 21,2% соответственно). У 89,8% пациентов имели место уменьшение выраженности болей в поясничном отделе позвоночника и полное отсутствие радикулярных болей; у остальных 10,2% интенсивность болевого синдрома снизилась. У пациентов с остеоартритом боль по ВАШ в покое и при ходьбе уменьшилась на 32,7 и 39,1% соответственно (для обоих показателей p<0,05) в группе Солу-Медрола и всего на 15,6 и 19,4% соответственно (p<0,05) в контрольной группе. Таким образом, Солу-Медрол является эффективным препаратом, добавление которого в схему комплексной терапии больных с остеохондрозом и остеоартритом существенно улучшает результат лечения. При этом Солу-Медрол показал хороший профиль переносимости.

В исследовании STIVEA пациенты с ранним воспалительным полиартритом (n=222) были рандомизированы в группы 3-кратной еженедельной внутримышечной инъекции МПА или плацебо. Оценка результатов проводилась через 6 и 12 мес после первой инъекции. Выяснилось, что пациенты группы плацебо чаще нуждались в применении болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), чем участники группы МП (76 против 61%). Через 12 мес разрешение артрита без БМАРП было достигнуто у 9,9% (11/111) участников группы плацебо и 19,8% (22/111) пациентов, принимавших МПА. Таким образом, в случае раннего воспалительного полиартрита лечение МП позволяет отсрочить назначение БМАРП и предупредить прогрессирование заболевания до ревматоидного артрита у каждого 10-го больного (Verstappen S.M. et al., 2009).

Показано также, что предоперационное введение 125 мг МП пациентам, подлежащим тотальной артропластике коленного сустава, сопровождается снижением маркеров эндотелиального повреждения (синдекан 1, растворимый тромбомодулин плазмы, sE-селектин) и уменьшением системного воспалительного ответа (согласно уровню С-реактивного белка) по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо (Lindberg-Larsen V. et al., 2017).

Аллергические заболевания

МП показан для лечения тяжелых или инвалидизирующих аллергических состояний, не отвечающих на стандартную терапию, в том числе анафилактического шока и астматического статуса (Cronstein B.N., 1995). Хотя препаратом выбора при анафилактическом шоке является адреналин, высокие дозы инъекционных ГК, например МПНС, в качестве дополнительной терапии снижают воспаление и уменьшают чрезмерную проницаемость сосудов, предупреждая ухудшение состояния пациента (Holgate S.T., 1993). Получены также позитивные результаты при назначении МП при аллергическом дерматите, буллезном пемфигоиде (Cronstein B.N., 1995).

ГК являются неотъемлемым компонентом лечения БА, поскольку угнетают воспаление дыхательных путей – центральный компонент патогенеза этого заболевания. Противовоспалительное действие ГК опосредовано супрессией генетической транскрипции воспалительных цитокинов и активацией транскрипции некоторых других медиаторов. Негеномными механизмами противовоспалительного влияния ГК выступают их связывание с неклассическими мембраносвязанными рецепторами и потенцирование α_1 -адренергического действия в гладких мышцах бронхов. Негеномные механизмы действуют быстрее, но менее длительно, чем геномные (Alangari A.A., 2010).

В исследовании с участием детей в возрасте 8 мес – 15 лет с обострениями БА S. Press и R.S. Lipkin (1991) обнаружили, что внутривенное применение МП и аминофиллина в отделении неотложной терапии значительно уменьшало количество госпитализаций. Эти препараты назначались в качестве терапии второй линии детям с острым бронхоспазмом, не отвечавшим на ингаляционную терапию альбутерола сульфатом или метапротеренолом. В исследовании T. Oхaki и соавт. (1990) 28 пациентам с обострениями БА назначалось внутривенное введение МП на протяжении 3 дней. Проведенное определение функции легких показало, что прием МПНС сопровождался тенденцией к повышению объема форсированного

Продолжение на стр. 34.

Досьє препарату: 60-летний опыт применения метилпреднизолона

Продолжение. Начало на стр. 33.

выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и парциального давления кислорода. Общее клиническое улучшение расценивалось как хорошее/отличное у 85% больных. В двойном слепом рандомизированном исследовании S.M. Schneider и соавт. (1988) применение 30 мг/кг МПНС у пациентов с острым бронхоспазмом также имело следствием выраженное снижение частоты госпитализаций: стационарного лечения требовали 19% участников группы МПНС и 44% – группы плацебо.

Неврологические заболевания

Рассеянный склероз (РС) является воспалительным демиелинизирующим заболеванием, при котором разрушается миелиновая оболочка нейронов центральной нервной системы. МП играет важную роль в лечении РС в связи с угнетением каскада воспалительных цитокинов и активации Т-клеток, снижением экстравазации иммунных клеток в центральной нервной системе. Кроме того, МП содействует апоптозу активированных иммунных клеток, уменьшает цитотоксическое влияние оксида азота и фактора некроза опухоли (Sloka J.S., Stefanelli M., 2005).

S. Liu и соавт. (2017) провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований применения пероральных и внутривенных форм МП в лечении РС. Было установлено, что обе формы МП одинаково эффективны. Что касается побочных явлений, то наблюдалось лишь одно отличие: при приеме перорального МП бессонница встречалась чаще, чем при введении внутривенного препарата. Авторы объясняют это пролонгированной биодоступностью пероральной формы и во избежание нарушений сна рекомендуют прием препарата в утреннее время.

В испытании D.H. Miller и соавт. (1992) пациентам с РС проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга до и после 3-дневного курса высокодозовой внутривенной терапии МП. Было показано, что в 36% случаев подобное лечение имело устойчивый и быстрый эффект в отношении уменьшения выраженности нарушений гематоэнцефалического барьера. Быстрая коррекция таких нарушений обеспечивает ускорение восстановления после острых эпизодов РС. При определении содержания МП в грудном молоке у кормящих женщин, которым этот препарат был назначен с целью лечения послеродового обострения РС, выяснилось, что уровень поступления МП в грудное молоко очень низкий. Поскольку терапия МП обычно носит кратковременный характер, контакт младенца с препаратом крайне невелик, то есть при наличии показаний МП можно применять у женщин в период лактации (Boz C. et al., 2017).

В исследовании T.C. Spoor и соавт. (1986) у пациентов с невритом оптического нерва назначение МПНС 1 г/сут на протяжении 2-5 дней приводило к быстрому разрешению процесса и восстановлению зрительной функции, в то время как у больных, не получавших такого лечения, развилась необратимая потеря зрения. Авторский коллектив рекомендует пациентам в возрасте 21-45 лет с оптическими невритами аутоиммунного или неизвестного происхождения краткий курс мегадоз внутривенных ГК.

Пациенты с острыми повреждениями спинного мозга (ОПСМ) пребывают в группе риска развития стойкого неврологического повреждения. Один из главных путей реализации подобного повреждения – перекисидацию липидов – можно затормозить с помощью назначения МПНС. Внутривенное введение этого ГК следует начать в течение 8 ч после травмы, поскольку повреждение, опосредованное перекисидацией липидов, является необратимым (Hall E.D., 1991). Исследование National Acute Spinal Cord Injury Study 2 подтвердило преимущества назначения МПНС пациентам с ОПСМ. В рандомизированном контролируемом исследовании W. Young и M.V. Bracken (1992) у пациентов, которым вводили внутривенно МП в течение 8 ч после повреждения, наблюдалось более выраженное улучшение, чем у больных, получивших плацебо, при контроле как через 6 нед, так и через 6 мес после ОПСМ. Улучшение было отмечено при оценке двигательных функций ($p=0,05$ через 6 нед; $p=0,03$ через 6 мес), болевой чувствительности к уколам иглой ($p=0,06$ через 6 нед; $p=0,02$ через 6 мес), тактильной чувствительности ($p=0,03$ при обоих измерениях). Высокодозовая терапия МП достоверно повышала показатели восстановления даже при

тяжелых ОПСМ с полной потерей чувствительности ниже уровня поражения. Режим назначения МПНС предусматривал болюсное введение дозы 30 мг/кг с дальнейшей поддерживающей инфузией 5,4 мг/кг/ч на протяжении последующих 23 ч. Благоприятное воздействие МП имело место в случае начала лечения в течение 8 ч после поражения, что подчеркивает важность раннего вмешательства с назначением максимальных рекомендованных доз. В ходе дальнейшего наблюдения за участниками National Acute Spinal Cord Injury Study было установлено, что через 1 год у пациентов, получавших МПНС, наблюдались лучшие показатели чувствительности и двигательной функции, чем в контрольной группе (Bracken M.V. et al., 1992).

Заболевания дыхательной системы

Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых ($n=1667$) и 6 когортных ($n=4095$) исследований позволил установить, что практически во всех испытаниях ГК уменьшали длительность пребывания в стационаре, в частности в отделении интенсивной терапии; сокращали продолжительность внутривенной антибиотикотерапии; ускоряли стабилизацию клинического состояния. Поскольку существующие доказательства указывают, что пользу от назначения ГК при негоспитальных пневмониях возможно получить лишь при поддержке достаточных сывороточных концентраций на протяжении суток, у этих больных целесообразно применять ГК с длительным периодом полураспада (например, МП) и средства с пролонгированным действием (МП в форме депо) (Wan Y.D. et al., 2016).

При пневмоцистной пневмонии, являющейся наиболее распространенным жизнеугрожающим состоянием у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, также рекомендована вспомогательная терапия ГК (Cronstein V.N., 1995). В данной группе ГК следует применять при уменьшении парциального давления кислорода до уровня <70 мм рт. ст. У пациентов с пневмоцистной пневмонией терапия ГК снижает смертность, вероятность развития дыхательной недостаточности и выраженность уменьшения оксигенации. При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, МПНС следует назначать в дозе 30 мг 2 р/сут в 1-5-й день, 30 мг 1 р/сут – на 6-10-й день и 15 мг 1 р/сут – на 11-21-й день терапии (The National Institutes of Health-University of California Expert Panel, 1990).

A. Tamura и соавт. (2008) изучали влияние пульс-терапии МП у детей с пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, рефрактерной к антибиотикотерапии (отсутствии клинического и рентгенографического улучшения после 7 дней применения антибактериального препарата). Внутривенное введение МП в дозе 30 мг/кг на протяжении $10,2 \pm 2,8$ дня с дальнейшим постепенным уменьшением дозы сопровождалось снижением лихорадки уже через 4-14 ч после инициации стероидной терапии. Параллельно были отмечены быстрое уменьшение выраженности рентгенологических нарушений (инфильтраты, плевральный выпот), улучшение лабораторных показателей. Побочных явлений авторы данного исследования не обнаружили.

МП также применяется в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). В частности, в плацебо-контролируемом исследовании SCOPE (Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Trial) этот ГК назначался внутривенно в дозе 125 мг каждые 6 ч в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона и постепенным снижением дозы. В первый же день лечения в группе МП был отмечен больший прирост ОФВ₁ (на 100 мл), чем в группе плацебо. Применение ГК позволило достоверно сократить длительность стационарного лечения (8,5 против 9,7 дня) и уменьшить количество случаев неэффективности терапии (Erbland M.L. et al., 1998).

Сравнение назначения МП и дексаметазона на протяжении 7-14 дней на фоне базисной терапии (антибиотики, бронходилататоры, оксигенотерапия) при обострениях ХОЗЛ показало, что в группе МП ОФВ₁ увеличился гораздо более значительно ($с 46,7 \pm 10,6$ до $67,5 \pm 12,4\%$), чем в группе дексаметазона ($с 50,1 \pm 7,6$ до $58,9 \pm 10,8\%$). Разница оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Авторы работы сделали вывод, что применение МП позволяет снизить воспалительную реакцию в дыхательных путях и ликвидировать бронхоспазм быстрее, чем использование дексаметазона (Li H. et al., 2003).

Другие области применения

Пациенты с болезнью Крона, у которых на фоне диеты, приема противодиарейных препаратов, сульфасалазина или метронидазола не наступает улучшение, подлежат лечению ГК, в том числе МП (Cronstein V.N., 1995). Первые поколения ГК применяются с целью индукции ремиссии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника еще с 1970-х гг. (Dubois-Camacho K. et al., 2017). В мультицентровом двойном слепом исследовании European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS; Malchow H. et al., 1984) оценивали эффекты сульфасалазина, 6-МП и их комбинации у пациентов ($n=452$) с болезнью Крона. Участники были распределены в группы высокодозового 6-МП, 6-МП в сочетании с 3 г сульфасалазина, монотерапии сульфасалазином (3 г/сут) или плацебо; лечение длилось 6 нед, далее препараты назначались в поддерживающих дозах. При анализе всех пациентов и отдельных подгрупп (активное заболевание, заболевание отдельных участков кишечника) было установлено, что 6-МП является наиболее эффективным препаратом. Монотерапия сульфасалазином оказалась наименее действенным режимом.

Внутривенное назначение МП обладает антиэметическим действием у пациентов, подлежащих химиотерапии. В двойном слепом рандомизированном исследовании F. Roila и соавт. (1988) сравнивалась противорвотная эффективность внутривенных препаратов МП и метоклопрамида у 67 больных с раком грудной железы, внутривенно получавших циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил. Было показано, что МП так же действенно предупреждает рвоту, как метоклопрамид, и при этом обладает лучшей переносимостью. МП применяется и в качестве паллиативной терапии, улучшающей качество жизни больных с терминальными стадиями рака. T. Popiela и соавт. (1989) установили, что МП в дозе 125 мг на протяжении 56 дней подряд значительно улучшал качество жизни таких пациентов согласно их собственной оценке симптомов (тошнота, рвота, боль, нарушения аппетита и сна, слабость, тревожность и т. д.).

Болезнь Меньера представляет собой заболевание внутреннего уха, проявляющееся частыми головокружениями (96,2%), звоном в ушах (91,1%), сенсоневральной тугоухостью (87,7%) (Crane V.T., Minor L.V., 2015). В исследовании E. Masoumi и соавт. (2017) с участием 80 пациентов с болезнью Меньера было показано, что внутритимпаническое назначение МП (40 мг/дл 3 р/нед) сопровождалось более благоприятной динамикой симптомов, чем введение дексаметазона (4 мг/дл 3 р/нед). Хотя через 1 мес доля контроля головокружения по числовой шкале в группе дексаметазона составила 75%, а в группе МП – 66%, через 6 мес в группе дексаметазона показатели вернулись к исходному уровню, в то время как в группе МП сохранились более высокие значения. Таким образом, при болезни Меньера действие МП является более устойчивым, чем эффект дексаметазона.

Лечение головной боли, связанной со злоупотреблением медикаментами, требует немедленного прекращения приема причинных препаратов, а в некоторых случаях – назначения протокола детоксикации с целью избежать синдрома отмены. В исследовании M. Paolucci и соавт. (2017) мост-терапия, состоящая из внутривенного введения МП и диазепама на протяжении 5 дней, привела к значительному уменьшению частоты головных болей как во время прохождения детоксикации, так и в первые 3 мес после прекращения использования причинного медикамента. Через 3 мес в группе МП количество дней с головной болью в месяц составило 3,0, тогда как в группе, участники которой просто прекратили прием препаратов, – 9,4.

Согласно реестру клинических исследований clinicaltrials.gov, на данный момент продолжают исследования применения МП в разнообразных областях медицины, в том числе в терапии атаксии Фридрейха, анкилозирующего спондилита, феномена Рейно, острого респираторного дистресс-синдрома, артропатии Шарко и других осложнений сахарного диабета, метастатического рака простаты, острого алкогольного гепатита, синдрома поликистозных яичников, нефротического синдрома, а также при проведении экстракорпорального оплодотворения.

Таким образом, 60-летний клинический опыт применения МП при различных заболеваниях (ревматических, аллергических, неврологических и др.) обеспечивает весомые доказательства эффективности и безопасности данного ГК. Присутствующие на фармацевтическом рынке Украины формы МП (таблетированная – Медрол, инъекционная – Солу-Медрол, суспензия для инъекций длительного действия – Депо-Медрол) позволяют выбрать оптимальный способ введения при любом патологическом состоянии, требующем назначения ГК.

Подготовила Лариса Стрильчук

