

Д.Л. Федьков, к. мед. н., **К.В. Мазанко**, кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Пульс-терапія глюкокортикоїдами в ревматології: кому, як, скільки?

Глюкокортикоїди (ГК) використовують у медичній практиці для лікування запальних захворювань останні 60 років. У 1969 році високі дози ГК внутрішньовенно (в/в) були вперше застосовані для запобігання реакції відторгнення трансплантованої нирки, а в 1976 році – для лікування люпус-нефриту. Саме успішне використання пульс-терапії (ПТ) у хворих із реакцією відторгнення трансплантата, в основі якого лежить ціла низка аутоімунних порушень, стало основою для застосування ПТ у хворих з аутоімунними ревматичними захворюваннями. На сьогодні ПТ ГК є одним зі швидких і надійних способів виведення хворих із тяжких, загрозливих для життя станів при ревматичних захворюваннях.

ПТ із використанням ГК – це введення в/в надвисоких доз (>250 мг/добу) ГК для досягнення швидкого терапевтичного ефекту та зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів.

Найчастіше для ПТ застосовують Солу-Медрол (метилпреднізолону (МП) натрію сукцинат), який одержують шляхом хімічної модифікації гідрокортизону. МП є препаратом середньої тривалості дії (біологічний період напівжиття в тканинах – 12-36 год), із потужним протизапальним ефектом (його активність у 1,25 раза перевищує активність преднізолону), низькою схильністю до затримки натрію та води (співвідношення ГК-ефекту до мінералокортикоїдного – 6:1) порівняно з гідрокортизоном.

Патогенетичне обґрунтування використання ПТ

ГК справляють ефекти, котрі поділяють на дві групи: геномні та негеномні. Для реалізації геномного ефекту необхідний пролонгований прийом ГК. У нещодавньому дослідженні М. Noack і співавт. було доведено, що ГК пригнічують синтез

і секрецію таких прозапальних цитокінів: інтерлейкін-17 (ІЛ-17), ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-10 та інтерферон- γ [1].

При ПТ імуносупресивний ефект настає швидко, що пояснюється залученням і негеномних механізмів, які реалізуються такими шляхами:

1) ГК інгібує ядерний фактор транскрипції «каппа-бі» (NF- κ B), що призводить до зниження експресії генів прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, фактора некрозу пухлини- α . Цей процес називається транспресією.

2) Стабілізація мембран: у високих дозах молекули ГК вбудовуються в клітинну мембрану нейтрофілів і моноцитів, унаслідок чого змінюються їхні функціональні властивості: зменшується циркуляція йонів натрію й кальцію крізь мембрану. Це призводить до зниження активності цих клітин і, відповідно, сприяє зниженню інтенсивності запального процесу.

3) Рецептори до ГК існують також і на мембрані клітини (membrane glucocorticoid receptors – mGCR). При зв'язуванні гормона з mGCR відбувається активація ліпомодуліну, який пригнічує

продукцію прозапальних простагландинів і лейкотрієнів.

Практичні аспекти застосування ГК у режимі ПТ

Класична схема ПТ: швидка інфузія надвисоких доз МП 15-20 мг/кг/добу (до 1000 мг/м²) за 30 хв, курс лікування становить 3 дні. Максимальна концентрація МП у плазмі крові після такої інфузії спостерігається протягом 1-ї години, після чого препарат швидко перерозподіляється в організмі, а вже через добу в сироватці визначається його мінімальна концентрація. Слід зауважити, що при повільнішому введенні препарату імуносупресивний ефект менш виразний, що значно знижує клінічну ефективність. Інші варіанти застосування МП у режимі ПТ наведено в таблиці.

При проведенні ПТ слід дотримуватися таких правил: здійснювати жорсткий відбір кандидатів (із тяжкими формами захворювань, які не піддаються звичайному лікуванню ГК, вісцеральними формами ревматичних захворювань); інфузію МП у дозі 1000 мг проводити протягом 30–40 хв; контролювати загальний стан хворого, частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск, частоту дихання 1 раз до інфузії й не менш як 3 рази протягом доби після інфузії; негайно реагувати на будь-які скарги хворого, що виникли під час або після інфузії, з продовженням спостереження до їх зникнення; особливу увагу приділяти хворим із захворюваннями серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, порушення ритму та провідності) й цукровим діабетом.

Метою ПТ є швидше досягнення лікувального ефекту та зниження потреби в тривалому застосуванні стероїдів і, як наслідок, зменшення кількості та ступеня виразності побічних ефектів. Покращення стану хворого спостерігається приблизно через 3 тиж після ПТ. При деяких захворюваннях позитивна динаміка спостерігається вже протягом 1-го тижня лікування. Відсутність пролонгованого інгібувального впливу ПТ на гіпоталамо-гіпофізарну систему забезпечує від розвитку недостатності надниркових залоз. Отже, ПТ має добре співвідношення ризик/користь і є ефективною щодо короткочасного контролю запалення.

Основні показання до застосування препарату Солу-Медрол у ревматології (як додаткова терапія для короткотривалого застосування при загостренні процесу) [2]:



Д.Л. Федьков

- посттравматичний остеоартрит;
- синовіт при остеоартриті;
- ревматоїдний артрит, у тому числі ювенільний ревматоїдний артрит – ЮРА (в деяких випадках необхідна підтримувальна терапія низькими дозами);
- гострий і підгострий бурсит;
- епіконділіт;
- гострий неспецифічний теносиновіт;
- гострий подагричний артрит;
- псоріатичний артрит;
- анкілозивний спонділіт;
- системний червоний вовчак – СЧВ (люпус-нефрит);
- гострий ревматичний кардит;
- дерматоміозит (поліміозит);
- вузликовий поліартеріїт;
- синдром Гудпасчера.

Особливості ПТ МП при окремих захворюваннях

ПТ МП у хворих на СЧВ призначають у разі неефективності базисного лікування чи атипового перебігу СЧВ. Згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR), Європейської противревматичної ліги (EULAR) та Європейської асоціації нефрологів, діалізологів і трансплантологів (ERA-EDTA) терапія люпус-нефриту починається з в/в введення МП 500-750 мг/добу протягом 3 днів, після цього – переведення на пероральний преднізолон по 0,5 мг/кг/добу протягом 4 тиж із подальшим зменшенням дози до ≤ 10 мг/добу протягом 4-6 міс [3].

Н. Ikushima та співавт. описали клінічний випадок застосування ПТ при пізньому дебюті СЧВ. Хвора 85 років із плевритом і перикардитом, асоційованими з дуже пізнім дебютом СЧВ. Після неефективної стандартної терапії ГК, незважаючи на старечий вік, хворій проведено ПТ МП, яка пройшла без клінічно значущих побічних реакцій і зумовила значне покращення стану хворої. Атиповий перебіг СЧВ може значно ускладнити діагностику захворювання. У таких випадках слід особливо ретельно зважувати співвідношення можлива користь / ризик, особливо в осіб похилого віку [4].

Широкого застосування ПТ МП набула й при тяжких системних проявах ЮРА. К.Й. Алексєєва та співавт. досліджували ефективність ПТ МП у початковій дозі 12,5 мг/кг/добу з поступовим

Вид	Дозування
Міді-ПТ	500 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів
Міні-ПТ	250 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів
Комбінована ПТ	1000 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів + 15-20 мг/кг (1000 мг) циклофосфаміду (ЦФ) в/в крапельно на другий день
Синхронна ПТ	Проведення плазмаферезу курсом (3-6 процедур) із подальшою комбінованою ПТ із ЦФ. Одразу після першої процедури плазмаферезу проводиться послідовне введення 1000 мг МП і 1000 мг ЦФ, після всіх сеансів плазмаферезу вводять тільки МП у дозі 500-1000 мг

зниженням дози в поєднанні з препаратами імуноглобуліну в/в, антибіотиками широкого спектра дії в 33 хворих. Контрольну групу становили 20 хворих, зіставних за клінічною симптоматикою та лабораторними показниками активності процесу, котрі отримували імуноглобулін в/в, антибіотики та ГК внутрішньосуглобово, але без ПТ МП. Комбінована терапія з використанням ПТ була достовірно ефективнішою щодо лікування ЮРА порівняно з контрольною групою. Вона дала змогу досягти ремісії небезпечних для життя системних проявів у більш ранній термін: зниження температури та зникнення висипу – протягом 1-го тижня лікування; полісерозиту, кардиту та пневмоніту – через 2,5 тиж; лімфаденопатії й гепатоспленомегалії – через 1 міс. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та інші лабораторні показники нормалізувалися через місяць після початку лікування. Запропонована схема лікування виявилася ефективною альтернативою пероральному застосуванню преднізолону у хворих на алергосепсис Віслера – Фанконі й тяжкі варіанти ЮРА з небезпечними для життя системними проявами [5].

У хворих на ЮРА ПТ МП використовують досить часто, особливо при рефрактерному перебігу хвороби з тяжкими системними проявами. ПТ МП слугує своєрідним «мостом» у терапії: МП викликає швидке покращення стану хворого, поки розгортається дія базисних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів. Дослідження Y. Aghighi та співавт. показало ефективність ПТ МП у 120 дітей з ЮРА. Було встановлено, що терапія асоціювалася зі значним зниженням болючості суглобів і тривалості ранкової скутості. Показники ШОЕ та С-реактивного білка знизилися. Середня тривалість ремісії становила 3,3±0,7 міс [6].

Анкілозний спонділіт також є показанням до ПТ МП у разі неефективності чи непереносимості інших видів лікування. Так, у дослідженні I.Z. Gaydukova та співавт., у яке увійшли хворі з BASDAI ≥4 балів, на 2-й тиждень після ПТ МП (500 мг/добу) BASDAI знизився з 6,6 до 3,7, на 4-й тиждень – до 3,5, на 12-му тижні – до 3,2 бала (p<0,001). Концентрація С-реактивного білка знизилася з 6,1 до 4,6 мг/л (p<0,05). У 13 з 20 хворих спостерігалися незначні побічні ефекти, що не потребували корекції терапії [7].

Побічні ефекти та протипоказання до проведення ПТ МП

ПТ МП асоційована з потенційно серйозними ускладненнями. У восьми дослідженнях за участю 344 хворих було зареєстровано побічні ефекти (всього 323), які пов'язані з ПТ МП, із частотою 35 випадків на 100 осіб. У чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях серед хворих на ревматоїдний артрит і системний склероз відношення шансів окремих побічних ефектів не були статистично значущими, за винятком гіперемії, розладів серцевого ритму, порушення смаку, респіраторних інфекцій і головного болю. У чотирьох неконтрольованих дослідженнях найчастішими побічними ефектами були підвищення діастолічного тиску крові, гіперемія та гіперглікемія [8].

М. Ohshima та співавт. досліджували вплив ПТ МП на діяльність серця. У трьох хворих на СЧВ середня ЧСС до лікування становила 72 уд/хв. Через 61 год після введення МП почала розвиватися синусова брадикардія: ЧСС знизилася на 30% (50,4 уд/хв). Мінімальна ЧСС становила 38 уд/хв. Це тривало протягом 169 год. Інших причин появи синусової брадикардії не було [9].

В іншому дослідженні визначали побічні ефекти ПТ у 213 дітей, хворих на ревматичні захворювання. У 22% пацієнтів спостерігали побічні реакції.

У 10% пацієнтів спостерігали аномальну поведінку (зміни настрою, гіперактивність, психози, дезорієнтація, порушення сну). Іншими побічними ефектами були головний біль (5,2%), диспепсичні розлади (4,7%), свербіж (4,2%), блювання (3,8%), гіпертензія (2,3%), біль у кістках (1,5%), запаморочення (1,5%), втома (1%), гіперглікемія (1%), спонтанні переломи (1%) й анафілаксія (0,5%) [10].

Визначено, що частота розвитку інфекційних ускладнень є дозозалежною. Чим вища доза МП, тим вищий ризик приєднання інфекції після проведення ПТ [11].

ПТ МП у рідкісних випадках може спричинити гостре ураження печінки. У літературі зареєстровано всього 12 випадків ушкодження печінки після лікування хворих із розсіяним склерозом ПТ МП [12].

Основними протипоказаннями до ПТ МП є системні інфекції, в тому числі грибовий сепсис, неконтрольована гіпертензія, а також гіперчутливість до стероїдних препаратів. Також слід зважати на наявність у хворих цукрового діабету [13].

Висновки

ПТ ГК залишається ефективним і безпечним методом лікування при тяжких, загрозливих для життя станах завдяки певним молекулярним механізмам, які проявляються тільки в режимі ПТ і зумовлюють виразний протизапальний ефект. На сьогодні ПТ досить поширена в ревматологічній практиці при лікуванні загострень захворювань і за неефективності стандартної терапії. У разі призначення ПТ слід оцінювати стан хворого до проведення лікування щодо можливості розвитку побічних реакцій, насамперед розладів з боку серцево-судинної системи та інфекцій.

Література

1. Noack M., Ndongo-Thiam N., Miossec P. Evaluation of anti-inflammatory effects of steroids and arthritis-related biotherapies in an in vitro coculture model with immune cells and synoviocytes. Front. Immunol. 2016 Nov 17; 7: 509.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Солу-Медрол (Пфайзер) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/266863>.

3. Bertsias G.K., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERAEDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann. Rheum. Dis. 2012 Nov; 71 (11): 1771-82.

4. Ikushima H., Mitsutake A., Hideyama T., et al. Severe pleuritis and pericarditis associated with very-late-onset systemic lupus erythematosus. J. Gen. Fam. Med. 2018 Feb 13; 19 (2): 53-56.

5. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Бзарова Т.М., Афонина Е.Ю. Пульс-терапия глюкокортикоидами системных проявлений ревматоидного артрита у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 9-14.

6. Aghighi Y., Attarod L., Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2008 Nov; 27 (11): 1371-5.

7. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Poddubnyi D.A. Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 12-week, prospective, open-label, pilot (METALL) study. Ter. Arkh. 2015; 87 (5): 47-52. [Article in Russian].

8. Smits N.A., Duru N., Bijlsma J.W., Jacobs J.W. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis. Clin. Exp. Rheumatol. 2011 Sep-Oct; 29 (5 Suppl. 68): S85-92. Epub 2011 Oct 21.

9. Ohshima M., Kawahata K., Kanda H., Yamamoto K. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Mod. Rheumatol. 2017 Feb; 1: 1-4. doi: 10.1080/14397595.2016.1276246.

10. Klein-Gitelman M.S., Pachman L.M. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. J. Rheumatol. 1998; 25: 1995-2002.

11. Kang I., Park S. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15: 528-534.

12. Breteau C., Prevot S., Perlemuter G., Voican C. Methylprednisolone-induced acute liver injury in a patient treated for multiple sclerosis relapse. BMJ Case Rep. 2018 Mar 5. doi: 10.1136/bcr-2017-223670.

13. Sinha A., Bagga A. Pulse steroid therapy. Indian J. Pediatr. 2008 Oct; 75 (10): 1057-66.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2018 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 рази на рік
Вартість передплати – 420,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:													Розрахунковий рахунок:												МФО банку:											
	Платник:																																				
	Місце проживання:																																				
	Отримувач:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»												ПАТ «УкрСиббанк»																							
	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5												2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0												3 5 1 0 0 5											
	Призначення та період платежу:																																				
	Платник:																																				
	Контролер:																																				
	Касир:																																				
	Дата здійснення операції	Сума:													Розрахунковий рахунок:												МФО банку:										
Платник:																																					
Місце проживання:																																					
Отримувач:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»												ПАТ «УкрСиббанк»																								
Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5												2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0												3 5 1 0 0 5												
Призначення та період платежу:																																					
Платник:																																					
Контролер:																																					
Касир:																																					