

О.О. Гарміш, к. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Глюкокортикоїди при ревматичних захворюваннях: еволюція поглядів

Глюкокортикоїди (ГК) широко застосовуються майже при всіх запальних ревматичних захворюваннях. Діапазон терапевтичного ефекту ГК простягається від знеболювального на пізніх стадіях ревматоїдного артриту (РА) та хворобо-модифікуючого – на ранніх (у межах 6-місячного терапевтичного вікна) до значного імуносупресивного при васкулітах, системному червоному вовчаку (СЧВ) та інших захворюваннях сполучної тканини. Незважаючи на розвиток нових лікувальних можливостей, зокрема біологічної терапії, ГК вже протягом 70 років посідають перше місце за частотою призначення у лінійці протиревматичних препаратів. Дані Walsh та Ramsey-Goldman свідчать, що від 0,5 до 1% загальної популяції тривало приймають ГК. Доведено їхню високу ефективність майже при всіх запальних та аутоімунних ревматичних захворюваннях завдяки впливу на всі ланки патогенезу. Довгострокове застосування ГК обмежене лише розвитком значної кількості побічних реакцій (ПР), які напряму залежать від дози, тривалості використання та ступеня впливу різних ГК на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему (ГННС). Вибір дози залежить від поточного ревматологічного захворювання, його активності, індивідуальної відповіді на лікування, а також наявності супутніх патологій і факторів ризику ПР (van der Goes, 2014).

Механізм дії

Ефекти ГК реалізуються через різні механізми: геномні та негеномні ефекти.

Класичні геномні ефекти, які призводять до зміни експресії генів на етапі транскрипції, найбільш важливі при використанні низьких доз. ГК легко проникають через клітинну мембрану, зв'язуються зі специфічними цитозольними ГК-рецепторами, і після активації комплекс «ГК – ГК-рецептор» транспортується до ядра. В ядрі відбуваються процеси трансактивації та трансрепресії (рисунк). Зв'язування активованих комплексів «ГК – ГК-рецептор» із промоторною ділянкою ГК-залежного гена призводить до підвищення синтезу регуляторних протеїнів завдяки активації транскрипції (трансактивація). При трансрепресії взаємодія комплексу «ГК – ГК-рецептор» із факторами транскрипції, як-то активаторний білок 1 і нуклеарний фактор-кВ, спричиняє зниження синтезу прозапальних протеїнів. Геномні ефекти в ядрі клітини розпочинаються вже через 30 хвилин після прийому ГК і активації комплексів «ГК – ГК-рецептор», але зазвичай для досягнення достатнього терапевтичного ефекту на органному рівні необхідно декілька днів (Stahn, 2008; Buttgereit, 2011). До недавнього часу вважалося, що протизапальні ефекти ГК головним чином базуються на механізмі трансрепресії, тоді як негативні (інфекційні та метаболічні ускладнення) – на механізмі трансактивації. На сьогодні доведено, що ключові механізми протизапальної дії ГК реалізуються через процеси трансактивації, тобто підвищення синтезу протизапальних протеїнів (Coutinho, 2011).

Негеномні ефекти реалізуються через цитозольні, мембранозв'язувальні

ГК-рецептори та неспецифічну взаємодію з мембранами клітин і органел. Розвиваються вони протягом хвилин від початку застосування в дозі, вищій ніж 30 мг/добу.

Номенклатура доз

Загальноприйнятою є номенклатура доз ГК, яку було затверджено експертами Європейської антиревматичної ліги (EULAR) (Buttgereit, 2002).

Дози, визначені в еквіваленті за преднізолоном:

- низькі дози ГК $\leq 7,5$ мг/добу;
- середні дози ГК $> 7,5$ мг ≤ 30 мг/добу;
- високі дози ГК > 30 мг ≤ 100 мг/добу;
- дуже високі дози ГК > 100 мг/добу;
- пульс-терапія ≥ 250 мг/добу внутрішньовенно (в/в) протягом 1-5 днів.

ГК як первинна імуносупресивна терапія

При міозитах, васкулітах та ревматичній поліміалгії ГК відіграють роль основного імуносупресивного препарату. При інших ревматологічних захворюваннях вони застосовуються як допоміжна, так звана міст-терапія, на період розвитку ефекту хворобо-модифікуючих препаратів (ХМП), або взагалі не використовуються.

Монотерапія ГК

Ревматична поліміалгія. Монотерапія ГК є обґрунтованою при ревматичній поліміалгії. Початкова доза в період індукції ремісії не повинна перевищувати 30 мг/добу та згідно з рекомендаціями EULAR (2015) знаходиться в діапазоні 12,5-25 мг/добу в еквіваленті за преднізолоном. Після отримання терапевтичного ефекту рекомендовано знижувати дозу до 10 мг/добу протягом 4-8 тижнів. Тривалість прийому та швидкість зниження дози в період розвитку й підтримання

ремісії розраховується індивідуально залежно від активності хвороби та наявності факторів ризику ГК-асоційованих ПР. Так, наприклад, початкова доза 25 мг/добу може бути швидко знижена до 15-12,5 мг/добу, тоді як початкова доза 12,5 мг/добу – прийматись більш тривало з поступовим зниженням та відміною після досягнення ремісії. Загальноприйнятою схемою відміни ГК при ревматичній поліміалгії є зниження дози після досягнення стійкої ремісії на 1 мг 1 раз на чотири тижні або за альтернуальною схемою на 1,25 мг 1 раз на чотири тижні (10/7,5 мг через добу і далі). У разі загострення треба підвищити дозу до попереднього рівня на період 4-8 тижнів і при стабілізації стану продовжувати зниження за стандартною схемою. За клінічної необхідності можливе додавання метотрексату (MTX) до ГК, як на етапі індукції ремісії, так і протягом підтримуючого лікування, особливо у пацієнтів із ризиком чи наявністю загострень або ГК-асоційованих ПР (Dejaco et al., 2015).

Як альтернативу таблетованому щоденному прийому ГК у пацієнтів із високим ризиком розвитку ПР можливо використовувати метілпреднізолон (МП) внутрішньом'язово (в/м). Ефективність в/м ін'єкцій МП доведена у клінічному дослідженні, але доза 120 мг для в/м введення зареєстрована не у всіх країнах, зокрема в Україні (Br J Rheumatol, 1998; Arthritis Rheum, 1997).

Гігантсклітинний артеріїт. Дотепер ГК були єдиним препаратом для лікування гігантсклітинного артеріїту (ГКА). Монотерапію високими дозами ГК застосовували зазвичай у таблетках (40-60 мг/добу) або у вигляді пульс-терапії (у разі гострої втрати зору та розвитку загрозливих для життя ускладнень). У 2017 р. Американська та Європейська агенції з контролю за лікарськими засобами (FDA та EMEA) затвердили призначення моноклонального антитіла до інтерлейкіну 6, тоцилізумабу (ТОЦ), для лікування ГКА з метою індукції та підтримання ремісії, а також зменшення потреби у ГК. За даними дослідження GIACATA, майже втричі більше пацієнтів мали стійку ремісію на 52-му тижні при застосуванні комбінації ТОЦ + ГК порівняно із монотерапією ГК. У групі комбінованого лікування кумулятивна доза ГК була вдвічі меншою (N Engl J Med, 2017). На сьогодні, згідно з реєстраційними даними FDA та EMEA, у пацієнтів із ГКА ТОЦ рекомендовано призначати в комбінації із ГК. Після досягнення ремісії підтримуюча монотерапія ТОЦ може бути продовжена, але вона не рекомендована для лікування загострень.

При інших ревматологічних захворюваннях монотерапія ГК не рекомендована і може бути призначена лише за умов непереносимості всіх інших ХМП, як синтетичних, так і біологічних.



О.О. Гарміш

Ревматоїдний артрит

Незважаючи на те що протягом останнього часу погляд світової ревматологічної спільноти на використання ГК при РА значно змінився, в рутинній практиці це питання залишається невирішеним. Існують суперечливі точки зору серед лікарів і пацієнтів, зумовлені насамперед страхом розвитку ПР. З одного боку, лікарі уникають системного призначення низьких доз, а з іншого – зловживають необґрунтовано частим використанням депо-форм ГК. Така тактика не може забезпечити «лікування до досягнення мети» за сучасною концепцією, а надає лише епізодичне покращання симптомів та розвитку ПР, іноді загрозливих і необоротних.

Згідно з рекомендаціями ACR (2015) та EULAR (2016), ГК призначаються як міст-терапія на період розвитку максимального ефекту ХМП – як при первинному призначенні, так і при заміні ХМП за умов неефективності або непереносимості. Навіть при ранньому артриті, коли пацієнт ще не відповідає діагностичним критеріям жодної нозологічної форми запальних захворювань суглобів, а інші причини розвитку синовіту виключені, ГК рекомендовані як тимчасова (до шести місяців) допоміжна терапія. За наявності моно- або олігоартриту певні переваги перед системним призначенням має внутрішньосуглобове (в/с) введення ГК.

Безпечним вважається застосування низьких доз протягом певного часу (до шести місяців), необхідного для досягнення ремісії. Надають перевагу стабільному прийому таблетованих ГК перед епізодичним парентеральним застосуванням препаратів тривалої дії. В науковій літературі немає даних щодо використання бетаметазону та дексаметазону в/м для лікування РА. Не дозволене призначення ГК тривалої дії частіше ніж раз на три місяці.

Рекомендації щодо доз та тривалості прийому ГК базуються на результатах декількох сучасних досліджень при ранньому РА: tREACH (Нідерланди, 2014), CareRA (Бельгія, 2015), IDEA (Великобританія, 2014) та ESPOIR (Франція, 2017).

У дослідженні tREACH (n=281) вивчали ефективність ГК *per os* у дозі 15 мг/добу протягом місяця з наступним зниженням дози на 2,5 мг кожного тижня з повною відміною через 10 тижнів прийому порівняно із однократним в/м введенням 120 мг МП або 80 мг триамцинолону. Всі пацієнти додатково приймали MTX або комбіновану ХМТ. Мета лікування полягала у досягненні ремісії, моніторинг активності проводили кожні три місяці (de Jong, 2014).

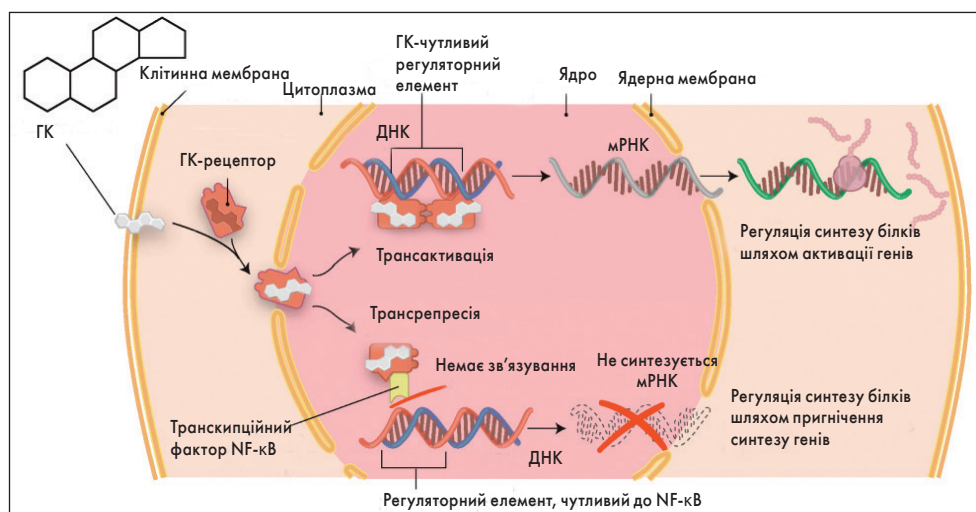


Рисунок. Вплив ГК на експресію генів

Примітки: ГК зв'язується із ГК-рецептором у цитоплазмі, а потім цей комплекс мігрує в ядро. Активація транскрипції відбувається шляхом зв'язування комплексних димерів «ГК – ГК-рецептор» із ГК-чутливими елементами ДНК, за рахунок чого здійснюється регуляція синтезу регуляторних білків, які вважаються відповідальними за метаболічні та деякі протизапальні/імуносупресивні ефекти. Взаємодія комплексних мономерів «ГК – ГК-рецептор» із прозапальними факторами транскрипції, як-то білок-активатор 1, регуляторний фактор інтерферонів 3 і ядерний фактор NF-кВ, інгібує їхнє зв'язування з консенсусними сайтами у складі ДНК (для NF-кВ – із чутливими до нього елементами). Таким чином відбувається пригнічення транскрипції цих прозапальних факторів. Даний процес, через який здійснюється пригнічення синтезу переважно білків гострої фази запалення / імуносупресивних білків, отримав назву «трансрессія».

Адаптовано за Huismann et al., 2006.

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

У дослідженні CareRA (n=400) порівнювали ефективність високих (60-40-25-20-15-10-7,5 мг/добу/тижд) та середніх (30-20-12,5-10-7,5-5 мг/добу/тижд) доз ГК. Після швидкого зменшення дози із початкової 60 або 30 мг/добу протягом шести тижнів до 7,5 або 5 мг/добу відповідно прийом низьких доз було продовжено до семи місяців. За дизайном дослідження CareRA комбінацію високих/середніх доз ГК із моно- або комбінованою ХМТ призначали пацієнтам високого ризику, які мали помірну/високу активність РА (DAS28>3,2) у поєднанні з серопозитивністю або наявністю ерозій. Додатково порівняльну ефективність монотерапії MTX та комбінації MTX + ГК вивчали у пацієнтів, які мали низьку активність РА незалежно від наявності ерозій та серопозитивності (Verschuereen, 2015).

Оптимальною схемою за даними двох досліджень виявилась комбінація MTX із низькими або середніми дозами ГК. Цільовою є доза MTX 25 мг на тиждень, яку поступово підвищують за стандартною схемою на 2,5-5 мг на місяць зі стартової 10-15 мг на тиждень. Доза MTX залежить від індивідуальної переносимості, за неможливості підвищити дозу MTX до максимально ефективної для досягнення ремісії можна додати другий ХМП, підвищити дозу або продовжити термін прийому ГК. Аналізуючи ефективність різних схем застосування ГК, стартову дозу 15 мг/добу протягом місяця із поступовою відміною через 10 тижнів можна рекомендувати пацієнтам із помірною активністю РА без системних проявів. У разі високої активності РА, наявності системних проявів, факторів несприятливого перебігу та швидко прогресуючого ерозивного процесу після прийому стартової дози 15-30 мг/добу доцільно проводити більш тривалу терапію ГК низькими дозами (<7,5 мг/добу до шести місяців). Використання високих доз (>30 мг/добу) не супроводжується підвищенням ефективності та викликає вдвічі більше ПР.

У дослідженні IDEA (n=112) ефективність міні-пульс-терапії (МП 250 мг в/в одноразово) порівнювали із біологічною терапією (інфліксимаб по 3 мг/кг за стандартною схемою) у терапевтично наївних пацієнтів із раннім РА (Nam, 2014). В обох групах за потреби було дозволене використання МП в/м раз на три місяці, ГК у таблетках пацієнти не приймали. Через рік результати лікування

за клінічними та рентгенологічними показниками не відрізнялись, із переважанням ефекту інфліксимабу лише в перші шість тижнів. Відсутність рентгенологічного прогресування у більшості (96%) серопозитивних пацієнтів зареєстровано при лікуванні МП, тоді як у серонегативних – інфліксимабом (74%).

Питання безпеки безперервного тривалого прийому (сім років) низьких доз ГК було детально вивчене у французькому дослідженні ESPOIR на моделі рутинної клінічної практики (Roubille, 2017). За даними лікування 602 пацієнтів із раннім РА, не було виявлено різниці в кількості та якості ПР між групами хворих, які отримували (64,1%) та не отримували ГК. Середня доза ГК складала 3,1±2,9 мг/добу, середня тривалість прийому – 1057±876 днів, лише шість пацієнтів отримували ГК парентерально.

Таким чином, використання ГК у лікуванні РА є доцільним і обґрунтованим. Призначення ГК у комбінації з синтетичними ХМП на будь-якому етапі терапії РА (початок, загострення, заміна ХМП) безумовно підвищує шанси на досягнення ремісії. Продовження прийому ГК до моменту розвитку максимальної терапевтичної ефективності ХМП (шість місяців) має певні переваги перед призначенням коротких курсів за потреби (у разі загострення) (Bakker, 2012; Schett, 2016). За наявності ризику розвитку системних ПР можливо надавати перевагу парентеральному застосуванню (в/в, в/м та в/с) (Hørslev-Petersen, 2014). У разі використання біологічної терапії при ранньому РА призначення ГК не є доцільним, з одного боку, через розвиток швидкої хворобо-модифікуючої дії біологічного агента, а з другого – можливе потенціювання ризику інфекційних ускладнень (Ann Rheum Dis, 2015; Best Pract Res Clin Rheumatol, 2015). Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що дозу, тривалість прийому, лікарську форму та шлях введення ГК у будь-якому разі визначає безпосередньо лікар з урахуванням індивідуального клінічного сценарію та даних останніх наукових досліджень і рекомендацій.

Системний червоний вовчак

У 2019 р. опубліковані новітні рекомендації з лікування СЧВ. Загальні принципи щодо використання ГК перекликаються із сучасною стратегією лікування РА і передбачають два підходи (Fanouriakis et al., 2019):

1. Пульс-терапія МП у різних дозах (залежно від активності та ваги хворого),

яка завдяки швидкому негеномному ефекту ГК дозволяє надалі застосовувати нижчі стартові дози ГК *per os* із можливістю їхнього зниження та відміни. Високі дози МП в/в (250-1000 мг/добу три дні) зазвичай використовують у разі гострих, загрозливих для життя станів (нефрит, нейро-люпус тощо) після виключення інфекцій (Arthritis Care Res, 2018; Autoimmun Rev, 2017).

2. Ініціація імуносупресивної терапії (MTX, азатіоприн, мофетилу мікофенолат) одночасно із призначенням ГК у таблетках із метою швидкого зниження дози та їхньої відміни у подальшому.

За необхідності хронічного підтримуючого лікування ГК не рекомендовано перевищувати дозу 7,5 мг/добу. За умов ремісії та/або контролю симптомів за допомогою імуносупресивної терапії бажано відмінити ГК. За наявності персистуючої активності або загострення позаниркових проявів необхідно вирішити питання про призначення білимумабу; у разі рефрактерного перебігу та тяжкого органного ураження можна призначати ритуксимаб.

АНЦА-васкуліти

Починаючи із 2014 р., чотири наукових товариства створюють та постійно переглядають рекомендації щодо менеджменту АНЦА-васкулітів на основі сучасних даних доказової медицини:

- Британське товариство ревматологів (BSR/BHPR, 2014);
- Канадське наукове товариство з вивчення васкулітів (Can Vasc, 2016);
- Європейська антиревматична ліга / Європейська ниркова асоціація та Європейська асоціація діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA, 2015);
- Бразильське товариство ревматологів (SBR, 2017).

Згідно зі всіма рекомендаціями, ГК є першою лінією терапії АНЦА-васкулітів. Тяжке захворювання потребує початкового призначення пульс-терапії МП по 250-500 мг у поєднанні з циклофосфамідом 1 раз на два тижні № 2 (BSR/BHPR) або 500-1000 мг/добу № 3 за наявності станів, загрозливих для життя (CanVasc). Рекомендації EULAR не містять специфічної інформації щодо використання пульс-терапії і регламентують початкове призначення ГК у таблетках в дозах 0,5-1 мг/кг/добу за преднізолоном із максимумом 60-80 мг/добу.

Дискутованим є питання швидкості зниження дози ГК. Відповідно до даних останніх досліджень RAVE та RITUXVAS, за рекомендаціями CanVasc максимальна тривалість високодозової (1 мг/кг/добу) терапії ГК не повинна перевищувати один місяць, а згідно зі стандартами SBR її тривалість складає від 1 до 4 тижнів (N Engl J Med, 2010). За рекомендаціями EULAR/ERA-EDTA та BSR/BHPR знизити дозу ГК до 10-15 мг/добу необхідно через 12 тижнів лікування. SBR вважає за потрібне зменшувати дозу на 10 мг кожні 2-4 тижні до 20 мг/добу, потім – на 2,5-5 мг кожні 2-4 тижні до повної відміни.

Не існує єдиної точки зору щодо загальної тривалості підтримуючого лікування низькими дозами ГК при АНЦА-васкулітах. Експерти CanVasc та EULAR відмічають відсутність доказової бази щодо цього пункту. SBR визначили шість місяців як мінімальну тривалість терапії ГК, що може бути продовжено до 1-2 років за клінічної потреби. Згідно зі всіма рекомендаціями, у пацієнтів із загостреннями варто продовжувати прийом ГК на термін, необхідний для досягнення ремісії хвороби.

Вибір ГК для тривалого застосування

Таким чином, на сьогодні ГК є невід'ємною частиною новітньої терапевтичної стратегії «лікування до досягнення мети».

Вони показані для індукції ремісії майже при всіх РЗ (таблиця). Рекомендовано застосовувати ГК як міст-терапію на період розвитку максимальної ефективності ХМП, включно з імуносупресивними агентами та біологічною терапією при васкулітах, СЧВ й інших системних захворюваннях. Після досягнення ремісії необхідно поступово знизити дозу та відмінити ГК. За неможливості відмінити ГК слід переглянути стратегію призначення ХМП. Профілактикою розвитку ПР є призначення ГК коротким курсом у найменшій дозі, яка дозволяє контролювати симптоми та вибір оптимального препарату.

Доведено, що системного застосування ГК протягом трьох тижнів достатньо для супресії ГГНС. Це стосується не лише прийому ГК у таблетках, але й парентерального введення депо-препаратів ГК (бетаметазон, тріамцинолон), строк дії яких у середньому становить чотири тижні.

Розвиток синдрому Кушинга, який включає широкий спектр патологічних симптомів, напряму залежить від ступеня супресії ГГНС. Ступінь супресії ГГНС має кореляцію із силою протизапальної активності препарату, чим вища активність, тим більша супресія. Протизапальна активність є відносною величиною і відображає, у скільки разів синтетичний ГК перевищує активність ендогенного кортизолу. Так, сила негеномних ефектів преднізолону перевищує такі кортизолу в чотири рази, МП – у п'ять разів, бетаметазону та дексаметазону – в 25 разів. Тому при використанні бетаметазону і дексаметазону з метою тривалої системної терапії ПР переважають над ефективністю. Необхідно зазначити, що прийом бетаметазону частіше ніж 1 раз на три місяці, а дексаметазону – курсами в/в або в/м 3-4 рази на рік вже є системним лікуванням. Розвиток ПР залежить також від періоду напіввиведення препарату. ГК тривалої дії (36-72 години) за рахунок постійної стимуляції ГК-рецепторів периферичних тканин у менших дозах і термінах прийому викликають супресію ГГНС (Paragliola, 2017).

Оптимальними медикаментами для системної протизапальної терапії є преднізолон та метилпреднізолон. Недоліком преднізолону є майже відсутність геномних ефектів (перевищує такі кортизолу лише у чотири рази), що унеможливує проведення пульс-терапії цим препаратом. Протизапальний ефект МП перевищує преднізолон та має унікальне співвідношення негеномних і геномних ефектів: 5 та 13.3 (порівняно із кортизолом). Такий баланс дозволяє уникати значної супресії ГГНС при тривалому системному прийомі низьких доз, а саме знижувати силу та спектр ПР, і надає можливість проводити пульс-терапію. Співвідношення ж негеномних/геномних ефектів для дексаметазону складає 25/20, а для бетаметазону – 25/<2,7, що наглядно демонструє недоліки цих препаратів для проведення системного протизапального лікування ревматичних захворювань. Застосування дексаметазону має певні переваги у невідкладній медицині, а показанням для призначення бетаметазону є ін'єкції в/с.

Представником оригінального МП на вітчизняному фармринку є препарат **Медрол** (компанія Pfizer, США). Різні форми випуску дозволяють проводити системне протизапальне лікування в таблетках, застосовувати пульс-терапію при гострих епізодах тяжких ревматологічних захворювань та їхніх ускладненнях і за потреби проводити ін'єкції в/с та в/м із метою зниження кумулятивної дози системної терапії пацієнтам з моно-, олігоартритами.

Стаття друкується за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі Бі» в Україні



**Депо
Медрол**
метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

**Солу
Медрол**
метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

60 років застосування*1

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> від 21.06.2017. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding Depo-Medrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

*Для Депо-Медрола, Солу-Медрола майже 60 років застосування.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; виразковий коліт, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартрикулярно, інтрабурсально або через введення в м'які тканини, через введення в патологічний осередок та пряму кишку. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40–120 мг. Більш детально – див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтрастакальне введення, внутрішньочеревне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушингоїдний синдром, гіпопітuitarизм, синдром відміни стероїдів, афективні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (такі як АСТ, АЛТ). Введення *in situ* може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінерало-кортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне свідоцтво в Україні: № UA/10030/01/01 від 09.09.2014 р., зі змінами від 05.12.2018 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4–6 годин протягом 2 діб. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1г/добу в/в протягом 1–4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально – див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** відома підвищена чутливість до метилпреднізолону або будь-якого компонента цього лікарського засобу, системні грибкові інфекції. Інтрастакальний та епідуральний шляхи введення. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або опіслягерпетичним герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, перитоніт. Порушення функції імунної, ендокринної систем, порушення метаболізму та обміну речовин, порушення психіки, функції нервової системи, функції органа зору, слуху та вестибулярного апарату, порушення функції серцево-судинної системи, органів дихання, грудної клітки та середостіння, порушення функції шлунково-кишкового тракту, з боку шкіри та підшкірної тканини, порушення функції опорно-рухового апарату та сполучної тканини, порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз, загальні порушення в місці введення препарату, зміни в результатах лабораторних досліджень, ускладнення при проведенні процедур (патологічні переломи, компресійні переломи хребта, розрив сухожилля). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4 можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атену-йованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Іноді можуть виникати алергічні реакції. Спостерігалися випадки серцевої аритмії та/або серцево-судинної недостатності. Можливі порушення психіки. Можливе підвищення рівня глюкози крові. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикоїд) для внутрішньом'язового та внутрішньочеревного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 09.09.2014 р., зі змінами від 14.07.2017 р.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

таблетки 4 мг по 30 таблеток у упаковці; 16 мг по 50 таблеток у упаковці; 32 мг по 20 таблеток у упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихинельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливістю перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антикоагулянтів засобів при лікуванні місцевих гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально – див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна аденокортикальна недостатність). Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імуну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протипалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.



Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua

