

# Некоторые аспекты усовершенствования глюкокортикоидной терапии при ревматических заболеваниях у детей

**В 2010 г. завершится проводимая под эгидой ВОЗ с 2000 г. «Декада костей и суставов», направленная на снижение распространенности и совершенствование терапии ревматических заболеваний (РЗ), улучшение качества жизни больных, в том числе и пациентов детского возраста.**

Сегодня, подводя предварительные итоги этой декады, с одной стороны, можно отметить внедрение в практику новых препаратов биологического действия: моноклональных антицитотоксических антител, рекомбинантных человеческих растворимых рецепторов TNF $\alpha$ , антагонистов рецепторов ИЛ-1, благодаря которым значительно расширились возможности патогенетической терапии РЗ. С другой стороны, в ходе декады было подтверждено, что глюкокортикоиды (ГК) до настоящего времени остаются препаратами первой линии в комплексном лечении РЗ, особенно у детей.

На сегодняшний день применение ГК (в сочетании с цитостатической терапией) дает возможность быстро и эффективно подавлять активность заболевания. Согласно нашим многолетним наблюдениям дети, страдающие РЗ, благодаря своевременному назначению ГК получают не только шанс на достижение длительной ремиссии, но и возможность в последующем социально адаптироваться, освоить профессию, создать семью, иметь здоровых детей.

Ренессанс ГК-терапии в последние годы связывают с увеличением числа научных работ, продемонстрировавших не только эффективность и относительную безопасность низкодозовых режимов назначения этих препаратов при лечении РЗ, но и их достаточно длительное, сохраняющееся даже после отмены, болезньюмодифицирующее действие. Появились данные о влиянии ГК, в частности метилпреднизолона (Солу-Медрол), на процессы апоптоза аутореактивных клонов Т-лимфоцитов. В ряде исследований выявлено повышение соотношения эффективность/стоимость при комбинированном назначении биологической и ГК-терапии.

Побочные действия ГК у детей в зависимости от частоты развития подразделяют на несколько групп: очень частые, частые, редкие. Наиболее часто встречающиеся осложнения ГК терапии являются дозозависимыми, а другие клинические проявления их побочного действия в значительной мере зависят от длительности приема препарата, сопутствующей патологии, заболеваний в анамнезе, возраста ребенка. Особенно уязвимы дети в периоды интенсивного роста и эндокринной перестройки организма – именно у них чаще развиваются нежелательные фармакологические эффекты от приема ГК.

Своевременное выявление и профилактика побочного действия системной ГК-терапии позволяют избежать осложнений, сравнимых по тяжести с основным заболеванием. Этой актуальной проблеме посвящено множество исследований как отечественных, так и зарубежных ревматологов, однако данные публикаций зачастую противоречивы. Развитие базы доказательной медицины дало возможность начать разработку научно обоснованных подходов по длительному системному использованию глюкокортикоидов. По инициативе EULAR в 2007 г. был разработан консенсус из 10 рекомендаций, касающихся вопросов риск/польза при применении ГК, основанный на принципах доказательной медицины. Несмотря на то что этот документ не

предлагает принципиально новых подходов к использованию ГК, в нем отражены наиболее значимые и доказанно эффективные методы усовершенствования и повышения безопасности стероидной терапии. При этом важная роль в успешности ее проведения отводится сотрудничеству пациента, а применительно к детской практике – и его родителей, с клиницистами, назначившими и контролирующими проведение терапии.

С учетом этих рекомендаций были проведены исследования эффективности и безопасности ГК при РЗ у детей. Использовался клинический регистр отделения заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», в который за последние двенадцать лет внесено данные о более 600 случаях использования системных ГК в терапии РЗ, в первую очередь системной красной волчанки, ювенильного ревматоидного артрита, дерматомиозита, системной склеродермии, геморрагического васкулита (кожно-абдоминальная, кожно-рентальная формы), узелкового периартериита, острой ревматической лихорадки.

Для системного применения использовались преимущественно два ГК-препарата – преднизолон и метилпреднизолон. Следует подчеркнуть, что обладающие большей противовоспалительной активностью фторсодержащие ГК – дексаметазон и бетаметазон – в педиатрической ревматологии применяют в исключительных случаях из-за опасности выраженного подавления функции коры надпочечников. Прием триамцинолона у детей может вызвать развитие миастении и миатрофии, поэтому противопоказан при РЗ, особенно при выраженном поражении мышечной ткани (дерматомиозите, полимиозите и др.).

Показаниями к назначению ГК при РЗ у детей были:

- высокая клинико-лабораторная активность заболевания;
- неэффективность лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, базисной терапии либо наличие противопоказаний к их применению;
- специфическое аутоиммунное поражение отдельных органов и систем (глаз, почек, сердца, эндокринных желез, нервной системы);
- острые иммунные кризы;
- подавление воспалительного процесса до начала базисной терапии.

Проведено сравнительное ретроспективное исследование частоты развития побочных эффектов длительной (>3 мес) системной ГК-терапии, проведенной у 327 пациентов с РЗ, находившихся под наблюдением в отделении заболеваний соединительной ткани у детей за период 1999-2008 гг.

Большинство детей (263 ребенка, 80,4%) получали преднизолон и его аналоги, у 64 (19,6%) детей в качестве препарата системной ГК-терапии использовали метилпреднизолон, из них у 38 (12%) пациентов – Медрол и/или Солу-Медрол (Pfizer HSP Corporation, США). Медрол и Солу-Медрол являются оригинальными препаратами синтетического нефторированного

ГК метилпреднизолона, который превосходит преднизолон по активности, медленнее всасывается при внутримышечном введении, при этом оказывает более выраженное и продолжительное противовоспалительное, иммуносупрессивное и мембраностабилизирующее действие, обладает способностью в большей мере накапливаться в очагах воспаления. Метилпреднизолон по сравнению с другими ГК оказывает менее выраженный катаболический эффект – реже вызывает атрофию кожи и мышц, остеопороз.

Метилпреднизолон являлся препаратом выбора для парентерального введения (в том числе и при проведении пульс-терапии) – в 80% случаев, из них 25% пациентов назначался Солу-Медрол. Часто в дебюте РЗ или при рецидивах с высокой

активностью аутоиммунного процесса в течение 3-5 дней использовалось сочетанное парентеральное и пероральное назначение метилпреднизолона, в большинстве случаев – Солу-Медрол и Медрол соответственно, позволяющее добиться более быстрого наступления эффекта противовоспалительной терапии с последующим ускоренным снижением дозы за счет отмены парентерального введения.

В качестве поддерживающей терапии метилпреднизолон и его аналоги получали более трети пациентов. Такое увеличение его пропорции обусловлено тем, что в клинике чаще использовались препараты преднизолона отечественного производства, а в амбулаторных условиях у родителей пациентов появлялась возможность обеспечить их оригинальными препаратами метилпреднизолона.

Следует отметить, что в последние годы количество больных, получающих амбулаторно метилпреднизолон, значительно

Таблица 1. Сравнение отдельных иммунологических показателей периферической крови у здоровых детей и больных РЗ

Показатель	Значение показателя по группам детей		
	Здоровые	Больные РЗ до лечения с включением Медрола	Больные РЗ после лечения с включением Медрола
HLA-DR+CD3+, % (абс. число $\times 10^9$ )	5,6 $\pm$ 0,5(0,10 $\pm$ 0,01)	12,2 $\pm$ 1,5*(0,30 $\pm$ 0,04)	9,1 $\pm$ 1,0**(0,30 $\pm$ 0,08)
CD3+CD4+, % (абс. число $\times 10^9$ )	35,7 $\pm$ 0,7(1,2 $\pm$ 0,09)	41,0 $\pm$ 1,3*(1,43 $\pm$ 0,12)	38,7 $\pm$ 1,3**(1,5 $\pm$ 0,22)
CD3+CD4+/CD3+CD8+, клеточное соотношение	1,5 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1**
TNF, пг/мл	4,21 $\pm$ 0,94	26,31 $\pm$ 7,88*	7,55 $\pm$ 1,16
TNF-p55, нг/мл	0,79 $\pm$ 0,16	1,84 $\pm$ 0,21*	0,76 $\pm$ 0,03
TNF-p75, нг/мл	1,96 $\pm$ 0,3	3,20 $\pm$ 0,32*	2,10 $\pm$ 0,09

\* Значение показателя достоверно отличается от показателя у здоровых детей (p<0,05); \*\* значения показателей достоверно отличаются у детей до и после лечения (p<0,05).

Таблица 2. Сроки и частота возникновения клинических проявлений побочного действия системного назначения ГК в среднетерапевтических дозах при РЗ у детей

Побочные эффекты ГК	Сроки возникновения	Частота возникновения при применении преднизолона, n (%)	Частота возникновения при применении Медрола и/или Солу-Медрола, n (%)
<b>Очень частые</b>			
Увеличение массы тела и перераспределение подкожной жировой клетчатки	3-4 нед	263 (100)	38 (100)
Остеопенический синдром	3-4 нед	263 (100)	38 (100)
Истончение кожи, стрии	>1 мес	176 (67)	16 (42)
Гирсутизм	>1 мес	121 (46)	13 (34)
<b>Частые</b>			
Инфекционные осложнения (пидермия, кандидозные поражения кожи и слизистых, др.)	2-4 нед	76 (29)	10 (26)
Артериальная гипертензия	3-4 нед	66 (25)	8 (21)
Задержка роста и/или полового развития	>1-2 мес	45 (17)	5 (13)
Миопатия	>1 мес	55 (21)	5 (13)
<b>Редкие</b>			
Нарушения толерантности к глюкозе	3-4 нед	11 (4)	1 (2,6)
Ульцерогенное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта	2-3 нед	18 (7)	2 (5)
Стероидный психоз	1-2 нед	2 (0,76)	0
Компрессионные переломы позвоночника	>1 мес	2 (0,76)	0
Асептический некроз головки бедренной кости	2 нед	3 (1,14)	0
Полиурия	2-3 нед	2 (0,76)	1 (2,6)

возросло. Немаловажную роль в этом сыграл накопленный опыт его эффективного применения в педиатрической практике, а также убедительные данные о наличии у этого препарата наилучшего соотношения эффективность/безопасность.

Препарат метилпреднизолона Медрол удобен также при приеме большой суточной дозы ГК (вместо 4 и 8 таблеток преднизолона назначается одна по 16 или 32 мг соответственно), что положительно сказывается на психологическом состоянии пациентов и их родителей, часто подверженных гормонофобии, повышает их комплаенс.

Практически во всех проанализированных случаях назначения детям с РЗ глюкокортикоидов было эффективным средством для быстрого купирования основных проявлений аутоиммунного воспалительного процесса, позволяло значительно снизить дозу или полностью отменить нестероидные противовоспалительные и жаропонижающие препараты, контролировать активность заболевания до проявления эффектов базисных препаратов (метотрексата, азатиоприна, циклофосфана, сульфасалазина, хлорохина, гидроксихлорохина).

Положительная динамика основных клинических проявлений заболевания сопровождалась также положительными изменениями лабораторных показателей, в первую очередь отражающих активность воспалительного процесса, напряженность системного иммунного ответа (табл. 1). У большинства (89,5%) детей, получавших Медрол, отмечено снижение иммунорегуляторного индекса – соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+-лимфоцитов – за счет уменьшения относительного и абсолютного количества CD3+CD4+-лимфоцитов. Помимо этого, у 2/3 пациентов, получавших Медрол, в сыворотке крови выявлено снижение уровней TNF $\alpha$  и его растворимых рецепторов (p75 и p55), что наряду со снижением количества маркеров поздней активации иммунного ответа HLA-DR+-лимфоцитов может служить подтверждением потенциального длительного болезнью-модифицирующего действия этого ГК.

Выявлено, что практически у всех пациентов не удалось избежать осложнений, связанных с побочными эффектами ГК; большинство из них были дозозависимыми и обратимыми. Сроки и частота возникновения клинических проявлений побочного действия длительного системного назначения ГК в среднетерапевтических дозах при РЗ у детей представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, частота возникновения побочного действия была выше у больных, принимавших преднизолон. У этих пациентов чаще развивались дистрофические изменения кожи и ее придатков, гирсутизм, нарушение толерантности к глюкозе. Несколько более высокая относительная частота развития полиурии у больных, получавших Солу-Медрол, связана с тем, что, по нашим наблюдениям, это осложнение возникло только при проведении пульс-терапии, для которой чаще использовался метилпреднизолон. Прием Медрола не вызывал развития миопатии, язвенных поражений гастродуоденальной зоны, стероидного психоза.

Аналогичная закономерность прослеживалась и в отношении степени выраженности побочных действий. Так, при лечении Медролом (Солу-Медролом) степень прибавки массы тела была меньшей и она развивалась позднее, чем при приеме преднизолона – в среднем увеличение массы тела за первые 2 мес ГК-терапии составляло 3,2 кг. Появление первых кушингоидных признаков в этой группе пациентов выявлялось не ранее чем через 1 мес от начала лечения. В то же время у детей, которым назначался преднизолон или другие ГК, первые кушингоидные изменения (утолщение подкожной жировой

клетчатки в области щек) появлялись уже на 3-4-й неделе, а средняя прибавка массы тела составляла 4,1 кг. Задержка линейного роста при применении системной ГК-терапии <-2 SDS выявлена у 18% пациентов, тогда как при применении оригинального метилпреднизолона Медрола – лишь у 10%.


Следует отметить, что у 4 пациентов, переведенных с приема преднизолона на метилпреднизолон, в первые 3-5 дней замены ГК отмечались появление и/или увеличение частоты головных болей, колебания артериального давления с максимальными подъемами до верхних границ возрастных норм в утренние часы. Эти проявления купировались после возврата к приему преднизолона. Вместе с тем появление или усиление симптомов вегетососудистой дистонии, развитие артериальной гипертензии не отмечено ни у одного больного,

получавшего оригинальный препарат Медрол с начала системной ГК-терапии.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что метилпреднизолон (Медрол и Солу-Медрол, Pfizer HCP Corporation, США) является препаратом выбора при проведении пульс-терапии, для осуществления поддерживающей терапии (в том числе и по альтернативной схеме), в первую очередь, у детей дошкольного и младшего школьного возраста, у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта и нервной системы, у пациентов с эмоциональной лабильностью, избыточной массой тела, артериальной гипертензией. Эти факторы обязательно должны быть учтены еще перед началом ГК-терапии. В дебюте заболевания желательно назначать оригинальные препараты метилпреднизолона, которые лучше переносятся детьми, удобны при назначении

высоких доз ГК, для парентерального и сочетанного применения.

Наряду с оптимизацией ГК-терапии путем использования оригинальных нефторированных препаратов с оптимальным соотношением эффективность/безопасность целесообразно введение в широкую практику принятого за рубежом подхода контроля за клиническим и амбулаторным применением ГК-терапии с использованием «стероидной карты». Ее внедрение послужит хорошей альтернативой разрозненным и иногда недостаточно информативным выпискам из историй болезни и амбулаторных карт детей, страдающих РЗ, позволит более действенно мониторировать эффективность и безопасность ГК-терапии в детском возрасте.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции. 

## Медрол

метилпреднизолон, таблетки

- таблетки 4 мг: по 30 таблеток в упаковке
- таблетки 16 мг: по 50 таблеток в упаковке
- таблетки 32 мг: по 20 таблеток в упаковке

## Солу-Медрол

метилпреднизолона суццинат натрия, порошок для инъекций

- стерильный порошок 40 мг
- стерильный порошок 125 мг
- стерильный порошок 500 мг
- стерильный порошок 1000 мг

## Депо-Медрол

метилпреднизолона ацетат, суспензия для инъекций

- суспензия для инъекций 40 мг/мл



Ваши пациенты  
будут Вам  
благодарны

**Медрол является препаратом выбора для больных с нестабильной психикой, артериальной гипертензией, избыточной массой тела, инсулиновой резистентностью, с риском развития язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и сахарного диабета.**

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького Глюкокортикоидная терапия в клинической практике. Методические рекомендации. Донецк, 2006. 1-31

### МЕДРОЛ (метилпреднизолон)

Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковке; 16 мг по 50 таблеток в упаковке; 32 мг по 20 таблеток в упаковке.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания:** Заболевания эндокринной системы, ревматические заболевания, коллагенозы; заболевания кожи, аллергические состояния, заболевания глаз, органов дыхания, заболевания крови, онкологические заболевания, отечный синдром, заболевания пищеварительного тракта, нервной системы, других органов и систем; трансплантация органов. **Способ применения и дозы:** начальная доза препарата может составлять для взрослых от 4 до 48 мг метилпреднизолона в сутки, в зависимости от характера заболевания. Высокие дозы могут быть необходимы при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг в сутки), отек мозга (200-1000 мг в сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг в сутки). **Противопоказания:** системные грибковые инфекции; гиперчувствительность к веществам, которые входят в состав препарата в анамнезе. **Побочное действие:** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, эндокринные, эндокринные, офтальмологические и иммунные нарушения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При одновременном применении циклоsporина и метилпреднизолона возникает взаимное угнетение метаболизма. Аспирин и нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с кортикостероидами следует применять с осторожностью при лечении больных с гипопротромбинемией. **Особенности применения:** Больным, которые могут подвергнуться стрессовому влиянию на фоне кортикостероидной терапии, показано увеличение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации. На фоне кортикостероидной терапии некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут проявиться новые инфекции. **Фармакологические свойства:** Большинство показаний для применения глюкокортикоидов обусловлены их противовоспалительными, иммуносупрессивными и противоаллергическими свойствами. **Условия отпуска:** по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Регистрационное свидетельство в Украине: № П.01.03/05722, UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 от 17.12.2007 г.

### СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднизолон)

Стерильный порошок 40 мг, 125 мг в двухшклянчатых флаконах; стерильный порошок 500 мг (1000 мг) во флаконах.

Короткая инструкция

**Показания:** Заболевания эндокринной системы, ревматические заболевания, коллагенозы, заболевания кожи, аллергические заболевания, заболевания глаз, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, заболевания крови, онкологические заболевания, состояния, которые сопровождаются отеком, заболеваниями нервной системы, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, других органов и систем. **Способ применения и дозы:** Как дополнительная терапия при состояниях, угрожающих жизни, Солу-Медрол рекомендуется вводить в дозе 30 мг на кг массы тела внутривенно на протяжении не менее 30 минут. Введение этой дозы можно повторять каждые 4-6 часов на протяжении 48 часов. Пульс-терапия при лечении ревматоидного артрита: 1-2 суток в/в на протяжении 1,2,3 или 4 дней или 1 месяц на протяжении 6 месяцев в/в. **Противопоказания:** Системные грибковые инфекции; гиперчувствительность к веществам, которые входят в состав препарата, в анамнезе. **Побочное действие:** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, неврологические и метаболические расстройства, эндокринные, офтальмологические и иммунные нарушения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При совместном назначении метилпреднизолон может взаимодействовать с олеандомицином, эритромицином, кетоконазолом, рифампицином, с ингибиторами холинэстеразы, антикоагулянтами, антиконвульсантами. Одновременное использование с противодиабетическими средствами может приводить к снижению контроля за уровнем глюкозы. Метилпреднизолон потенцирует действие дигоксина и остальных сердечных гликозидов и усиливает токсичность всех диуретиков, которые вызывают потерю калия. Препарат усиливает токсичность живых вакцин и ослабляет иммунный ответ на убийственные вирулентные вакцины. Одновременное использование с метотрексатом позволяет снизить дозу кортикостероидов. Метилпреднизолон замедляет метаболизм циклоsporина, вызывает частичную реверсию нервно-мышечного блока, вызванного панкурониумом, снижает активность анксиолитиков и антипсихотических средств; повышает эффекты симпатомиметических препаратов, в частности, сальбутамола, и повышает их токсичность. **Особенности применения:** Больным, которые могут подвергнуться стрессовому влиянию на фоне кортикостероидной терапии, показано увеличение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации. На фоне кортикостероидной терапии некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут проявиться новые инфекции. **Фармакологические свойства:** Метилпреднизолон проявляет сильное противовоспалительное, иммуносупрессивное и противоаллергическое действие. **Условия отпуска:** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Регистрационное свидетельство в Украине: UA/2047/01/03, UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, П.06.99/00746 от 22.10.2004

### ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднизолон)

Суспензия для инъекций 40 мг/мл метилпреднизолона ацетата во флаконах по 1 или 2 мл.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания:** Эндокринные заболевания, заболевания суставов, коллагенозы, кожные заболевания, аллергические состояния, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания органов дыхания, гематологические, онкологические заболевания, отечный синдром, заболевания других органов и систем. **Способ применения и дозы:** Доза препарата для внутримышечного введения зависит от заболевания, которое подлежит терапии. Если планируется достижение длительного действия одновременно в форме внутримышечной инъекции. Доза для внутрисуставного введения зависит от размера сустава и тяжести состояния данного больного. **Противопоказания:** системные грибковые инфекции; гиперчувствительность к веществам, которые входят в состав препарата. **Побочное действие:** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, неврологические и метаболические расстройства, эндокринные, офтальмологические и иммунные нарушения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При одновременном применении циклоsporина и Депо-Медрола наблюдается взаимное угнетение метаболизма. Отмечались случаи возникновения судорог при использовании метилпреднизолона с циклоsporином. Одновременное введение барбитуратов, фенитоина и рифампицина может усиливать метаболизм кортикостероидов. Олеандомицин и кетоконазол могут ингибировать метаболизм кортикостероидов. Глюкокортикоиды могут повышать почечный клиренс салицилатов. При гипопротромбинемии ацетилсалициловую кислоту в комбинации с глюкокортикоидами следует принимать с осторожностью. Кортикостероиды могут как усиливать, так и ослаблять действие антикоагулянтов. Глюкокортикоиды могут повышать потребность в инсулине и пероральных препаратах для снижения глюкозы. Одновременное применение препаратов, обладающих ульцерогенным действием, повышает риск возникновения язвы в ЖКТ. **Фармакологические свойства:** Депо-Медрол имеет выраженную и длительную противовоспалительную, противоаллергическую и иммуносупрессивную активность. **Условия отпуска:** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Регистрационное свидетельство в Украине: П10.99/01047 от 25.01.2005.



За дополнительной информацией обращаться в Представительство «Файзер Ейч. Си. ПИ. Корпорейшн» в Украине, 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел. (044) 291-60-50. UA-MED-09-011