

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, В.В. Корендович, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Український ревматологічний центр, м. Київ

Пульс-терапія глюкокортикоїдами в лікуванні ревматичних захворювань

Глюкокортикоїди (ГК) – надзвичайно важливий компонент у схемах лікування багатьох ревматичних захворювань (РЗ). У клінічній практиці ревматологів та лікарів інших спеціальностей ГК є препаратами першої лінії і широко використовуються. Незважаючи на значні досягнення у фармакотерапії РЗ, ГК є найбільш потужними та швидкодіючими протизапальними засобами з вираженою імуносупресивною дією. У фармакотерапії РЗ основними варіантами застосування ГК є системна терапія (включаючи пульс-терапію), локальна ін'єкційна та місцева терапія (краплі, мазі) [1].

Залежно від добової дози у преднізолонному еквіваленті виділяють низькі (<7,5 мг), середні (7,5-30 мг), високі (>30-100 мг), дуже високі дози ГК (>100 мг/добу) та пульс-терапію (ПТ) (≥250 мг/добу за преднізолоном протягом 1-5 днів). Застосування двох останніх схем сприяє насиченню всіх ГК-рецепторів, індукції всіх геномних ефектів, діючи на цикл арахідонової кислоти та модулюючи експресію лейкотриєнів і простагландинів. Дуже високі дози ГК та ПТ використовують на початку лікування гострих, загрозливих для життя станів і загострень ревматичних захворювань з високою активністю, таких як системний червоний вовчак (СЧВ), міозити, дерматоміозити, васкуліти, ревматоїдний артрит тощо. Дуже високі дози ГК не можна застосовувати тривало з огляду на значну частоту розвитку побічних ефектів [2]. У ревматології ПТ призначається пацієнтам з найбільш тяжким перебігом захворювання для індукції ремісії при загостреннях запальних ревматичних захворювань та васкулітів. Нерідко ПТ використовують у разі ініціації чи зміни базового протиревматичного препарату на інший.

Патолофізіологічним підґрунтям застосування ГК в ударних дозах є їх властивість активно взаємодіяти із системою імунітету та пригнічувати запальні реакції. Одним із найважливіших ефектів ПТ є зниження активності нейтрофілів та моноцитів і здатність викликати транзиторну перерозподільну лімфопенію. Завдяки гальмівному впливу ПТ на В-лімфоцити спостерігається досить стійке зниження продукції імуноглобулінів, а отже, і подальше зменшення утворення аутоантитіл та циркулюючих імунних комплексів. Велике значення в імуномодулюючій дії ПТ має пригнічення експресії та функціональної активності Fc- і C3-рецепторів фагоцитів, що забезпечує швидкий клінічний ефект у пацієнтів з аутоімунною цитопенією [3].

Протизапальний та імуномодулюючий ефекти ГК в ударних дозах реалізуються значною мірою завдяки впливу на систему цитокінів. ПТ зумовлює інактивацію нуклеарного фактора каппа В (NFκB), який активує гени прозапальних цитокінів та є медіатором прозапальних ефектів ФНП. Впливаючи на синтез ліпокортину та металопротеїназ, які беруть участь у руйнуванні хряща, ПТ ГК чинить антидеструктивну та протизапальну дію [4].

Найбільш безпечним та оптимальним препаратом для ПТ є метилпреднізолон (МП). Преднізолон поступається МП за клінічною ефективністю під час проведення ПТ, оскільки має більш виражений мінералокортикоїдний ефект – затримує рідину та підвищує артеріальний тиск. Концентрація МП в крові пропорційна дозі введеного препарату; тривалість біологічної дії становить 24-72 год після інфузії; період напіввиведення – 3-3,5 год, подовжений при ожирінні;

імуносупресивна та протизапальна активність ПТ залежить від дозування. Внутрішньовенне введення МП ≥1 г сприяє взаємодії з усіма ГК-рецепторами, як наслідок, спостерігаються їх перенавантаження, подальша експресія рецепторів та підвищення ефективності лікування [5].

Розрізняють такі варіанти проведення ПТ метилпреднізолоном (ПТ МП): класична ПТ (1000 мг/добу внутрішньовенно крапельно протягом 3 днів); міди-ПТ (500 мг/добу внутрішньовенно крапельно впродовж 3 днів); міні-ПТ (250 мг/добу внутрішньовенно крапельно протягом 3 днів); комбінована ПТ (1000 мг/добу внутрішньовенно крапельно впродовж 3 днів + 15-20 мг/кг (1000 мг) циклофосфаміду (ЦФ) внутрішньовенно крапельно на 2-й день) [5].

Класична ПТ – це внутрішньовенне введення МП щодня протягом 3 днів з розрахунку 15-20 мг/кг/добу (до 1000 мг/м²). Препарат розчиняють у 250 мл 0,9% натрію хлориду або 5% глюкози і вводять упродовж 35-45 хв. Більш повільне введення суттєво знижує клінічну ефективність, переважно за рахунок зниження імуносупресивного ефекту. Швидке введення (за 10-15 хв) може призвести до тяжких ускладнень, навіть до розвитку гострої серцевої недостатності. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, осіб похилого віку можливе зниження дози МП до 10 мг/кг та більш тривале введення – протягом 3 год. За показаннями до розчину можна додавати гепарин. Зазвичай досягнення повноцінного ефекту за допомогою класичної схеми ПТ дозволяє попередити тривале застосування ГК в середніх та високих дозах, що зменшує частоту побічних явищ на фоні прийому ГК [3].

Пульс-терапія при окремих ревматичних захворюваннях

Пульс-терапію у хворих на СЧВ призначають для швидкого зниження високої активності захворювання або у разі недостатньої ефективності стандартного лікування. ГК за короткий проміжок часу знижують запалення, модулюють вроджену та набуту імунну відповідь, тим самим зменшуючи клінічні прояви СЧВ. Доза та режим введення МП значною мірою залежать від залучення органів, тяжкості та ступеня їх ураження. У разі виражених гематологічних порушень (гемоглобін <70 г/л, тромбоцити <25×10⁹/л чи панцитопенія) проводять 3-денну, за необхідності – тривалістю до 5 днів, ПТ МП. ПТ можна комбінувати з ЦФ, азатіоприном чи імуноглобулінами [5].

При критичних станах у пацієнтів із СЧВ рекомендується раннє призначення ПТ МП, комбінації МП та ЦФ, проведення плазмаферезу. До таких станів належать: геморагічний альвеоліт, цитопенічний криз, поперечний мієліт, судоми, енцефалопатія з розвитком коми, прогресування нефротичного синдрому з швидким розвитком оліго- та анурії.

Ефект від проведення ПТ розвивається протягом кількох годин, на відміну від декількох діб на тлі прийому ГК per os. У пацієнтів із катастрофічним антифосфоліпідним синдромом до схеми лікування включають ПТ МП. Застосування комбінації внутрішньовенної ПТ МП і ЦФ ефективне у хворих із СЧВ-асоційованим мієлітом за умови використання протягом кількох годин після появи симптомів, однак у разі зменшення дози ГК нерідко розвиваються загострення (у 50-60% випадків) [6, 7].

Згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR), Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Європейської асоціації нефрологів, діалізологів і трансплантологів (ERA-EDTA) до стартової терапії люпус-нефриту слід включати ГК, починаючи з внутрішньовенного введення МП 500-750 мг/добу протягом 3 днів. Це узгоджується з практикою лікарів, оскільки дозволяє в подальшому знизити підтримуючу дозу ГК до ≤10 мг/добу за преднізолоном [8]. У пацієнтів з активним швидко прогресуючим нефритом класична та в комбінації з ЦФ ПТ сприяє швидкому зменшенню протеїнурії, еритроцитурії, набряків, покращенню функції нирок та нормалізації артеріального тиску.

Інтенсивна терапія хвороби Шегрена (ХШ) показана у разі кризового перебігу з метою зниження високої запальної та імунологічної активності, зменшення тяжкості перебігу та покращення прогнозу захворювання. Показаннями до проведення ПТ МП при ХШ є: тривале масивне збільшення слинних залоз за наявності лімфоїдної проліферації IV ступеня та синтезу моноклональних імуноглобулінів у біоптатах слинних залоз, випітний серозит, псевдолімфома, MALT-лімфома, лімфоплазмозитарна лімфома, фокуси лімфоїдної інфільтрації легень, альвеолярний легеневий фіброз, інтерстиціальний нефрит, імунокомплексний, криоглобулінемічний нефрит, виразково-некротичний васкуліт, мононеврит, поліневрит, енцефаломієлополірадикулоневрит, поперечний мієліт, цереброваскуліт, аутоімунна гемолітична анемія та тромбоцитопенія, тяжка медикаментозна алергія (кропив'янка, набряк Квінке, феномен Артюса), наявність протипоказань до застосування цитостатиків [7]. При ускладненнях ХШ застосовують ПТ, екстракорпоральну терапію, комбінацію з ЦФ.

При ревматоїдному артриті ПТ МП призначають у разі розвитку тяжких системних проявів (ревматичний васкуліт) – фебрильної лихоманки, полінейропатії, нефриту, ревматоїдної легені, перикардиту, цитопенії. Крім того, в деяких випадках ПТ МП використовують для створення своєрідного «мосту», доки базовий протиревматичний препарат не почав діяти. У дослідженні за участю 30 пацієнтів з активним ревматоїдним артритом – РА (середня тривалість захворювання 12 років), які почали лікування



О.П. Борткевич



В.В. Корендович

метотрексатом, ефективність двох різних режимів терапії ГК (3 введення по 1 г/добу внутрішньовенно МП або 3 введення 100 мг преднізолону per os) порівнювалася з такою лікування без призначення ГК. Більш виражений вплив на активність захворювання (кількість болючих та припухлих суглобів, швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ, рівень С-реактивного білка – СРБ) спостерігався на тлі застосування комбінації метотрексату з ГК. Результати дослідження свідчать, що ПТ МП дозволяє ліквідувати «розрив» між ініціацією лікування та початком відповіді на метотрексат [9].

ПТ МП в комбінації з ЦФ і плазмаферезом часто призначається хворим на системні васкуліти та є важливим компонентом лікування у разі тяжкого перебігу цієї групи захворювань. Добова доза МП в більшості випадків становить 1 г/добу. При АНЦА-асоційованих васкулітах режим введення ГК може відрізнятись залежно від початкової дози і схеми її зниження. У пацієнтів із «генералізованим» захворюванням початкова доза МП становить 1 г/добу внутрішньовенно протягом 3 днів, згодом переходять на прийом ГК 1 мг/кг per os (до 80 мг/добу) [10].

При гігантоклітинному артеріїті швидка ініціація терапії ГК, а саме ПТ МП, є важливою за наявності неврологічних чи офтальмологічних симптомів. Дані досліджень свідчать, що використання ПТ ГК не покращує наслідків порушення зору, однак асоціюється з нижчим кумулятивним стероїдним навантаженням [11]. З огляду на похилий вік більшості пацієнтів у разі погіршення зору/сліпоти при гігантоклітинному артеріїті призначають МП внутрішньовенно 500 чи 250 мг/добу.

Ефективність ПТ МП вивчалася у сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому проспективному клінічному дослідженні за участю пацієнтів з нещодавно діагнованим гігантоклітинним артеріїтом та позитивними результатами біопсії. Згідно з даними дослідження на тлі використання ПТ МП вдалося досягти більш швидкого зниження дози ГК та більш істотного підвищення частоти підтримання ремісії після припинення лікування порівняно з плацебо. Водночас не спостерігалось зменшення частоти розвитку побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, хоча зазначено, що необхідно виконати більш тривале дослідження з більшою кількістю учасників, що дасть змогу дійти конкретніших висновків [12].

Результати досліджень свідчать, що у ревматологічній практиці ПТ можна призначати навіть у комбінації з біологічними препаратами. Наприклад, у дослідженні LUNAR [13] пацієнти

Продовження на стор. 68.

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, **В.В. Корендович**, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Український ревматологічний центр, м. Київ

Пульс-терапія глюкокортикоїдами в лікуванні ревматичних захворювань

Продовження. Початок на стор. 67.

з лопус-нефритом, окрім пульс-дозувань МП та мофетилу мікофенолату, отримували ритуксимаб по 1 г внутрішньовенно або плацебо, однак переваг при додаванні біологічної терапії в цьому випадку не виявлено. В іншому дослідженні [14], що проводилося у Великій Британії, хворим призначали по 2 ін'єкції МП 500 мг, ритуксимабу 1 г з проміжком у 2 тижні та мофетилу мікофенолат 1-3 г/добу; повна ремісія була досягнута у 52% пацієнтів через 1 рік, без ознак токсичної дії препаратів. Результати, отримані в цій когорті, демонструють можливість уникнення призначення пероральних ГК у пацієнтів з лопус-нефритом.

На сьогодні існують дані щодо використання ПТ у клінічних дослідженнях і лікарській практиці при саркоїдозі (уразження серця, ЦНС, гортані, нирок чи ретробульбарний неврит), поліміозиті/дерматомиозиті, серонегативних спондилоартритах (аортиті), хворобі Стілла, синдромі Фелті IgG4-A3 та інших захворюваннях з високою активністю і при критичних станах.

З настанням ери біологічних препаратів сфера та частота призначення ПТ значно скоротилися. Однак біологічної терапії не властивий той комплекс клінічних ефектів, які досягаються за допомогою ГК.

Використання ГК у вагітних та побічні ефекти

Використання ГК під час вагітності має бути мінімальним. Більшість ГК (крім дексаметазону та бетаметазону) інактивуються гідроксилазами плаценти, унаслідок чого зменшується дія ГК у плода. Призначення високих доз ГК у вагітних асоціюється з підвищеним ризиком цукрового діабету, гіпертензії, преєклампсії та передчасного розриву мембран. Однак у разі загострення захворювання можна використовувати ПТ МП внутрішньовенно короткими курсами. Вагітні, які тривало приймають ГК, мають отримувати стресові дози ГК ближче до терміну пологів. Застосування дексаметазону та бетаметазону обмежене, їх призначають лише при незрілості легенів плода [15, 16].

Протипоказання до використання ПТ ГК

Протипоказаннями до проведення ПТ ГК є вагітність та лактація, інфекційні захворювання, виразка шлунка на момент лікування, глаукома, погано контрольована артеріальна гіпертензія та декомпенсований цукровий діабет. Відносними протипоказаннями є контрольована артеріальна гіпертензія, компенсований цукровий діабет та обтяжений сімейний анамнез щодо глаукоми [4].

Попри те що існує багато доведених переваг використання ПТ ГК, не можна не зважати на їх побічні ефекти, наприклад підвищений ризик інфекційних захворювань. Найчастішим ускладненням є розвиток інфекційних інфекцій (бактеріальних і вірусних), які зустрічаються здебільшого в ослаблених хворих, при тяжкому загостренні СЧВ, програмному призначенні ПТ у комбінації з ЦФ. До побічних ефектів терапії МП належать тахікардія та гіперемія обличчя, які спостерігаються у пацієнтів безпосередньо під час інфузії та протягом кількох годин

після неї. Хворим з тахікардією призначають седативні засоби, а у разі їх неефективності — бета-блокатори. Рідше у пацієнтів можна спостерігати емоційне збудження, безсоння, при яких рекомендується застосовувати седативні та снодійні засоби. В 1-2% випадків під час проведення ПТ реєструють брадикардію та гіпотонію, при перших симптомах розвитку яких необхідно швидко розпочати терапію кардіотоніками, у тяжких випадках — застосувати дексаметазон (від 16 до 40 мг внутрішньовенно.) Гикавка спостерігається вкрай рідко, у разі тривалого нападу її можна купірувати підшкірним введенням атропіну [7].

Таким чином, ГК — одні з найчастіше використовуваних протизапальних та імуносупресивних препаратів у медичній практиці. Виражена протизапальна та імуносупресивна дія ГК зумовлена переважно взаємодією з цитозольними ГК-рецепторами. Можливо, в майбутньому буде розроблена нова молекула-ліганд ГК-рецепторів, яка матиме меншу кількість побічних ефектів та дасть змогу розширити сферу застосування ГК у ревматології.

Література

1. Шуба Н.М. Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями // Укр. ревматол. журн. — 2004. — № 1(15). — С. 7-11.
2. Stahn and Buttgeriet. — Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids // Nature Clinical Practice Rheumatology 2008; vol. 4, №10.
3. Національне керівництво з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОПОН, 2013.
4. Kelley's textbook of rheumatology / Gary S. Firestein [et al.]. — 9th ed., 2013.
5. Глюкокортикоидная терапия ревматических заболеваний: пульс-терапия, локальная инъекционная терапия: пособие для врачей / В.А. Насонова и др.; под ред. В.А. Насоновой. — К.: РПХ «ФЕРЗЬ», 2012.
6. Bertsias G. Ketal. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Annals of the Rheumatic Diseases 2010; 69: 2074-82.
7. Шуба Н.М. Невідкладні стани у пацієнтів із ревматичними хворобами: сучасні підходи до лікування // Укр. ревматол. журн. — 2009. — № 3.
8. Bertsias G.K. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann. Rheum. Dis. 2012 Nov; 71(11): 1771-82.
9. van der Veen, M.J. & Bijlsma, J.W. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 12, 500-505 (1993).
10. Kallenberg C.G.M. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. — Nat. Rev. Rheumatol. 10, 484-493; 2014.
11. Erin M. Wilfong et al. Vasculitis in the intensive care unit. — Best Practice & Research Clinical Rheumatology 27; 2013; 95-106.
12. Mazlumzadeh M. et al. (2006) Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum 54: 3310-3318 the frequency.
13. Brad H. Rovin et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. Arthritis & rheumatism Vol. 64, No. 4, April 2012, pp. 1215-1226.
14. Condon M.B., Ashby D., Pepper R.J., Cook H.T., Levy J.B., Griffith M. et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolatemofetil but no oral steroids. Annals of the Rheumatic Diseases 2013; 72: 1280-6.
15. Aisha Lateef et al. Managing lupus patients during pregnancy. — Best Practice & Research Clinical Rheumatology 27; 2013; 435-447.



ГОЛОВНА ПОДІЯ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІМФ VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15-17 квітня 2015 року

Київська ПЛАЗА Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України

Під патронатом: Конфедеральної Ради України з питань охорони здоров'я, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації

Офіційна підтримка:

Організатори: ІМФ

Співорганізатори: [Logos of various medical and pharmaceutical organizations]

Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Міжнародні партнери: [Logos of international partners]

Партнери: [Logos of local partners]

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 >> << 20 >> КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ << 14000 >> << 700 >> ДОПОВІДАЧІВ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ШКОЛИ, МАЙСТЕР-КЛАСИ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

У РАМКАХ КОНГРЕСУ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY NEW

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Міжнародні інформаційні партнери: [Logos of information partners]

Генеральний стратегічний партнер: [Logo of the main strategic partner]

Офіційні інформаційні партнери: [Logos of official information partners]

Здоров'я України [Logo of the health of Ukraine]

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@imt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

Передплатити журнал

«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна у будь-якому відділенні «Укрпошти» за передплатним каталогом у розділі «Охорона здоров'я. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України» (тел. (044) 521-86-98)



передплатний індекс – 49291