

# «Золотой стандарт глюкокортикоидной терапии»\*

## 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

метилпреднизолон сукцинат натрия, порошок для инъекций

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

## Депо-Медрол

метилпреднизолон ацетат, суспензия для инъекций

- суспензия для инъекций 40 мг/мл



Ваши пациенты  
будут Вам  
благодарны

\* Н. Ф. Сорока "Глюкокортикостероидные гормоны в терапевтической практике" Минск, 2010

### МЕДРОЛ (метилпреднизолон)

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

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания для применения.** 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 варьировать 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/сутки), трансплантация органов (до 7 мг/кг в сутки). **Противопоказания.** Системные грибковые инфекции; гиперчувствительность к компонентам препарата или к метилпреднизолону в анамнезе. **Побочное действие.** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, метаболические и неврологические расстройства, эндокринные, офтальмологические и иммунные нарушения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Медрол является субстратом фермента цитохрома P450(CYP) и метаболизируется преимущественно с участием фермента CYP3A4. Нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота) в комбинации с кортикостероидами следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития желудочно-кишечных кровотечений и язв. При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами может развиваться как усиленный, так и ослабленный эффект пероральных антикоагулянтов. Стероиды могут снижать терапевтический эффект антихолинэстеразных средств при лечении миастении гравис. Более подробно – см. инструкцию. **Особенности применения.** Кортикостероиды могут маскировать симптомы инфекции, кроме того, на фоне кортикостероидной терапии могут развиваться новые инфекции. Возрастает вероятность грибковых, бактериальных, вирусных инфекций. Могут развиваться аллергические реакции. При применении высоких доз возможны повышение артериального давления, задержка солей, воды, увеличение экскреции калия. Остеопороз наблюдается часто, но редко диагностируется. При проведении лечения кортикостероидами следует назначать наиболее низкую дозу, которая обеспечивает достаточный терапевтический эффект и когда становится возможным снижение дозы, его следует проводить постепенно. **Фармакологические свойства.** Глюкокортикоиды не только оказывают существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, а также влияют на углеводный, белковый и жировой обмен, сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему. Большинство показаний для применения глюкокортикоидов обусловлены их противовоспалительными, иммуносупрессивными и противоаллергическими свойствами. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 от 26.07.2012 г.

### СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднизолон).

Лиофилизированный порошок 40 мг, 125 мг в двухкомпонентных флаконах; 500 мг, 1000 мг во флаконах + флакон с растворителем.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания.** Эндокринные, ревматические заболевания, коллагенозы, дерматологические заболевания, аллергические состояния, заболевания глаз, заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, гематологические, онкологические заболевания, отеки, заболевания нервной системы, и др. **Способ применения и дозы.** Солу-Медрол можно назначать в виде в/в инъекций, инфузий, или в виде в/м инъекций. Как дополнительную терапию при состояниях, угрожающих жизни. Солу-Медрол рекомендуется вводить в дозе 30 мг/кг массы тела, в/в в течение не менее 30 минут. Введение можно повторять каждые 4-6 часов в течение 2-х суток. Пульс-терапия при лечении ревматоидных заболеваний: 1г/сутки в/в в течение 1-4 дней или 1 г/месяц в течение 6 месяцев в/в. Более подробную информацию о дозировках см. в инструкции по применению. **Противопоказания.** Известная повышенная чувствительность к метилпреднизолону или другим компонентам препарата, системные грибковые инфекции. Интраокулярный и эпидуральный пути введения. **Побочные реакции.** Побочные реакции типичны для всех системных кортикостероидов. Маскировка инфекционного процесса, обострение латентных инфекций. Нарушение функции иммунной, эндокринной систем, нарушения метаболизма и обмена веществ, нарушения психики, функции нервной системы, функции органа зрения, слуха и вестибулярного аппарата, нарушения функции сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, грудной клетки и средостения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, со стороны кожи и подкожной ткани, нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, нарушение функции репродуктивной системы и молочных желез, общие нарушения в месте введения препарата, изменения в результатах лабораторных исследований, осложнения при проведении процедур (патологические переломы, компрессионные переломы позвоночника, разрыв сухожилий). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При одновременном применении метилпреднизолон и циклоспорин происходит взаимное угнетение метаболизма. Препараты, индуцирующие печеночные ферменты, могут повышать клиренс метилпреднизолон. Ингибиторы CYP3A4 могут замедлять метаболизм метилпреднизолон и тем самым снижать его клиренс. Метилпреднизолон может повышать клиренс ацетилсалициловой кислоты. Кортикостероиды могут как повышать, так и снижать эффективность пероральных антикоагулянтов. **Особенности применения.** Кортикостероиды могут маскировать некоторые симптомы инфекции, также на фоне лечения могут возникнуть новые инфекционные процессы. Вакцинация живой или живой ослабленной вакциной противопоказана пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов. Иногда могут возникать анафилактические реакции. Наблюдались случаи сердечной аритмии и/или сердечно-сосудистой недостаточности. Возможны нарушения психики. Возможно повышение уровня глюкозы крови. Более подробно - см. инструкцию к применению. **Фармакологические свойства.** Инъекционная форма метилпреднизолон (синтетический глюкокортикоид) для в/м и в/в введения. Данный высококонцентрированный раствор подходит для лечения состояний, при которых необходимо эффективное и быстрое действие гормона. Оказывает сильное противовоспалительное, иммуносупрессорное и антиаллергическое действие. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04, от 09.09.2014.

### ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднизолон ацетат)

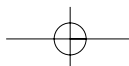
Суспензия для инъекций 40 мг/мл метилпреднизолон ацетата во флаконах по 1 мл

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания.** В/м введение: эндокринные расстройства, ревматологические поражения, коллагенозы, дерматологические заболевания, аллергические состояния, офтальмологические заболевания, заболевания пищеварительного тракта и органов дыхания, гематологические, онкологические заболевания, отечный синдром, рассеянный склероз в фазе обострения, заболевания других органов и систем. Внутрисуставное применение и введение в мягкие ткани, как вспомогательная терапия для кратковременного применения: синовит при остеоартрите, ревматоидный артрит, бурсит, острый подагрический артрит и др. Введение в патологический очаг: келоиды, локализованные гипертрофированные, инфильтрированные очаги воспаления и др. Введение per gestum: язвенный колит. **Способ применения и дозы.** Местное применение: доза для внутрисуставного введения зависит от размера сустава и тяжести состояния больного. Доза препарата для внутримышечного введения зависит от патологического состояния, подлежащего терапии. Если необходимо достичь продолжительного действия, можно вводить в/м 1 раз в неделю, доза рассчитывается путем умножения суточной пероральной дозы метилпреднизолон на 7. Доза подбирается в зависимости от тяжести заболевания и реакции больного на лечение. Для более подробной информации см. инструкцию к применению препарата. **Противопоказания.** Системные грибковые инфекции. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Внутривенное, эпидуральное, интратекальное, интратекальное введение и др. Более подробно – см. инструкцию к применению. **Побочные реакции.** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, неврологические, эндокринные, офтальмологические и метаболические расстройства, иммунные нарушения, анафилактические реакции; местные реакции при использовании не рекомендованных путей введения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Отмечались случаи возникновения судорог при использовании метилпреднизолон с циклоспорином. Фармакологические взаимодействия при применении Депо-Медрола такие же, как и в случае других кортикостероидов, однако проявления взаимодействий могут изменяться из-за особенностей всасывания. Кортикостероиды взаимодействуют преимущественно с рифамицином, фенитоином, барбитуратами, эстрогенами, кетоназолом, тропандомидином, эритромицином, салицилатами, тазидрами, фуросемидом, индометацином, НПВС, циклофосфамидом, амфотерицином, противодиабетическими средствами. Введение вакцин на основе живых аттенуированных вирусов, противоязвенных, **Фармакологические свойства.** Депо-Медрол содержит синтетический глюкокортикоид, производное 6-метилпреднизолон - метилпреднизолон ацетат. Он проявляет сильное и длительное противовоспалительное, иммуносупрессорное и антиаллергическое действие. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/110330/01/01 от 09.09.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине: 03038, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.





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

## Безпечність використання глюкокортикоїдів у ревматології

У 1948 році вперше почали використовувати глюкокортикоїди (ГК) для лікування ревматоїдного артриту (РА). Через кілька днів після прийому стероїдних гормонів пацієнти повідомляли про значне покращення стану та зменшення симптомів захворювання. Глюкокортикоїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, вважаються найбільш ефективними протизапальними препаратами в терапії ревматичних та інших захворювань. Незважаючи на тривалий досвід використання кортикостероїдів у практичній медицині, а це близько 60 років, вони залишаються препаратами першої лінії при лікуванні багатьох аутоімунних і запальних захворювань.

Ефекти ГК реалізуються завдяки глюкокортикоїдним рецепторам, які наявні в усіх типах клітин та забезпечують підтримку організму при стресових станах. Оскільки за нормальних умов ГК є потужними регуляторами метаболізму, концентрації, що перевищують фізіологічні, впливають практично на всі органи та системи. Існує філогенетична гомогенність між глюкокортикоїдними, мінералокортикоїдними та прогестероновими рецепторами, що, на жаль, є однією з причин низки небажаних побічних ефектів при тривалому використанні препаратів. Довготривале спостереження та вивчення цих побічних ефектів зумовило двоєке ставлення до ГК: як до «найкращих препаратів» та як до «найгірших препаратів».

Терапевтична дія ГК реалізується за рахунок геномних та негеномних механізмів. Негеномні ефекти проявляються внаслідок взаємодії наявних білків чи молекул у сигнальних каскадах, а геномні — у результаті регуляції експресії таргетних генів для зміни експресії білків. Слід підкреслити, що на відміну від швидких негеномних ефектів, які настають протягом кількох секунд чи хвилин, індукція геномних ефектів потребує принаймні 30 хв для зміни концентрації регуляторних білків і навіть кількох діб, доки зміни на клітинному, тканинному чи органному рівні стануть помітними.

### Застосування в ревматології

У ревматології ГК розглядають не лише як препарати, які забезпечують швидке зменшення ознак та симптомів запалення. Їх хворобомодифікуючі властивості, зокрема здатність сповільнювати рентгенологічну прогресію при РА, продемонстровано в багатьох клінічних дослідженнях. Так, у Кокранівському огляді за 2007 рік, виконаному на основі даних 1414 пацієнтів з РА із тривалістю захворювання до 2 років, J.R. Kirwan і співавт. дійшли висновку, що включення ГК до схеми лікування паралельно з базовими хворобомодифікуючими препаратами достовірно знижує рівень прогресування ерозій у пацієнтів з РА. Завдяки віддаленим перевагам, які спостерігаються і після відміни ГК, ця група препаратів є невід'ємною складовою комбінованої терапії ревматичних захворювань.

У клінічній ревматологічній практиці системні ГК зазвичай використовують для лікування загострення та на початку захворювання, тобто для створення своєрідного «містка» перед початком дії базових хворобомодифікуючих препаратів. Дозування гормона та режим його зниження визначаються активністю захворювання, віком, коморбідними станами тощо. Часті лікарі віддають перевагу більш тривалому призначенню ГК, навіть у разі застосування біологічної терапії, для впевненості в тому, що ремісія буде підтримуватися. Додатковим аргументом на користь включення системних ГК до комбінованої схеми лікування є зменшення потреби у використанні нестероїдних протизапальних препаратів і проведення внутрішньосуглобових ін'єкцій, зниження частоти побічних ефектів хворобомодифікуючих препаратів та покращення переносимості біологічної терапії.

Оцінити роль довготривалого призначення ГК для підтримки ремісії у пацієнтів, які отримують хворобомодифікуючі

препарати (синтетичні чи біологічні), досить складно. Невелика кількість доступних на сьогодні досліджень з цього питання відрізняються за дизайном. В актуальних рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо ведення хворих на РА (2013) зазначено, що ГК в низьких дозах можуть використовуватися як частина початкової лікувальної стратегії до 6 міс, їх дозу необхідно знижувати настільки швидко, наскільки це припустимо при клінічному стані пацієнта. Незважаючи на це, багато ревматологів призначають кортикостероїди в низьких дозах на більш тривалий строк навіть у разі ремісії для впевненості в тому, що остання буде підтримуватися. Таким чином, призначення супутньої терапії ГК у наш час виглядає як тактика, яку більшість ревматологів застосовує, але не бажає про це говорити. У цьому аспекті актуальними є питання щодо схеми використання ГК на певній стадії захворювання, а також способу зниження дози гормонів у конкретного пацієнта.

### Взаємодія лікарських засобів

При призначенні ГК паралельно з іншими лікарськими засобами слід пам'ятати про взаємодію різних молекул, унаслідок якої може змінюватися їх ефект. Препаратами, що знижують концентрацію системних ГК, є алюміній/магній гідроксид (знижують біодоступність ГК), більшість протисудомних засобів, рифампіцин (пошилюють метаболізм ГК). Концентрацію ГК підвищують деякі оральні контрацептиви, антибіотики (еритроміцин та тролеандоміцин), протигрибкові засоби. З іншого боку, ГК можуть впливати на концентрацію, ефективність та токсичність інших препаратів, наприклад варфарину й саліцилатів. Цікавими є дані про посилення ефекту ГК у разі призначення препарату іншої групи. Наприклад, на тлі застосування комбінації дипіридамолу та субтерапевтичних доз преднізолону забезпечується супресія вивільнення прозапальних цитокінів і проявляється протизапальний ефект, що, ймовірно, є наслідком мульти-таргетної дії лікарських засобів.

### Побічні ефекти

Глюкокортикоїди досить безпечні при короткочасному лікуванні, однак більш тривалий прийом асоціюється з розвитком численних побічних ефектів. У більшості випадків виникнення побічних явищ залежить від дозування і тривалості лікування.

Далі слід зупинитися на деяких у складеннях глюкокортикоїдної терапії.

Питання щодо розвитку серцево-судинних ускладнень у ревматологічних пацієнтів, які отримують ГК, є досить дискусійним. Саме по собі аутоімунне ревматичне захворювання, що виникло в основному внаслідок запалення, підвищує серцево-судинний ризик порівняно з відповідним показником у загальній популяції в 1,5 раза. Неконтрольований запальний процес може чинити прямий ефект на ендотелій та є фактором ризику більш швидкого розвитку атеросклерозу. Кортикостероїди, з одного боку, можуть модулювати серцево-судинні ускладнення в негативну сторону, впливаючи на ліпідний склад, артеріальний тиск, атеросклероз та обмін вуглеводів. З іншого боку ГК, насамперед у низьких дозах, мають

протекторні властивості, зменшуючи запалення і проліферацію ендотеліальної стінки.

Так, дослідження за участю 7051 пацієнта з РА із середньою тривалістю спостереження близько 6 років не виявило асоціації між прийомом ГК та підвищенням серцево-судинним ризиком. В іншому дослідженні, у якому взяли участь пацієнти з ревматичною поліміалгією, після проведення мультиваріантного аналізу з урахуванням традиційних серцево-судинних факторів ризику встановлено, що єдиним побічним серцево-судинним ефектом ГК є артеріальна гіпертензія. Слід виконати додаткові дослідження з більшими когортами і тривалишим періодом спостереження для отримання більш однозначних та достовірних висновків.

ГК-індукований остеопороз — інший серйозний наслідок тривалого лікування екзогенними ГК, що розвивається у близько 50% пацієнтів, які приймають пероральні ГК протягом  $\geq 6$  міс. Цей вид остеопорозу відрізняється від постменопаузального, оскільки асоціюється зі збільшенням резорбції кісткової тканини остеокластами й супресією активності остеобластів. Як відомо, остеопороз — безсимптомне захворювання, яке є надзвичайно небезпечним з огляду на високу ймовірність переломів.

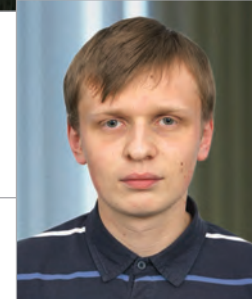
D. Nuscher і співавт. здійснили аналіз даних 1066 пацієнтів, які отримували ГК, для визначення частоти розвитку побічних ефектів залежно від дози гормонів. Автори показали, що дуже низькі дози ГК ( $< 5$  мг преднізолону на добу) можуть попередити виникнення кушингоїду, збільшення маси тіла, появу набряку ніг, однак спричиняють розвиток катаракти. Дози преднізолону  $> 7,5$  мг/добу можуть викликати виникнення глаукоми, депресії та підвищення артеріального тиску.

Застосування ГК призводить до збільшення ризику системної інфекції, ця асоціація вважається дозозалежною. Так, William G. Dixon і співавт. організували дослідження за типом «випадок-контроль» за участю 16 207 хворих на РА віком понад 65 років. На підставі результатів проведеного аналізу встановлено, що поточний прийом 5 мг преднізолону підвищує ризик інфекцій на 30,46 та 100% за останні 3 міс, 6 міс і 3 роки відповідно. Ризик, пов'язаний із застосуванням преднізолону в дозі 5 мг за останні 3 роки, приблизно такий самий, як і на тлі прийому в дозі 30 мг за останній місяць. Ризик, пов'язаний із застосуванням ГК, незначно перевищував такий на тлі використання метотрексату. Ризик виникнення інфекційних захворювань вищий при поточному прийомі, однак чітко зростає у разі застосування дози стероїдів  $\geq 20$  мг за преднізолоном. Припинення 2-річного прийому преднізолону в дозі 10 мг 6 міс тому сприяло зменшенню ризику інфекцій у 2 рази порівняно з поточним прийомом.

В іншому дослідженні в Японії здійснено ретроспективний аналіз даних пацієнтів для встановлення частоти та предикторів виникнення інфекцій в період між 1-м і 2-м місяцем після ініціації глюкокортикоїдної терапії. Автори продемонстрували, що вік  $\geq 65$  років, наявність інтерстиціальної пневмонії, діагностованого васкуліту та рівень креатиніну сироватки  $\geq 177$  мкмоль/л (2 мг/дл) є однофакторними



О.П. Борткевич



В.В. Корендович

предикторами розвитку інфекції. Втім, остаточно не з'ясовано, чи є ГК єдиною причиною розвитку інфекційних ускладнень, оскільки до досліджуваної групи увійшли хворі лише старшого віку. До того ж пацієнти, які отримують вищі дози гормонів, мають більш високу активність захворювання, а відповідно, і вищий ризик ускладнень, пов'язаних із хворобою і побічною дією ліків.

У загальній популяції приблизно половина осіб віком  $> 40$  років отримують принаймні одне призначення ГК за 3-річний період. Близько 0,5% пацієнтів у загальній популяції застосовують пероральні ГК довготривало. Серед ускладнень хворі найчастіше звертають увагу на відчуття втоми, серцебиття й задишку, а лікарі — на розвиток цукрового діабету, остеопорозу, артеріальної гіпертензії та інфекції. Ретельний контроль з боку лікаря та пацієнта за виникненням і тяжкістю побічних ефектів стероїдів дозволяє знайти оптимальний баланс між користю та шкодою цих препаратів.

Численні наукові пошуки у наш час спрямовані на розробку нових молекул із селективними протизапальними властивостями та мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів. Синтезовані нові компоненти можна поділити на класи: селективні модулятори глюкокортикоїдних рецепторів, селективні до генів компонентів, м'які стероїди, антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів у специфічних тканинах, дисоційовані компоненти. На сьогодні жоден із цих компонентів не впроваджено в ревматологічну практику.

### Зниження дози

Як уже зазначалося, поряд із хворобомодифікуючими властивостями низьких доз ГК при тривалому застосуванні цих препаратів існує ризик виникнення небажаних хронічних побічних ефектів. Тому рекомендується зменшувати дозу ГК до якомога нижчої, необхідної для контролю активності захворювання. Окрім ревматологів, питання щодо режиму зниження дози ГК є актуальним для лікарів багатьох спеціальностей. Сучасна практика зниження дози стероїдних гормонів у ревматологічних пацієнтів базується не на конкретних рекомендаціях, а здебільшого на комплексній оцінці стану хворого, що включає індивідуальний перебіг та активність захворювання, дозування і тривалість лікування, клінічну відповідь та індивідуальну чутливість до ГК. Імовірно, це є однією зі сфер медицини, яку не можна обмежити певними протоколами чи алгоритмами, — «містечтво медицини».

Існує багато режимів зниження дози ГК. Насамперед слід встановити наявність пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГНСС) у пацієнта, ознаками чого є кушингоїд, прийом ГК  $> 20$  мг/добу за преднізолоном протягом понад 3 тижні. Хворі, які отримували ГК в будь-якій дозі упродовж  $< 3$  тижнів та які приймали ГК кожен другий день, переважно не мають недостатності ендогенних ГК,

Продовження на стор. 30.



## Продовження. Початок на стор. 29.

тому дозу стероїдів можна у разі потреби відмінити навіть раптово без поступового зниження. До пацієнтів із проміжним ризиком пригнічення ГГНС належать ті, що отримували від 10 до 20 мг преднізолону на добу протягом понад 3 тижні або <10 мг преднізолону упродовж більш тривалого періоду. Розвиток ускладнень, таких як гострий психоз, який не вдається купірувати за допомогою антипсихотичних препаратів, та індуковане вірусом герпесу виразкування рогівки, вимагає негайного припинення терапії або зниження дозування стероїдів до фізіологічних.

Одним із режимів зниження ГК є такий:

- зменшення дози від 5 до 10 мг кожні 1-2 тижні при дозі ГК за преднізолоном >40 мг/добу;
- зменшення дози на 5 мг кожні 1-2 тижні при дозі ГК за преднізолоном від 40 до 20 мг/добу;
- зменшення дози від 1 до 2,5 мг/добу кожні 2-3 тижні при дозі ГК за преднізолоном <20 мг/добу.

Невирішення залишається питання щодо зниження дози гормонів після проведення пульс-терапії метилпреднізолоном. Саме по собі використання пульс-схем ГК асоціюється з низьким ризиком супресії ГГНС, оскільки застосовується протягом кількох днів, після чого введення препарату зменшується або повністю припиняється. Найважчих даних недостатньо, щоб рекомендувати специфічну схему зниження дози стероїдів після пульс-терапії метилпреднізолоном, адже клінічні прояви і тяжкість захворювання неоднакові у різних пацієнтів. Тому подальша тактика лікування визначається клінічним станом хворого з урахуванням ефектів від використання навантажувальних доз ГК.

Наведемо приклади техніки подальшого призначення ГК після проведеної пульс-терапії метилпреднізолоном при кількох аутоімунних захворюваннях. Так, при гематологічних порушеннях на тлі системного червоного вовчачка (виражена анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія) після пульс-терапії доза метилпреднізолону становить від 60 мг/добу, надалі у разі повної нормалізації гематологічних параметрів дозу можна знизити до 4-16 мг/добу. У найбільш тяжких випадках ураження центральної нервової системи при системному червоному вовчачку рекомендується ініціація комбінованої пульс-терапії, після чого у разі досягнення клінічного ефекту пацієнт отримує від 40 мг/добу метилпреднізолону. Після пульс-терапії люпус-нефриту щоденна доза перорального метилпреднізолону становить переважно 20-32 мг, залежно від активності захворювання.

Науковці досліджували багато схем зниження дози ГК, які відрізнялися за тривалістю – від 4 тижнів до 1 року, однак складно встановити, який спосіб є найкращим. Отже, слід провести додаткові дослідження для порівняння режимів зниження доз ГК з метою виявлення предикторів успішного зниження дози та відміни гормонів.

## Висновки

Таким чином, завдяки своїм вираженим протизапальним властивостям ГК залишаються важливим компонентом лікування значної кількості ревматичних та інших захворювань. Незважаючи на те що препарати зазначеної групи використовуються протягом досить тривалого часу, необхідно продовжувати дослідження в цьому напрямі для досконалого розуміння ефективності та безпечності ГК, визначення оптимального дозування, тривалості лікування і схем зниження дози. Можливо, наукові досягнення дозволять в майбутньому призначати пацієнтам нові компоненти з кращим співвідношенням протизапальних та побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції. Стаття надрукована за підтримки Представництва компанії Pfizer Н.С.Р. Corporation.

WUKMED0314017

## Ревматологія • Дайджест

## Прогнозирование эффективности и безопасности метотрексата у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: систематический обзор литературы

Метотрексат – базисный болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, применяющийся при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Пациенты с ЮИА нуждаются в раннем назначении эффективной терапии, что позволяет предотвратить отдаленные осложнения, такие как повреждение суставов. Чтобы достичь этой цели, до начала лечения необходимо оценить вероятность ответа на метотрексат. Кроме того, эффективность метотрексата часто ограничивается его побочными эффектами, в частности непереносимостью.

**Цель** настоящего исследования – определить предикторы эффективности и развития побочных эффектов метотрексата, которые можно будет использовать в повседневной клинической практике для оптимизации терапии ЮИА.

**Методы.** Проведен систематический поиск релевантных статей в базах данных PubMed, Embase и The Cochrane Library.

**Результаты.** Критериям включения соответствовали 12 статей. Методологическое качество этих работ в целом было высоким. Анализ показал, что предикторами эффективности метотрексата были позитивность по антинуклеарным антителам, оценка по детскому опроснику здоровья, уровень миелоидассоциированного протеина 8/14, длинноцепочечные полиглутаматы метотрексата, двустороннее поражение кисти, а также некоторые однонуклеотидные полиморфизмы в аденозин-триптофановой связывающей каскаде и транспортных генах. В свою очередь предикторами развития побочных эффектов метотрексата были уровень аланинаминотрансферазы, содержание тромбоцитов в периферической крови и два однонуклеотидных полиморфизма в генах гамма-глутамилгидролазы и метилентетрагидрофолатредуктазы.

**Выводы.** Выявленные предикторы эффективности и безопасности метотрексата при ЮИА необходимо валидировать в специально спланированных клинических исследованиях.

van Dijkhuizen E.P., Wulfraat N.M. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Dec 11; 12: 51

## Влияние дозировки и пути введения метотрексата на исходы у пациентов с ревматоидным артритом: систематический обзор литературы

Метотрексат считается «якорным» препаратом в лечении ревматоидного артрита (РА). Многие врачи до сих пор не оптимизируют схемы назначения этого лекарственного средства, несмотря на его высокую активность в отношении РА. В последние годы появились новые лекарственные формы метотрексата, в частности аутоинъекторы для подкожного введения, что

требует пересмотра рекомендаций по его использованию. **Целью** настоящего исследования было определить оптимальные дозировки, концентрацию в крови и путь введения метотрексата с учетом фармакокинетических и фармакогенетических параметров.

**Методы.** В базе данных Medline осуществлен поиск рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров, клинических случаев и когортных исследований, в которых оценивались исходы в зависимости от дозировки и пути введения метотрексата.

**Результаты.** Найдено 6 статей, соответствовавших необходимым критериям: 2 систематических обзора, 2 рандомизированных открытых исследования, 1 проспективное и 1 ретроспективное когортное исследование.

**Выводы.** Эффективность и токсичность метотрексата зависят от абсорбированной дозы и не зависят от пути введения. При парентеральном назначении биодоступность метотрексата выше, однако отсутствуют доказательства того, что разделение пероральной дозы менее эффективно, менее безопасно или переносится хуже, чем парентеральный метотрексат. Лечение метотрексатом лучше начинать с высоких доз, а при недостаточном клиническом ответе на пероральную терапию умеренную пользу приносит перевод на парентеральное введение препарата.

Goodman S.M., Cronstein B.N., Bykerk V.P. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 23. [Epub ahead of print]

## Эффективность половинной дозы этанерцепта в отношении клинической ремиссии и радиологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом, достигших клинической ремиссии на фоне применения стандартной дозы

В настоящем проспективном исследовании изучали эффекты половинной дозы этанерцепта (25 мг 1 раз в неделю) в отношении ремиссии и радиологического прогрессирования в крупной когорте пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии после лечения этанерцептом 25 мг 2 раза в неделю.

**Методы.** Ранее не получавшим биологических агентов пациентам с РА (n=524) после неэффективной терапии традиционными препаратами был назначен этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю. Пациентов, достигших ремиссии (оценка DAS28 <2,6 балла) длительностью ≥12 мес, рандомизировали для получения этанерцепта 25 мг 1 или 2 раза в неделю. Обследование проводили исходно и затем каждые 12 недель. Оценивали частоту ремиссии, радиологическое прогрессирование, частоту инфекционных осложнений и стоимость лечения.

**Результаты.** После наблюдения 18±11 мес ремиссии по DAS28 достигли 347 пациентов (66,2%); из

них 323 были рандомизированы для получения этанерцепта 25 мг 1 раз в неделю (группа А; 159 пациентов) или этанерцепта 25 мг 2 раза в неделю (группа Б; 164 пациента). В конце наблюдения в состоянии ремиссии средней продолжительностью 3,6±1,5 года оставались 81,8% пациентов группы А. По частоте радиологического прогрессирования (оценка по шкале TSS >0) группы А и Б статистически не различались (18,8 vs 19,0% через 1 год и 16,9 vs 21,6% через 2 года соответственно). Частота тяжелых инфекционных осложнений в группе А составила 2,3 случая на 1 тыс. пациентов в год. Схема приема этанерцепта в половинной дозе позволила сэкономить более 3 млн евро (827 тыс. евро в год).

**Выводы.** Клиническая ремиссия и отсутствие радиологического прогрессирования сохраняются у значительной части пациентов с РА даже после перевода на половинную дозу этанерцепта.

Raffiner B., Botsios C., Ometto F. et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]

## Факторы развития сахарного диабета при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ

**Целью** настоящей работы было изучить возможную связь между РА и развитием сахарного диабета (СД).

**Методы.** В метаанализ включали релевантные статьи, внесенные в базы данных PubMed, Embase и Medline до 1 января 2014 г. Статистический анализ проводили с использованием моделей случайных эффектов на программном обеспечении STATA 1.0

**Результаты.** В финальный анализ вошли 11 исследований по типу «случай-контроль» и 8 когортных исследований. Оценка суммарного риска в исследованиях по типу «случай-контроль» показала статистически значимое повышение частоты СД у пациентов с РА (относительный риск 1,40; 95% доверительный интервал 1,34-1,47). Анализ когортных исследований также продемонстрировал достоверное повышение риска развития СД (ОР 1,43; 95% ДИ 1,38-1,47). Анализ подгрупп, проведенный на исследованиях по типу «случай-контроль», показал, что наличие РА в большей степени повышает риск развития СД 1 типа (ОР 4,78 по сравнению с ОР 1,41 для СД 2 типа). В когортных исследованиях РА также ассоциировался с повышением риска СД 2 типа (ОР 1,42; 95% ДИ 1,14-1,35).

**Выводы.** Ревматоидный артрит ассоциируется с достоверным повышением риска развития СД, в особенности диабета 1 типа.

Jiang P., Li H., Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]

Подготовил Алексей Терещенко