



Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому і як довго?



Коли змінюється світ, змінюємося і ми. Соціальна дистанція на сьогодні потрібна для збереження здоров'я громадян в умовах пандемії. Саме тому освітні процеси продовжуються у новому веб-форматі, що відповідає ситуації. Громадське об'єднання «Всеукраїнська асоціація ревматологів України» теж відчинило свої двері на сайті Rheumahub.org.ua. Відтепер у нас є можливість спілкуватися онлайн. Ви можете ставити запитання, надавати пропозиції щодо обговорення актуальних тем, знайомитись із новинами. У межах вебінару було розглянуто найактуальніше питання сучасної ревматології – кому, коли і в яких дозах призначати глюкокортикоїди (ГК). Своєю думкою з цього приводу поділилася старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Олена Олексіївна Гарміш.



О.О. Гарміш

Ревматоїдний артрит

Особливі «стосунки» ревматоїдного артриту (РА) і ГК розпочалися 21 вересня 1948 р. під час першої ін'єкції кортизону хворій на РА. Жінка, яка сиділа в інвалідному візку, одужала впродовж тижня. За свідченням Едварда Кендалла, «вона вийшла з лікарні у веселому настрої та відправилася на тригодинний шопінг» (Kendall, 1948). Декілька років тривав період захоплення «диво-терапією». ГК застосовували у великих дозах та необмежено у часі, що досить швидко спровокувало розвиток тяжких ускладнень, а саме синдрому Іценко – Кушинга. Через десять років використання медична спільнота того часу визнала ГК небезпечними препаратами для лікування РА. Вже у 1960 р. російський емігрант та видатний американський лікар Джо-зеф Бунім писав, що «у жодному разі ГК не можуть бути застосовані як ініціальні агенти для терапії РА» (Bunim, 1960).

Період «забуття» ГК у терапії РА тривав майже 30 років, доки в 1995 р. Джон Кирван не опублікував результати дослідження запобіжного ефекту низьких доз ГК на суглобову деструкцію (Kirwan, 1995). У рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) тимчасове системне застосування ГК у хворих на РА вперше було запропоноване в 2007 р., тоді як у рекомендаціях Американського коледжу ревматологів (ACR) – лише у 2015 р., майже через десятиліття.

У 2010 р. з'явився популярний сучасний термін «міст-терапія», а в 2016 р. робочою групою EULAR тривале застосування ГК у дозі ≤ 5 мг/добу в більшості пацієнтів було визнано безпечним (Strehl, 2016) та співставним за показником «перевага/ризик» із синтетичними та біологічними хворобомодифікуючими препаратами (ХМП) (Bijlsma, 2016). Крім того, у той же проміжок часу вже було накопичено достатньо доказів щодо хворобомодифікуючого ефекту ГК, особливо при ранньому РА. Все це привело до виникнення так званого «наукового ренесансу» обґрунтованого застосування ГК при ревматичних захворюваннях (РЗ), а особливо при РА.

Проте, незважаючи на чисельні сучасні наукові публікації та міжнародні рекомендації щодо місця ГК при РЗ, у рутинній практиці це питання лишається невирішеним. Для лікаря-ревматолога остаточно не з'ясовані питання тривалості лікування, своєчасності та закономірності зниження дози і повної відміни ГК. Немає окремих докладних рекомендацій щодо особливостей їхнього застосування при різних РЗ. У наявних рекомендаціях терапія ГК зазвичай регламентується одним пунктом, де зазначено лише загальні принципи, і немає відповіді на більшість

конкретних клінічних питань. 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 зумовлює лише епізодичне покращення симптомів та розвиток побічних реакцій (ПР), іноді загрозливих і необоротних.

Актуальні рекомендації ACR щодо системного застосування ГК при РА

Рекомендації ACR (2015) (Singh, 2015):

1. Рекомендації для пацієнтів із симптоматичним раннім РА:

- пункт 6: якщо зберігається помірна/висока активність хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних ХМП, до лікування необхідно додати ГК;
- пункт 7: у разі загострення слід розпочати прийом ГК коротким курсом у найменших дозах.

2. Рекомендації для пацієнтів із пізнім РА:

- пункт 11: За наявності помірної/високої активності хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних ХМП до терапії варто додати ГК;

- пункт 12: у разі загострення РА під час прийому синтетичних та біологічних ХМП потрібно використовувати ГК коротким курсом у найменших дозах (надавати перевагу таблетованим формам).

Рекомендації EULAR (2019)

На початку 2020 р. було опубліковано оновлені рекомендації EULAR від 2019 р. щодо менеджменту хворих на РА із застосуванням синтетичних та біологічних ХМП (Smolen, 2020). Покроковий алгоритм представлено на рисунку 1.

Насамперед варто звернути увагу на виділення важливих з практичної точки зору факторів несприятливого перебігу. На сучасному етапі лікування РЗ неможливо уникнути тривалого моніторингу кількості болючих та припухлих суглобів, оскільки лише вони адекватно відображають ефективність лікування.

Слід зазначити, що найбільш вагомими в рутинному клінічному огляді факторами несприятливого перебігу є велика кількість припухлих суглобів та неефективність двох ХМП.

Фактори несприятливого перебігу РА за рекомендаціями EULAR (2019)

- Постійна помірна/висока активність згідно з індексами, які включають оцінку болючих та припухлих суглобів незважаючи на прийом ХМП
- Підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ)
- Велика кількість припухлих суглобів
- Позитивний ревматоїдний фактор та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, особливо у високих титрах
- Ранні ерозії
- Неефективність ≥ 2 ХМП

Згідно з новими рекомендаціями, ГК можна призначати як міст-терапію:

- первинно після встановлення клінічного діагнозу РА;
- у разі загострення;
- при заміні базисного препарату;
- за неможливості використання іншої терапії.

Безпечним вважається застосування низьких доз протягом певного часу (до шести місяців), необхідного для досягнення ремісії. Перевагу надають стабільному прийому ГК у таблетованій формі перед епізодичним парентеральним використанням препаратів тривалої дії. В науковій літературі немає даних щодо введення бетаметазону та дексаметазону в/м для лікування РА. Також не дозволено призначення ГК тривалої дії частіше ніж один раз на три місяці.

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

Оптимальною схемою за даними двох досліджень виявилася комбінація метотрексату (MTX) із низькими або середніми дозами ГК. Цільовою є доза MTX 25 мг/тиждень, яка поступово підвищується за стандартною схемою на 2,5-5 мг/місяць зі стартової дози 10-15 мг/тиждень. Доза MTX залежить від індивідуальної переносимості, за неможливості підвищити її до максимально ефективної для досягнення ремісії доцільно додати другий ХМП, підвищити дозу або продовжити термін прийому ГК.

Внаслідок аналізу ефективності різних схем прийому ГК варто зауважити, що 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 ознак, факторів несприятливого перебігу та швидко прогресуючого ерозивного процесу після прийому стартової дози 15-30 мг/добу доцільно проводити тривалішу терапію ГК у низьких дозах ($< 7,5$ мг/добу до шести місяців).

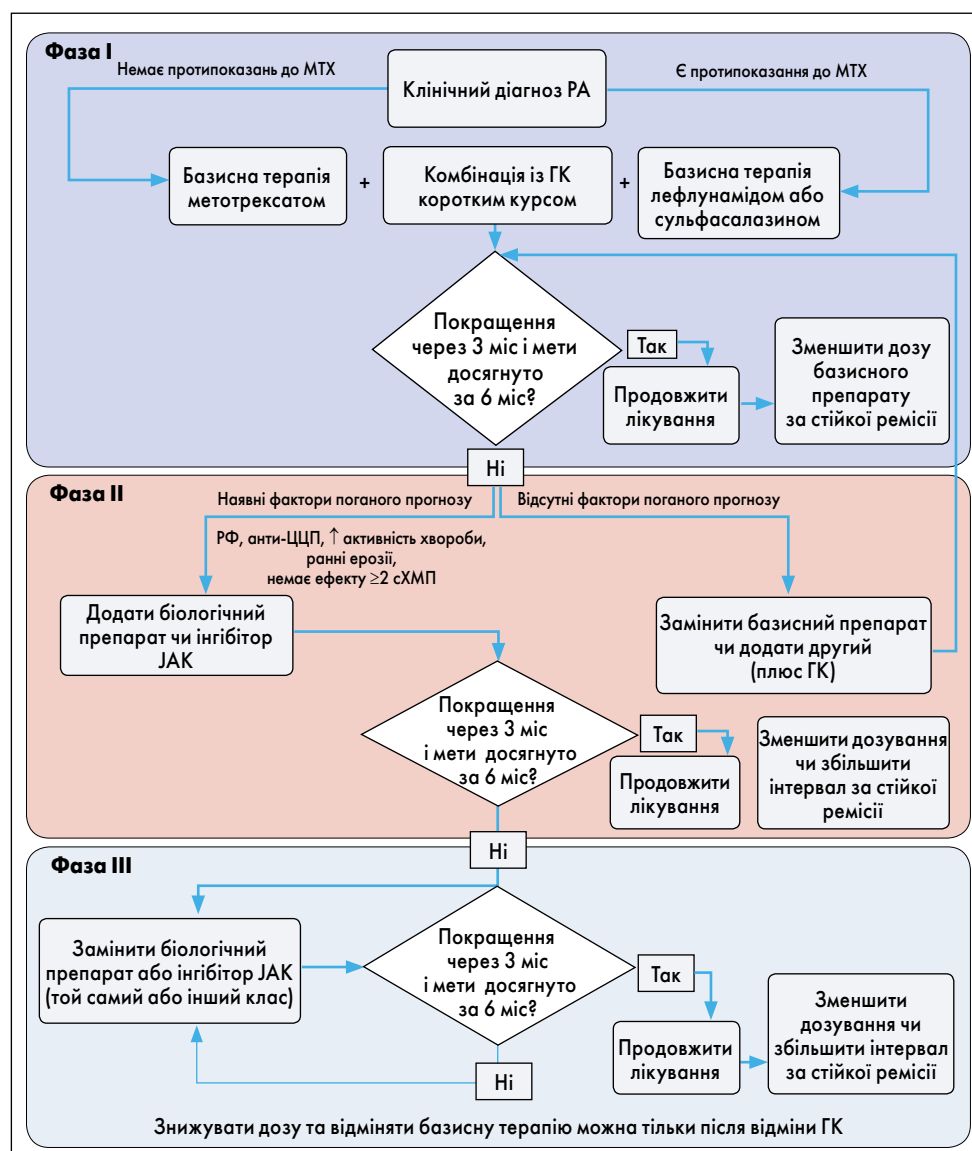


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів із РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019) із застосуванням синтетичних і біологічних ХМП

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Застосування високих доз (>30 мг/добу) не супроводжується підвищенням ефективності та викликає вдвічі більше ПР. Продовження прийому ГК до моменту розвитку максимальної терапевтичної ефективності ХМП (шість місяців) має певні переваги перед призначенням коротких курсів за потребою (у разі загострення) (Bakker, 2012; Schett, 2016).

У 2019 р. було представлено попередні результати випробування NORD-STAR, яке, на мою думку, є вирішальним у визначенні місця ГК в лікуванні РА. У дослідженні були включені 812 пацієнтів із високою активністю РА в середньому через сім днів після встановлення діагнозу. Хворі були розподілені на чотири групи прийому препаратів, які включали в себе представників усіх наявних класів ХМП, за виключенням ритуксимабу. Всі учасники отримували МТХ у дозі 25 мг/тиждень вже через місяць після початку лікування. Пацієнти першої групи додатково приймали преднізолон 20 мг/добу із поступовим зниженням до 5 мг/добу протягом дев'ятих тижнів, другої – блокатор фактора некрозу пухлини (ФНП), третьої – абатасепт, четвертої – блокатор інтерлейкіну (ІЛ)-6. Головним висновком є відсутність різниці в ефективності всіх наведених схем лікування.

Таким чином, при ранньому РА комбінація ГК із МТХ або іншим синтетичним ХМП за ефективністю дорівнює комбінації МТХ з біологічним агентом, але є більш обґрунтованою з точки зору фармакоекономіки.

Ревматична поліміалгія

Принципи лікування РПМ згідно з рекомендаціями ACR (2015) (Dejaco, 2015):

1. Для кожного пацієнта із РПМ необхідно скласти індивідуальний план лікування, враховуючи активність захворювання, супутні патології, уподобання хворого.

2. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не призначають для лікування РПМ. Замість них необхідно призначати ГК одразу після встановлення діагнозу. Застосування НПЗП коротким курсом можливе лише за наявності інших супутніх захворювань (остеоартрозу тощо). Специфічних рекомендацій щодо прийому анальгетиків немає.

3. Монотерапія ГК з індивідуальним підбором дози і тривалості застосування є базисною терапією при РПМ.

4. Добова доза ГК приймається вранці одноразово, за винятком індивідуальних потреб (інтенсивний нічний біль тощо).

5. Початкова доза ГК у період індукції ремісії знаходиться в діапазоні 12,5–25 мг/добу в еквіваленті за преднізолоном і не повинна бути більшою ніж 30 мг/добу.

6. Ефективність метилпреднізолону (МП) у лікуванні РПМ дорівнює ефективності преднізолону.

7. Після досягнення терапевтичного ефекту рекомендовано знижувати дозу:

А. Початкове зниження: до 10 мг/добу протягом 4–8 тижнів.

В. Терапія загострень: підвищити дозу до попередньої та знижувати поступово (4–8 тижнів) до тієї, на якій відбулося загострення.

С. У разі досягнення ремісії: знижувати дозу МП на 1 мг один раз на чотири тижні; преднізолону – на 1,25 мг один раз на чотири тижні або на 2,5 мг один раз на 10 тижнів до повної відміни за наявності збереження ремісії. Зниження дози можливо проводити в альтернуючому

Табл. 1. Критерії ремісії та загострення щодо РПМ, визначені методом Делфі				
показник	Ремісія		Загострення	
	межа	% згоди	межа	% згоди
Ранкова скутість, хв	<15	94,7	>30	94,7
ШОЕ, мм/год	<20	57,9	>40	57,9
СРБ, мг/дл	<0,5	68,4	>1	52,6
Біль у шиї, верхніх кінцівках, плечовому, тазовому поясах за оцінкою пацієнта (відповідно до візуально-аналогової шкали)	<10	58,8	>20	93,8
Доза ГК, яка контролює симптоми	Не зазначено		Будь-яке підвищення дози	

Примітка: Адаптовано за С. Dejaco et al., 2011.

Табл. 2. Пункти, які стосуються призначення ГК в оновлених рекомендаціях EULAR (2019) із лікування СЧВ	
2.2.1	Дози та шлях введення залежать від тяжкості органного ураження
2.2.2	Пульс-терапія МП у дозі 250–1000 мг/добу протягом 1–3 діб (залежить від ваги хворого та тяжкості органного ураження) забезпечує розвиток швидкого ефекту і дозволяє знизити дозу ГК у таблетованій формі на початку лікування
2.2.3	Доза ГК під час підтримуючого лікування повинна бути меншою за 7,5 мг/добу
2.2.4	Швидке призначення імуносупресантів дозволяє скоротити термін застосування ГК
2.3.1	У пацієнтів за неефективності терапії гідроксихлорохіном (у монотерапії або в поєднанні з ГК) або неможливості знизити дозу ГК <7,5 мг/добу необхідно розглянути питання про призначення метотрексату, азатіоприну або мофетилу мікофенолату

режимі, наприклад 10/7,5 мг через день, 7,5/5 мг через день і т.д. При РПМ строго не рекомендовано приймати подвійну дозу ГК через день.

8. Мінімальна тривалість лікування становить 12 місяців і може продовжуватись до п'яти років. Факторами ризику загострень є жіноча стать, ШОЕ понад 40 мм/г та наявність периферичного артрити. Можливість підняти руки за голову в дебюті РПМ є предиктором менш тривалого прийому ГК (Morton, 2019).

9. За індивідуальні потреби можливе додавання МТХ 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, 2015).

Тривалість прийому та швидкість зниження дози в період розвитку та підтримання ремісії розраховується індивідуально залежно від активності хвороби та наявності факторів ризику ГК-залежних ПР. Для визначення активності РПМ використовують запропонований у 2012 р. індекс активності ревматичної поліміалгії (рис. 2) і критерії ремісії та загострення, визначені методом Делфі (табл. 1). Через брак часу у разі звичайного прийому розрахунок індексів

є складним завданням, але моніторування окремих показників у динаміці може допомогти лікареві визначитись із дозою та терміном використання ГК. Одним із важливіших показників активності й факторів прогнозу є можливість підняти руки за голову.

Системний червоний вовчак

У 2019 р. опубліковані новітні рекомендації з лікування системного червоного вовчака (СЧВ). Загальні принципи щодо використання ГК перегукуються із сучасною стратегією лікування РА і передбачають два підходи (Fanouriakis, 2019) (табл. 2):

1. Пульс-терапія МП у різних дозах (залежно від активності захворювання 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 розвитку гострих, загрозливих для життя станів (як-то нефрит, нейролюпус тощо) після виключення інфекцій (Ruiz-Arguza, 2018; Ruiz-Irastorza, 2017).

2. Ініціація імуносупресивної терапії (МТХ, азатіоприн, мофетилу мікофенолат)

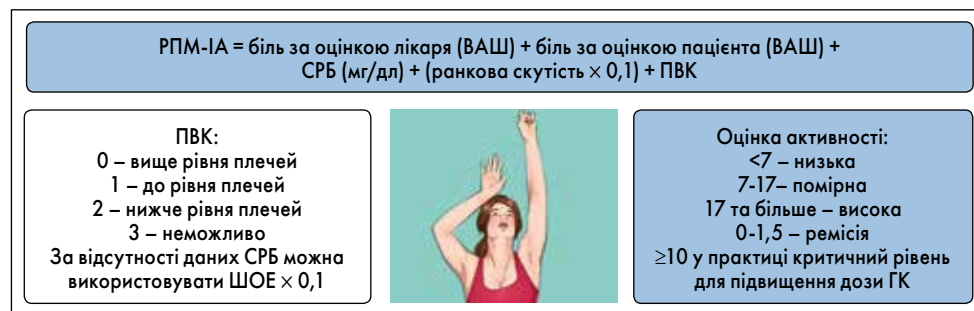


Рис. 2. Індекс активності ревматичної поліміалгії

Примітки: ІА – індекс активності, ВАШ – візуально-аналогова шкала, СРБ – С-реактивний білок, ПВК – підйом верхніх кінцівок. Адаптовано за B.F. Leeb, H.A. Bird, 2004.

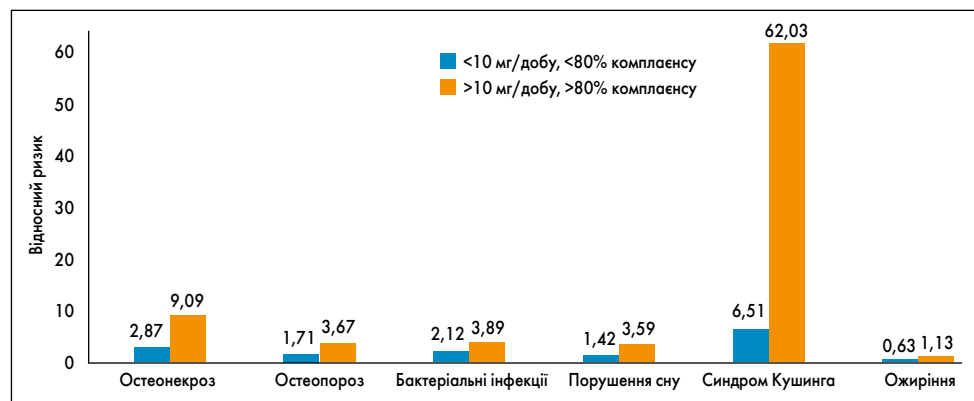


Рис. 3. Кумулятивний ризик розвитку побічних ефектів ГК у пацієнтів із СЧВ залежно від дози та тривалості прийому преднізолону

Примітка: Адаптовано за H.-L. Chen et al., 2018.

одночасно із призначенням ГК у таблетках для швидкого зниження їхньої дози та можливої відміни надалі.

За наявності персистуючої активності або загострення позаниркових проявів слід вирішити питання про призначення белімумабу. У разі рефрактерного перебігу та тяжкого органного ураження можна застосовувати ритуксимаб.

Метою лікування є ремісія/низька активність хвороби та упередження загострень за всіма органами й системами на тлі прийому мінімальної дози ГК. 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.

Новітні настанови пропонують скористатися можливістю повної відміни ГК у хворих на СЧВ. Але, на мою думку, це тільки початок тривалого шляху щодо визначення умов, за яких ми можемо це робити. Створення конкретних рекомендацій із цього приводу та визначення поняття ремісії для РА зайняло майже десятиліття.

Хочу звернути увагу на останню публікацію результатів клінічного дослідження щодо відміни підтримуючої дози ГК у пацієнтів із ремісією СЧВ протягом року (Mathian, 2020). Тривалість дослідження становила 12 місяців, 61 пацієнтові відмінили преднізолон у дозі 5 мг/добу, а 63 продовжили прийом. Отримані результати свідчать про необхідність застосування зваженого підходу до відміни ГК у хворих на СЧВ. У групі без підтримуючого прийому ГК загострення спостерігалось в чотири рази частіше, а тяжке загострення за індексом BILAG – у вісім разів. Автори підкреслюють, що прийом низької дози ГК дозволяє підтримувати ремісію протягом тривалого часу.

За даними 12-річного спостереження за китайською когортою понад 11 тис. пацієнтів із СЧВ було продемонстровано суттєву різницю в кількості та якості ПР залежно від дози преднізолону (Chen, 2018). Так, доза, більша за 10 мг/добу порівняно із меншою асоціювалася з суттєвим підвищенням ризику остеонекрозу, остеопорозу, бактеріальних інфекцій та порушень сну (рис. 3). Але найголовнішою відмінністю при застосуванні дози більш ніж 10 мг/добу була частота розвитку такого ускладнення, як вторинний синдром Кушинга, ризик виникнення якого підвищувався у 62 рази; до речі, він не супроводжувався ожирінням, що може ускладнювати своєчасну діагностику.

Вже понад 60 років такий представник класу ГК, як МП залишається найбільш безпечним серед ГК при тривалому використанні в лікуванні РЗ. Його протизапальна активність перевищує активність преднізолону, а побічні ефекти за деякими показниками є меншими. Оригінальним представником МП є препарат Медрол, який зареєстрований майже у 100 країнах світу та виробляється компанією Pfizer Inc., що представлена в Україні «Пфайзер Експорт Бі.Ві.»

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що дозу, тривалість прийому, лікарську форму та шлях введення ГК у будь-якому випадку безпосередньо визначає лікар з огляду на індивідуальний клінічний сценарій та дані останніх наукових досліджень і рекомендацій.

Список літератури знаходиться в редакції

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі.Ві.»

PP-DEM-UKR-0021



**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

Одна молекула. 3 лікарські форми.

60 років застосування¹

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



60 РОКІВ
ДОВІРИ¹



Контролюйте запалення там,
де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> від 05.03.2020. 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 DepoMedrol 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.

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, колагенози, 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; трихінельоз 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 можливою 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 спільному 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 спільному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії 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 імунну 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 протипаліаційними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, 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.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат). 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, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або через введення в м'язи 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. Інтракельне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкцій (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушингоїдний синдром, гіпопітітаризм, синдром відміни стероїдів. афективні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (таких 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 мінералокортикоїдний 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 ятрогеним 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. Крім 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 ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій,

по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником;

по 1 флакону у картонній коробці.

КОРотКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, колагенози (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, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. 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 опістрихоміозом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-аденокортикальної осі, метаболічні ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. **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 збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально — див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуюваних вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтоїдний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного 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 використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 856 від 13.04.2020 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.