

О.О. Гарміш, к.м.н., старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

## Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами

У 2007 році робоча група Європейської протиревматичної ліги (EULAR) опублікувала рекомендації з менеджменту системної терапії глюкокортикоїдами (ГК) при ревматичних захворюваннях і визначила такі їхні основні побічні дії: серцево-судинні, ендокринні, дерматологічні й офтальмологічні захворювання, інфекції, психологічні розлади, патологія шлунково-кишкового тракту й опорно-рухового апарату (включаючи остеопороз).



О.О. Гарміш

Відомо, що всі побічні ефекти ГК є дозозалежними; потенційно їх можливо уникнути за рахунок раціонального підбору дози. Проте наразі питання визначення порогової дози та терміну прийому ГК, коли користь перевищує ризик, залишається невирішеним. У метааналізі результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), опублікованому 2009 року (Hoes J., 2009), кількість побічних реакцій у разі прийому ГК у дозі <30 мг/добу в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) становила 43/100 пацієнто-років (95% довірчий інтервал (ДІ) 30-55). Інший метааналіз, також опублікований у 2009 році, об'єднав результати 6 РКД, порівнюючи низькі дози ГК (5-10 мг/добу) з плацебо (Ravindran V., 2009). Відповідно до цього метааналізу, групи не відрізнялися за будь-якими побічними реакціями. За даними 11-річного спостереження за пацієнтами в дослідженні COBRA, захворюваність на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет (ЦД) була вищою в групі, котра отримувала метотрексат (МТХ) + сульфасалазин (ССЗ) + преднізолон порівняно з монотерапією ССЗ, але частота серцево-судинних захворювань була однаковою між двома групами (van Tuyl L., 2010).

Семирічне дослідження французької когорти хворих на ранній артрит (ESPOIR) не виявило надмірного ризику розвитку ускладнень у разі прийому низьких доз ГК (середня доза – 3,1±2,9 мг/добу). Зареєстровано лише несуттєві чисельні відмінності кількості серцево-судинних подій, інфекцій та остеопоротичних переломів серед пацієнтів, які отримували дуже низькі дози ГК, порівняно з тими, хто ніколи не отримував ГК.

### Вплив ГК на серцево-судинні захворювання та смертність

Уже понад 20 років у світовій літературі дискутується питання скорочення тривалості життя у хворих на РА (порівняно із загальною популяцією) переважно за рахунок серцево-судинної токсичності ГК (Wei L., 2004; Davis J., 2007). Американськими дослідниками було вивчено асоціацію між показниками загальної та серцево-судинної смертності залежно від добової та кумулятивної дози преднізолону (Inmaculada del Rincon, 2014). Протягом 5-річного (з 1996 по 2001 рік) спостереження за 779 хворими на РА було зареєстровано 237 летальних випадків, що дорівнює показнику загальної смертності 3,2 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 2,8-3,7), де серцево-судинна смертність становила 1,8 (95% ДІ 1,5-2,1) пацієнто-років. Порівняно з тими, хто не приймав ГК, підвищення смертності було зареєстровано в разі прийому преднізолону в дозі 8-15 мг/добу (відносний ризик (ВР) 1,78; 95% ДІ 1,22-2,60) та було дозозалежним, де ВР зростав на 1,07 (95% ДІ 1,05-1,08) на кожен міліграм преднізолону на добу. Мінімальна

кумулятивна доза, котра спричиняла зростання загальної смертності, дорівнювала 40 г (ВР 1,74; 95% ДІ 1,25-2,44) зі зростанням ВР для загальної смертності на 1,12 (95% ДІ 1,10-1,14) на кожен грам прийому ГК на рік і 1,16 для показника серцево-судинної смертності (95% ДІ 1,12-1,19). Кумулятивна доза в 40 г є реальною для багатьох пацієнтів із РА та потребує прийому 5 мг преднізолону щоденно протягом 20 років.

Однак результати 23-річного спостереження за хворими на ранній РА, котрі брали участь у дослідженні COBRA, продемонстрували зниження смертності нижче за популяційний рівень за рахунок раннього агресивного лікування «до досягнення мети» (рис. 1). Пацієнти із середньою тривалістю хвороби в 4 міс отримували в одній групі монотерапію ССЗ, а в другій – комбіновану терапію ССЗ (2 г/добу), МТХ (7,5 мг/тиж) і преднізолоном 60 мг/добу зі зниженням до 7,5 мг/добу протягом 7 тиж і відміною через 28 тиж. На основі даних дослідження було виокремлено 5 факторів, які суттєво впливали на підвищення смертності: ступінь рентгенологічного прогресування через 28 тиж лікування; високий рівень функціональної недостатності (за індексом HAQ); швидкопрогресивний перебіг артриту та наявність антигенів HLA-DR2 або 3.

Спостереження майже 10 тис. пацієнтів із бази даних національної статистики Великої Британії протягом 5 років показало, що прийом ГК у пацієнтів із РА в поєднанні з ЦД підвищує ВР смертності в 4,4 раза порівняно з тими, хто не приймав ГК (95% ДІ 3,83-5,14). За даними тієї самої бази, вірогідність призначення ГК у разі поєднання РА з ЦД була втричі нижчою, ніж за відсутності ЦД у пацієнтів із РА. Доцільно зазначити, що пацієнти з РА, котрі мали ЦД, були старшого віку (з ЦД – 64 роки vs без ЦД – 59 років), переважно чоловічої статі (з ЦД – 37% vs без ЦД – 30%), мали в анамнезі ожиріння (з ЦД – 30% vs без ЦД – 27%) і курили (з ЦД – 58% vs без ЦД – 50%), частіше приймали ГК (із ЦД – 31% vs без ЦД – 23%) і мали значно більшу кількість макроваскулярних захворювань (із ЦД – 11% vs без ЦД – 4%).

Необхідно зазначити, що ГК-індукований ЦД має деякі особливості діагностики. Зважаючи на те що рівень глюкози підвищується через 4-6 год після прийому ГК і триває 13-16 год, дослідження глюкози натще не є інформативним (Eur. J. Rheumatol., 2018).

Для діагностики слід використовувати:

- рівень глюкози  $\geq 11$  ммоль/л при вибірково визначенні (12:00 / 2 год після їди);
- глюкозотолерантний тест (2 год після їди глюкоза  $\geq 11$  ммоль/л);
- глюкоза натще  $\geq 6,99$  ммоль/л;
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ .

### ГК-індукована наднирникова недостатність

Останніми роками проблема ГК-індукованої наднирникової недостатності (НН) привертає увагу медичної спільноти. Серед ревматологічних хворих, які приймають ГК, розповсюдженість НН варіює від 14 до 63%. Її симптоми неспецифічні та в більшості випадків складаються зі втоми, нудоти, анорексії та втрати ваги, що часто трактується як загострення основного захворювання й зумовлює підвищення дози ГК. Особливістю перебігу ГК-індукованої НН є відсутність мінералокортикоїдної недостатності та (нерідко) наявних симптомів синдрому Кушинга.

Клінічний випадок, опублікований у 2019 році в журналі Indian Pediatrics, демонструє складнощі діагностики цього патологічного стану. У хворого 14 років з ювенільним ідіопатичним артритом, який протягом 3 років додатково

до базисної терапії МТХ, ССЗ й адалімумабом отримувал метилпреднізолон (МП) у дозі 80 мг 1 раз на 2-3 міс внутрішньосуглобово (в/с), з'явилися транзиторні епізоди значної втоми, гарячки до 39 °С, нудоти та болю в животі. Під час ретельного збору анамнезу було встановлено, що зазначені епізоди виникають через 4-5 тиж після в/с уведення МП. Пацієнт не мав відхилень зросту та розвитку, а також ознак синдрому Кушинга. За допомогою тесту із синактеном було діагностовано НН, відмінено в/с уведення МП і призначено гідрокортизон у дозі 10 мг 3 р/добу в перший день епізоду, що сприяло нормалізації показників тесту із синактеном.

Згідно з наймасштабнішим метааналізом (1975-2014) щодо оцінки частоти розвитку НН під час прийому ГК при різних захворюваннях (онкологічні, дерматологічні, РА, запальні захворювання кишечника, алергологічні та трансплантологія), 32% пацієнтів мали НН за даними тесту з адренокортикотропним гормоном (АКТГ) через 24 год після останнього прийому ГК, із них клінічні ознаки спостерігалися лише у 2% (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2015). Найчастіше розвиток НН зареєстровано після в/с уведення (рис. 2). Відновлення функції наднирників за даними повторного тесту з АКТГ відбувалося менш ніж у половині пацієнтів через 1-6 міс. Дослідники зазначили, що всім пацієнтам із незрозумілими симптомами після відміни ГК необхідно проводити тести для діагностики НН і за потреби призначати замісну терапію гідрокортизоном.

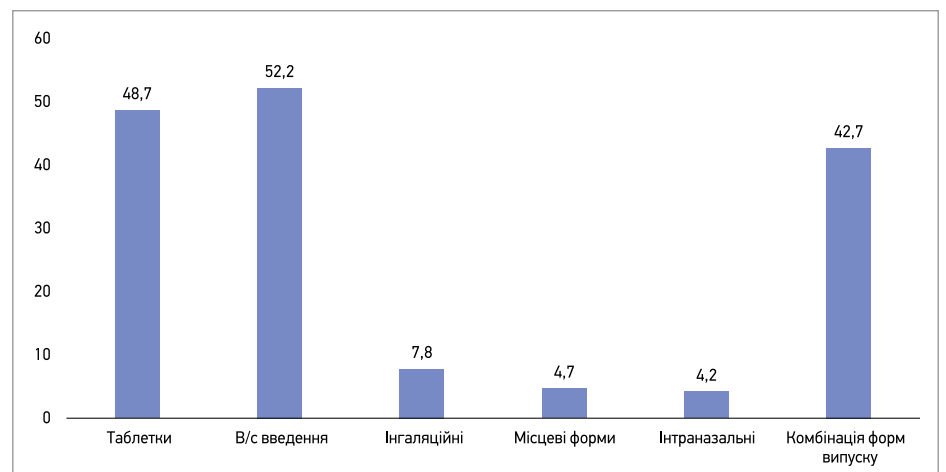


Рис. 2. Частота розвитку НН залежно від форми випуску ГК

За даними Karangizi та співавт. (2019), 46,3% пацієнтів з ураженням нирок при люпус-нефриті, АНЦА-асоційованих васкулітах і гломерулонефриті мали НН за даними тесту із синактеном без будь-яких клінічних проявів. Відновлення функції наднирників за даними повторного тесту із синактеном відбувалося від 8,7±4,6 (50% хворих) до 15,9±9,2 міс (50% хворих) й іноді тривало понад 3 роки. Аналізуючи такі фактори, як стать, вік, тривалість і дози ГК, наявність пульс-терапії, ступінь ураження нирок, не було встановлено жодного клінічного предиктора розвитку НН. Предиктором розвитку НН із чутливістю 100% виявився базальний рівень сироваткового кортизолу  $\leq 119,5$  ммоль/л за умови забору лабораторних зразків не пізніше 10-ї години ранку. Використання порогових значень кортизолу, на думку дослідників, дає можливість уникнути тесту із синактеном у 30% пацієнтів. Через відсутність в Україні можливості проводити тест із синактеном і складнощі при проведенні тесту з АКТГ визначення ранкового кортизолу перед початком зниження дози ГК у пацієнтів із підозрою на розвиток НН може бути доцільним для практичної медицини.

НН розвивається не лише при використанні великих доз, а й у разі прийому преднізолону в дозі <5 мг/добу коротким терміном (<4 тиж) із повільною відміною (Joseph R., 2016).

Саме тому Інститутом здоров'я Великої Британії було розроблено рекомендації (2013) щодо відміни ГК.

Продовження на стор. 12.

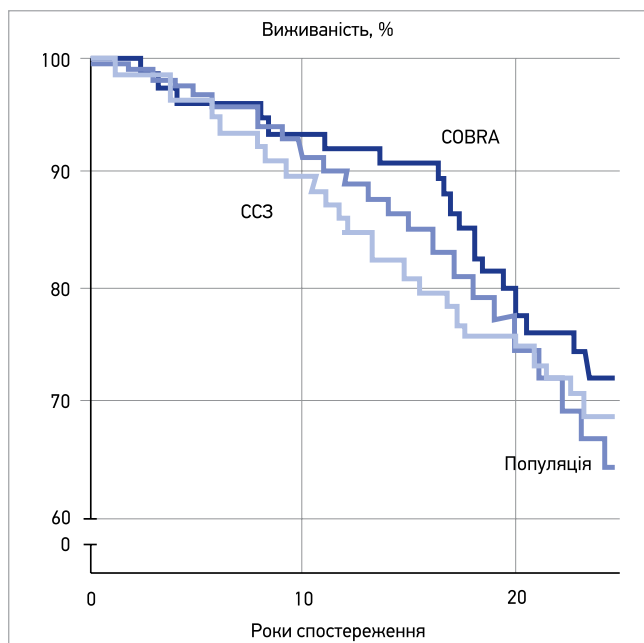


Рис. 1. 23-річна виживаність пацієнтів із РА (за даними РКД COBRA) порівняно з популяцією

## Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами

### Продовження. Початок на стор. 11.

Повільна відміна здійснюється в разі:

- ▶ прийому ГК у дозі  $\geq 40$  мг/добу  $\geq 1$  тиж;
- ▶ багаторазового прийому ГК у вечірній час;
- ▶ прийому ГК у будь-якій дозі  $> 3$  тиж;
- ▶ прийому коротких курсів ГК протягом року після відміни ГК при попередньому довгостроковому застосуванні;
- ▶ наявності факторів ризику НН.

Після досягнення дози 7,5 мг/добу подальше зниження необхідно здійснювати повільно, приділяючи особливу увагу розвитку симптомів НН й освіти пацієнтів щодо своєчасного звернення до лікаря для діагностики та лікування НН під час зниження дози та після відміни ГК.

Механізм розвитку НН реалізується через патогенез синдрому Кушинга. Симптоми НН порівняно з клінічними проявами синдрому Кушинга наведено в таблиці 1 (Clinical Medicine, 2016).

Симптоми ятрогенного синдрому Кушинга	Симптоми вторинної наднирникової недостатності
Набір ваги – центральне ожиріння з перерозподілом жирових відкладень у ділянках тулуба	Слабкість/утома
Місяцеподібне обличчя	Нездужання
Збільшення ОЦК	Нудота
Схильність до появи гематом	Блювання
Витончення шкіри	Біль у животі
Темні стрії на животі	Анорексія / втрата ваги
Проксимальна міопатія	Міалгія
Висока сприйнятливості до інфекцій	Артралгія
Депресії, психози	Гіпотензія
Аваскулярний некроз	Порушення свідомості
Остеопороз – трабекулярна, а не кортикальна втрата кісткової маси (хребет і ребра)	Летаргії
	Раптова гіпоглікемія
	Гіпонатріємія
	Напади епілепсії
	Кома

У таблиці 2 наведено клінічні ознаки гіперчутливості та резистентності до ГК, що зумовлює розвиток побічних реакцій з одного боку й неефективність ГК – з іншого.

Органи-мішені	Гіперчутливість до ГК	Резистентність/дефіцит ГК
Центральна нервова система	Відсутність сну, тривога, депресія, когнітивні порушення	Втома, сонливість, слабкість, когнітивні порушення
Печінка	+ глюконеогенез, + ліпогенез	Гіпоглікемія, резистентність до ЦД
Жирова тканина	Відкладення вісцерального жиру (метаболічний синдром)	Втрата ваги, стійкість до набирання ваги
Кровоносні судини	Гіпертензія	Гіпотензія
Кістки	Надмірний зріст, остеопороз	
Запальна реакція / імунітет	Імуносупресія, пригнічення протизапальних реакцій, схильність до розвитку певних інфекцій і пухлин	+ запалення, + автоімунні процеси, + алергія

### ГК-індукована міопатія

Уперше ГК-індукована міопатія була описана в 1932 році Харві Кушингом у рамках клінічної картини однойменного синдрому (Cushing H., 1932).

Для ГК-індукованої міопатії характерні м'язова слабкість без больового синдрому, втома й атрофія м'язів; вона може розвиватися в гострій і хронічній формах як на етапі індукції ремісії, так і у фазі підтримувального лікування, а також у разі підвищення дози за умови загострення. Факторами ризику є призначення ГК пацієнтам похилого віку, з онкологічними захворюваннями, ураженням респіраторних м'язів, гіпопротеїнемією й обмеженими фізичними можливостями. Частіше НН розвивається в разі призначення фторованих ГК (дексаметазон, бетаментазон, триамцінолон), аніж преднізолону та МП. Доза ГК, яка індукує розвиток ГК-міопатії, є індивідуальною. У деяких пацієнтів м'язова слабкість може розвинуватися в разі прийому низьких доз, тоді як тривалий прийом великих доз може не супроводжуватися стероїдною міопатією. Після проведення пульс-терапії МП розвиток раптової м'язової слабкості було описано лише в стресових

ситуаціях, як-от спінальна травма чи респіраторний дистрес-синдром.

Гостра форма найчастіше розвивається під час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії з приводу сепсису або інших станів, які лікуються великими дозами ГК. Характеризується швидкопрогресивною слабкістю проксимальних і дистальних м'язів (іноді із залученням респіраторних м'язів і багатомісячним періодом відновлення).

При хронічній формі до патологічного процесу залучаються переважно проксимальні відділи скелету, а саме м'язи тазового поясу. Значно рідше вражаються дистальні відділи. Хронічна міопатія спричиняє значну атрофію м'язів із тривалим періодом відновлення. Важливо зазначити, що ГК-індукована міопатія може бути ізольованою за відсутності інших клінічних проявів синдрому Кушинга.

На відміну від запальних міопатій лабораторні маркери не мають діагностичного значення. Рівень трансаміназ зазвичай залишається в межах норми, при гострих формах рівень креатинкінази може підвищуватися на 50%. На початку захворювання показники електронейроміографії залишаються в нормі, натомість на пізніших стадіях реєструється міопатичний патерн із наявністю короткочасних поліфазних потенціалів низької амплітуди та відсутністю спонтанної активності під час уведення голки. За результатами біопсії м'язів виявляються неспецифічна атрофія м'язових волокон ІІ типу, відсутність запальних інфільтратів, а також явища некрозу (значно рідше).

Особливі складності в диференційній діагностиці ГК-індукованої міопатії з основним захворюванням виникають під час лікування запальних міопатій високими дозами ГК. Зазвичай неможливо відрізнити загострення дерматополіміозиту від розвитку стероїдної міопатії.

Після виникнення ГК-індукованої міопатії ГК необхідно відмінити чи знизити дозу, якщо стан пацієнта дозволяє. Якщо пацієнт отримує дексаметазон або будь-які інші фторовані ГК, необхідно замінити їх на преднізолон/МП у мінімально ефективній дозі. Відновлення м'язової сили після відміни ГК починається через 4 тиж. Специфічного лікування стероїдної міопатії не існує. В експериментальних дослідженнях було показано ефективність амінокислот із розгалуженим ланцюгом (BCCAs, які використовують для спортивного харчування), креатину, глутаміну, DHEA й аеробних і силових фізичних вправ.

### Ускладнення ГК-терапії в пацієнтів похилого віку

У 2019 році британськими й американськими дослідниками було опубліковано результати оцінки ризику інфекційних ускладнень при тривалому спостереженні за пацієнтами з ревматичною поліміалгією (РПМ) і гігантклітинним артерійтом (ГКА). Згідно з протоколами лікування цих захворювань, ГК використовуються у великих і середніх дозах (переважно в монотерапії), потребують тривалого прийому та призначаються пацієнтам похилого віку.

За даними 20-річного (1998-2017) спостереження, майже в 40 тис. пацієнтів із РПМ і ГКА кумулятивний ризик усіх інфекцій через 1 рік лікування становив 18,3%, через 5 років – 54,7% і через 10 – 76,9% (Jianhua Wu, 2019). Найчастіше спостерігалися інфекції респіраторного тракту (27,3%), кон'юнктивіти (8,6%) і herpes zoster (7,4%). Частота бактеріальних, вірусних і фунгальних інфекцій була зрівняною, тоді як паразитарні інфекції розвивалися в 4-5 разів рідше.

Загалом 22 234 (55,7%) хворих мали щонайменше одну інфекцію протягом 5-річного спостереження, серед яких 5937 (26,7%) потребували госпіталізації, а 1616 (7,3%) померли через 7 днів після встановлення діагнозу, причиною чого стали пневмонія (52,6%), інфекції сечовивідних шляхів (3,0%) і перитоніт (2,2%).

Ризик розвитку інфекцій був дозозалежним і коливався від 1,3 у разі прийому преднізолону  $\leq 5$  мг/добу до 2,3, коли доза перевищувала 25 мг/добу; також ВР зростав на 1,5 на кожні 1000 мг протягом року, що особливо необхідно брати до уваги при плануванні та проведенні пульс-терапії. Частота інфекційних ускладнень не залежала від віку, тривалості основного захворювання, наявності супутніх станів і вакцинації й істотно збільшувалася при використанні будь-яких парентеральних ГК.

За даними проспективного когортного дослідження (2006-2016) з використанням американської електронної бази даних (USA-Based Electronic Health Records Database), частота

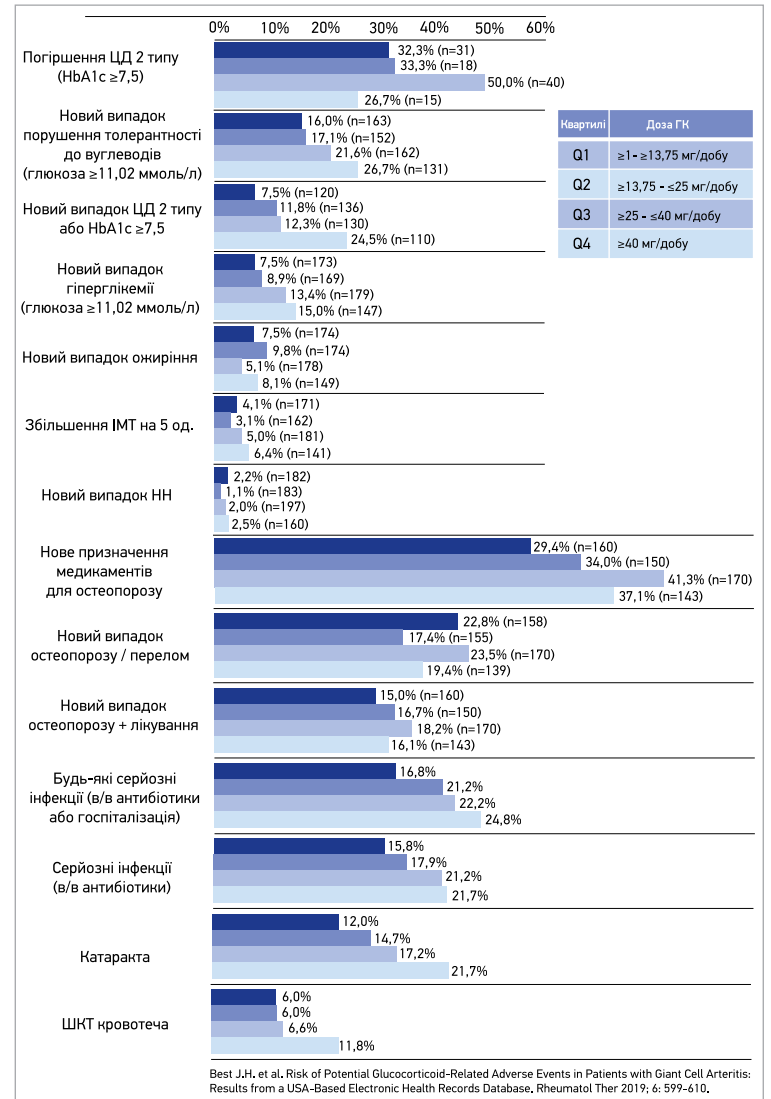


Рис. 3. Побічні ефекти ГК у пацієнтів із ГКА (n=785)

серйозних інфекцій у пацієнтів із ГКА становила 16,8-24,8% у разі прийому преднізолону в середній дозі 28,9 мг/добу протягом перших 6 міс лікування (Best J., 2019). Однак перше місце серед ускладнень ГК-терапії в пацієнтів віком  $> 50$  років посідали метаболічні розлади у вигляді розвитку чи погіршення ЦД й остеопорозу (рис. 3). Середньодобова доза ГК  $> 40$  мг вірогідно корелювала з уперше виявленим ЦД 2 типу (24,5% пацієнтів), гіперглікемією (15%) та порушенням толерантності до глюкози (26,7%). Підвищення кумулятивної дози на кожен грам протягом 1 року (щоденний прийом 2,5 мг преднізолону протягом року) зумовлює підвищення ВР розвитку порушення толерантності до вуглеводів на 7-14% і ЦД на 12%. Погіршення перебігу вже наявного ЦД відбувалося в 50% хворих, але чіткої залежності від дози ГК не зареєстровано.

Варто зазначити, що частота ожиріння не перевищувала 10% і не залежала від дози ГК. Цей факт може бути пов'язаний із високою запальною активністю хвороби та переважанням метаболічних процесів на початку захворювання, що зумовлює втрату ваги.

### Висновки

На довгострокову безпечність ГК впливають як добова доза, так і кумулятивна, а також тривалість застосування, тому в терапії ревматологічних захворювань ГК слід використовувати в мінімально ефективній дозі та найкоротшим терміном. При тривалій ( $\geq 6$  міс) терапії ГК дозу  $\leq 5$  мг/добу експертами EULAR визначено як адекватну з огляду на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, гіперглікемії/діабету, остеопорозу й інфекцій для переважної більшості пацієнтів, але індивідуальний ризик необхідно оцінювати з урахуванням особливостей пацієнта (Strehl C., 2016). Дворічне прагматичне дослідження GLORIA, спрямоване на оцінку ефективності та безпечності застосування преднізолону в дозі 5 мг/добу в пацієнтів з РА віком  $> 65$  років, яке має завершитися у 2021 році, може надати додаткові докази щодо підтвердження безпечності цієї дози (Hartman L., 2018).

На сучасному етапі кожне призначення ГК необхідно проводити з огляду на баланс ризик/користь шляхом спільного рішення лікаря та пацієнта на основі наданої пацієнту докладної інформації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується за підтримки Представництва Пфайзер Експорт Бі Ві в Україні.



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

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

**Медрол**  
метилпреднізолон  
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

60 років застосування<sup>1</sup>

Сильна протизапальна дія<sup>2</sup>

Встановлений профіль безпеки<sup>2-5</sup>



**60 РОКІВ  
ДОВІРИ<sup>1</sup>**

# 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 в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці  
**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.**  
**Показання до застосування.** Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менингіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихинельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігаються 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 депресивні настрої, ейфорійний настрої), артеріальну гіпертензію, печинку виразу (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 супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних 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 сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Могуть 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 адренкортикальна 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 ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 856 від 13.04.2020 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, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набряковий стан, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Більш детально — див. інст. Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартікулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'які тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтрасиновіально. 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 адреноренітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щоденного 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. Інtrateкальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Більш детально — див. інст. Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препарату можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судороги, патологічні та компресійні переломи хребців, печинку виразу з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилля, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення. **Більш детально — див. інст. 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 та/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з 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. **Більш детально — див. інст. Фармакологічні властивості.** Діпо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Діпо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Діпо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також in situ для місцевого лікування. Тривала активність препарату Діпо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. **Більш детально — див. інст. Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 1250 від 26.05.2020 р.

**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, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, 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 опортуністичним герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-адренкортикальної осі, метаболічний 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, печинка виразу з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екзіма, 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.** Глюкокортикоїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знизуватись 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 глюкокортикоїд) 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 ознайомитися 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: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.