

**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*1



Сильна протизапальна дія²



Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011153>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011757> станом на 09.06.2022. 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. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61-98. 5. KoyonostL., 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.

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, 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 менингіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. Більш детально - див. інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200–1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. Препарат застосовують у педіатричній практиці. Більш детально - див. інструкцію. **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, лептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію в 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 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 адренокортикальна недостатність). Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного. **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 Наказ МОЗ України №516 від 13.05.2017 р., Зміни внесено Наказом МОЗУ №2854 зі змінами від 10.12.2020 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоemisнісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. 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. (більш детально – див. інструкцію для застосування).

Спосіб застосування та дози. Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкцій, або у вигляді в/в інфузій. Допоміжна 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 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інтраєкційне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопітuitarизм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схилих до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопигментація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високим доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінергічних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекції, 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. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококоцентируваний 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 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/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 814 від 16.05.2022 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

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, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, 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 адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів 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. Інтраєкційне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтрасиновіальне 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: судими, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки 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 CYP3A4. 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 дотримуватись стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватись 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.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикостероїд метилпреднізолон ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім 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. Більш детально - див. інст. **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 МОЗ № 1438. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 2797 від 16.12.2021 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво “Пфайзер Експорт Бі. Ві.” в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua



PP-DEM-UKR-0045

Ефективність і безпека системних глюкокортикоїдів для знеболення при ревматоїдному артриті: систематичний огляд і метааналіз

Біль є симптомом, що найбільше турбує пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Для швидкого полегшення болю в людей з активним РА у складі комбінованої хворобомодифікувальної терапії часто призначають глюкокортикоїди (ГК) [2, 3]. Короткочасне призначення низьких доз пероральних ГК вважається ефективною стратегією зменшення болю, але сила анагетичного ефекту та його тривалість є недостатньо вивченими для діапазону доз ГК, що застосовуються в сучасній клінічній практиці [4, 5]. Для визначення ефективності та доцільності призначення ГК пацієнтам із РА з метою знеболення було проведено систематичний огляд і метааналіз. Огляд результатів представлено в цій статті.

ВСТУП

Хворобомодифікувальна терапія біологічними препаратами здатна зменшувати передусім інтенсивний біль, пов'язаний із високою активністю захворювання. Проте повне усунення болю спостерігається нечасто. Багато пацієнтів продовжують скаржитися на постійний біль, незважаючи на ефективне пригнічення запального процесу [8]. Вони продовжують відчувати біль у спокої та під час повсякденної активності, непокоїть підвищена чутливість суглобів за звичної рухової активності або незначного тиску на суглоби. Така больова чутливість може свідчити про сенситизацію периферичних або центральних ноцицептивних шляхів [9].

Хронічний біль у суглобах також може виникати при тривалому, недостатньо контрольованому захворюванні внаслідок розвитку поширеного вторинного остеоартрозу [13]. Отже, протиревматичних хворобомодифікувальних засобів може бути недостатньо для адекватного знеболення в пацієнтів із РА.

Представлене дослідження було спрямоване на визначення кількісної оцінки специфічних ефектів системних ГК на біль у разі РА протягом періоду їх призначення залежно від шляхів введення та доз.

МЕТОДИ

Пошук досліджень проводили в базах даних OVID Medline, OVID Embase та Cochrane Central до 22 жовтня 2020 р. Також пошук здійснювали в списках посилань публікацій. Рецензенти незалежно оцінювали заголовки, реферати та повні тексти у двох примірниках.

Дослідження шукали за такими характеристиками. Опис: перший автор, рік видання, назва дослідження та його реєстраційний номер. Учасники та клінічні дані на початковому етапі: кількість, вік, стать, шкала DAS, 28-суглобовий DAS (DAS28), HAQ й інші показники активності/тяжкості РА. Втручання: назви ГК та їхні дози, назви препаратів для хворобомодифікувальної терапії, шлях і тривалість введення ГК, тривалість подальших оцінок. Результати: всі результати, пов'язані з болем, включаючи результати втоми в усі моменти часу.

Типи досліджень та учасники

В огляд було включено рандомізовані контрольовані дослідження, опубліковані в рецензованій літературі. Дослідження проводили за участю дорослих пацієнтів (віком понад 18 років), яким було встановлено діагноз РА відповідно до встановлених критеріїв [15].

Види втручань

Були включені ті дослідження, що порівнювали системні ГК з неактивним лікуванням (з іншими хворобомодифікувальними препаратами, які були однаковими в усіх досліджуваних групах) або лікування різними ГК чи різними схемами їх застосування (наприклад, дозування або шляхи введення). Один синтетичний агоніст глюкокортикоїдних рецепторів, ідентифікований під час пошуку, також було включено в огляд.

Кінцеві точки

Больові відчуття були розподілені на спонтанні та спричинені. Спонтанний біль передбачав біль у тілі,

суглобах або біль уранці/ввечері. До спричиненого болю відносили біль, індукований дослідником із подальшою оцінкою за суглобовим індексом Річі (RAI), кількістю чутливих суглобів (TJC), кількісним сенсорним тестуванням больової чутливості, а також біль, що виникає під час руху. Додатково до опублікованого протоколу визначили втому як показник, пов'язаний із болем.

Статистичний аналіз і метааналіз

Проводили метааналіз болю, спричиненого болю та втоми. Стандартизовану середню різницю (SMD) розраховували для оцінки змін показників від вихідного рівня. Було також розраховано середні значення (MD), що давало змогу оцінити абсолютні показники,

а не стандартизовані показники відносних ефектів. Ступінь неоднорідності визначали за допомогою статистики I^2 і tau-статистики [19]. Аналіз у підгрупах було проведено для дослідження потенційних джерел варіацій: шлях введення, тривалість лікування та ризик упередженості.

РЕЗУЛЬТАТИ

Усього було ідентифіковано 880 тез та оцінено 226 повних текстів. Надалі відібрали 33 повні тексти, в яких повідомлялося про ефективність ГК щодо спонтанного болю, 38 – щодо спричиненого болю, 26 – інші пов'язані з болем результати.

Жодне з досліджень не повідомляло про посилення болю у відповідь на лікування системними ГК, при цьому в більшості досліджень відзначалося істотне покращення стану під час подальшого спостереження.

Загалом до метааналізу було включено 33 дослідження (у 26 оцінювали спонтанний біль, у 25 – спричинений біль). У більшості досліджень використовували ГК перорально, в чотирьох – внутрішньом'язово, в шести – внутрішньовенно, в одному – введення ГК за допомогою іонофорезу. У згаданих дослідженнях як ГК найчастіше застосовували преднізолон і метилпреднізолон (табл.).

Продовження на стор. 7.

Таблиця. Характеристики досліджень, що були включені до метааналізу								
Перший автор	Рік	Країна	Середній вік	Кількість учасників	ГК	Шлях введення	Доза	Тривалість спостереження
Спонтанний біль								
Bakker	2012	Нідерланди	54	236	Преднізолон	Перорально	10 мг	2 міс
Bohm	1967	Німеччина	49	40	Преднізолон	Перорально	2,5 мг	8 днів
Corkill	1990	Велика Британія	54	59	Метилпреднізолон	Внутрішньом'язово	120 мг	24 тиж
Kirwan	1995	Велика Британія	49	128	Преднізолон	Перорально	7,5 мг	2 міс
Lee	1973	–	–	141	Преднізолон	Перорально	15 мг	2 міс
Scott	2016	Велика Британія	54	467	Преднізолон	Перорально	7,5 мг	34 дні
Sheldon	2003	Велика Британія	62	26	Будесонід	Перорально	9 мг	4 міс
Van Gestel	1995	Нідерланди	70	40	Преднізолон	Перорально	10 мг	18 тиж
Спонтанний і спричинений біль								
Old	2015	Німеччина	84	350	Преднізолон	Перорально	5 мг	12 тиж
Berry	1974	Велика Британія	50	12	Преднізолон	Перорально	15 мг	3 тиж
Buttgereit	2019	Німеччина	69	323	Фосдагрокорат	Перорально	1, 5, 10, 15 мг	14 тиж
Choy	2005	Велика Британія	78	91	Метилпреднізолон	Внутрішньом'язово	120 мг	2 міс
Harris	1983	–	68	34	Преднізолон	Перорально	5 мг	32 тиж
Hua	2020	Китай	78	59	Преднізолон	Перорально	5, 10 мг	6 міс
Jasani	1968	Велика Британія	78	9	Преднізолон	Перорально	15 мг	4 тиж
Jelinec	1991	Австралія	59	22	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	40 мг	8 тиж
Kennedy	1973	Велика Британія	83	24	Тріамцинолон	Внутрішньом'язово	80 мг	4 дні
Kirwan		Велика Британія	71	143	Будесонід, преднізолон	Перорально	3, 7,5 та 9 мг	16 днів
Li	1996	Канада	80	10	Дексаметазон	Перорально	4 мг	20 днів
Montecucco	2012	Італія	64	220	Преднізолон	Перорально	6 та 12,5 мг	52 дні
Pavelca	1992	Чехія		34	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	1000 мг	8 днів
Stenberg	1992	–	61	36	Преднізолон	Перорально	5 мг	6 міс
Stock	2017	–	59	86	Фосдагрокорат	Перорально	10, 25 мг	2 міс
Taylor	1999	Нова Зеландія	75	36	Синактен	Внутрішньом'язово	0,5 мг	6 міс
van Everdingen	2002	Нідерланди	64	81	Преднізолон	Перорально	10 мг	2 міс
Williams	1982	Велика Британія	90	20	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	1 г	6 днів
Спричинений біль								
Dick	1970	Велика Британія	46	24	Преднізолон	Перорально	10 мг	1 міс
Hansen	1990	Данія	73	97	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	15 мг/кг	4 тиж
Kazkaz	1990	Сирія	80	41	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	1000 мг	1 день
Lee	1974	Велика Британія	73	97	Преднізолон	Перорально	2,5 мг	1 міс
Darling	1981	–	70	10	Метилпреднізолон	Внутрішньовенно	1000 мг	6 міс
Verhueren van der Elst	2017	Бельгія	79	91	Преднізолон	Перорально	Від 5 до 30 мг	2 міс

Ефективність і безпека системних глюкокортикоїдів для знеболення при ревматоїдному артриті: систематичний огляд і метааналіз

Продовження. Початок на стор. 3.

Найчастіше для оцінки болю використовували 100-міліметрову візуально-аналогову шкалу (ВАШ), показники RAI та TJC. Усього в 33 дослідженнях було залучено 3123 учасники (70% жінок). Середній вік учасників становив 55 років. Базові характеристики активності захворювання вказували на активний РА.

Спонтанний біль

Метааналіз найбільш ранніх результатів досліджень щодо впливу ГК на спонтанний біль продемонстрував зниження спонтанного болю на тлі прийому цих препаратів: SMD -0,67 (від -0,84 до -0,50; 95% довірчий інтервал (ДІ) зі значною гетерогенністю ($I^2=62\%$, $\tau=0,28$, $p<0,01$).

Пероральні ГК, які вивчали окремо (15 досліджень), продемонстрували статистично значуще зниження спонтанного болю з показником SMD -0,65 (від -0,82 до -0,49) із вираженою гетерогенністю ($I^2=56\%$, $\tau=0,21$, $p=0,0045$). Середнє зниження показника за ВАШ становило 11 мм (від 15 до 7 мм).

У подальшому підгруповому аналізі досліджували вплив тривалості курсу пероральних ГК на динаміку спонтанного болю. Виявилось, що ефективність знеболення є найвищою в перші місяці терапії ГК, після чого починає знижуватися. Зокрема, середнє зменшення показника за ВАШ було найвираженішим (-15 мм) серед пацієнтів, які приймали ГК протягом 0-3 міс. Для більшої тривалості лікування (>3-6 міс і >6 міс) зниження становило 8 і 7 мм відповідно.

У дослідженнях, що були оцінені як дослідження високої якості, також було отримано подібні результати лікування ГК. Найбільш ранні результати випробувань високої якості ($n=14$) продемонстрували досягнення показника SMD -0,57 (95% ДІ від -0,73 до -0,42). Не було виявлено зв'язку між шляхом уведення та знеболювальним ефектом.

Спричинений біль

Метааналіз усіх досліджень щодо оцінки спричиненого болю продемонстрував у найбільш ранні часові проміжки SMD -0,57 (95% ДІ від -0,75 до -0,41) зі значною гетерогенністю ($I^2=72\%$, $\tau=0,42$, $p(Q)<0,001$ (p Еггера = 0,0041). При цьому найвираженіше та статистично значуще зниження спричиненого болю спостерігалось саме на тлі прийому пероральних ГК (15 досліджень): SMD -0,71 (95% ДІ від -0,97 до -0,45; із гетерогенністю $I^2=78\%$, $\tau=0,43$, $p(Q)<0,001$).

Окрім того, на тлі прийому пероральних ГК відзначалося покращення показників RAI (9,7 бала) та TJC (2,5 чутливих суглобів). Із метою вивчення впливу тривалості застосування пероральних ГК на спричинений біль було проведено підгруповий аналіз. Найпомітніше покращення за показниками RAI (10 балів) і TJC (3,6 чутливого суглоба) досягалося протягом перших 3 міс лікування. У підгрупі пацієнтів, що отримували ГК понад 6 міс, спостерігалось закономірне зниження ефективності терапії (покращення за TJC становило 0,8, а за RAI – 2,3 бала).

У дослідженнях високої якості ($n=16$) було отримано подібні результати: SMD -0,52 (від -0,73 до -0,31). Шляхи введення ГК по-різному впливали на спричинений біль. Найбільша ефективність знеболення спостерігалась в разі перорального введення ГК: SMD -0,71 (95% ДІ від -0,97 до -0,45; 15 досліджень). У разі внутрішньом'язового введення SMD становив -0,08 (95% ДІ від -0,53 до 0,35; 3 дослідження), внутрішньовенного – -0,33 (95% ДІ від -0,76 до 0,10; 6 досліджень).

Дослідження скасування ГК та пряме порівняння між ГК або схемами лікування

Як спонтанний, так і спричинений біль посилювалися при скасуванні ГК у більшості досліджень. Прямі порівняння різних пероральних ГК показали, що бетаметазон у дозі 1 мг на добу та преднізолон у дозі 8 мг на добу мали подібну ефективність порівню з будесонідом у дозуванні 9 і 3 мг на добу [44]. Одне випробування, в якому застосовували частковий агоніст глюкокортикоїдних рецепторів фосдагрокорат у дозі 15 мг на добу дало подібні результати до 10 мг преднізолону, але сильніший вплив на спонтанний біль, аніж 5 мг преднізолону через 8 тиж [37]. Інше дослідження фосдагрокорату виявило подібну його ефективність у дозі 25 і 10 мг на добу порівняно з преднізолоном у дозі 7,5 і 5 мг на добу [49]. У дослідженні CAPRA-1 преднізолон пролонгованого вивільнення забезпечив подібне полегшення болю порівняно з преднізолоном стандартного вивільнення після 12-тижневого прийому [75].

Втома

У п'яти дослідженнях вивчали вплив прийому системних ГК на втоми [28, 32, 34, 35, 89, 92]. У трьох випробуваннях повідомлялося про зменшення втоми на тлі застосування системних ГК порівняно з плацебо (два високоякісні подвійні сліпі дослідження [28, 35] та одне відкрите [32]) при оцінюванні за такими шкалами, як FACIT-F (функціональна оцінка терапії хронічного захворювання), ВАШ, Short Form 36-Vitality. У цих дослідженнях брали участь 907 осіб, які застосовували пероральні ГК тривалістю від 12 до 28 тиж. Метааналіз дав можливість припустити, що ГК асоціюється зі зменшенням втоми в пацієнтів із РА порівняно з плацебо: SMD -0,24 (95% ДІ від -0,47 до 0,001) [28, 32, 35]. Повідомлялося, що скасування пероральних ГК (або заміна на плацебо) підвищувало втоми у двох дослідженнях [89, 92].

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать, що системні ГК зменшують біль і його наслідки в людей з активним РА. Системні ГК також можуть зменшувати втоми в людей з активним РА. Поліпшення болю при застосуванні системних ГК було найвираженішим протягом перших 3 міс від початку лікування, однак ефект ставав менш вираженим після 6 міс терапії. Системні ГК часто застосовують для полегшення симптомів у пацієнтів з активним РА. Чинні британські настанови рекомендують використовувати ГК на ранніх стадіях РА з метою стримування запалення [2], і подібні дослідження було включено в цей метааналіз. Тривале використання ГК рекомендується, якщо хворобомодифікувальна терапія іншими біологічними препаратами виявилася неефективною [2]. На індивідуальному рівні поліпшення болю на 10-20 мм за 100-міліметровою ВАШ можна вважати клінічно важливим досягненням [93]. Середньостатистичні ефекти після перших 6 міс лікування можуть не мати клінічного значення та свідчать про те, що менш ніж половина учасників, які отримують довготривале лікування ГК, мають клінічно значуще покращення порівняно з плацебо.

Системні ГК також знижували втоми, але покращення було незначним порівняно з плацебо. Відсутність аналгетичної реакції доза-відповідь для пероральних ГК або між пероральними та парентеральними ГК може свідчити про те, що максимальний аналгетичний ефект досягається при застосуванні низьких доз (можливо, ≤ 15 мг перорального преднізолону на добу). Тривале застосування ГК, особливо у високих дозах, пов'язане з ризиком небажаних явищ, включаючи повну заміну суглоба, ризик переломів, цукровий діабет і серцево-судинні захворювання [7, 94]. Системні ГК є ефективною стратегією зменшення болю в людей з активним РА, але користь може не перевищувати ризики, пов'язані з тривалим лікуванням.

В описаному метааналізі больові відчуття були розподілені на спонтанні та спричинені. Автори виявили подібну

ефективність зниження як спонтанного, так і спричиненого болю при застосуванні системних ГК.

Втома відображає механізми в центральній нервовій системі, тісно пов'язані з центральною сенсibiliзацією та болем, тому зменшення втоми також є важливим результатом терапії осіб із РА [12, 95]. Системні ГК проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і можуть чинити психоактивні ефекти (деякі з яких можуть бути небажаними) [96]. Однак аналгетична відповідь на ГК, найімовірніше, пояснюється їхньою протизапальною дією в суглобах, а не дією на рівні центральної нервової системи. Відносно незначне зменшення втоми у відповідь на лікування ГК також може свідчити про відсутність значущого впливу ГК на центральні механізми.

Представлений метааналіз має деякі обмеження. Не всі дослідження повідомляли про вплив лікування на біль і не всі отримані дані підлягали метааналізу. Проте результати метааналізу було підтверджено іншими дослідженнями, включеними в систематичний огляд. У дослідженнях використовували різні схеми лікування, як-от переключення та комбінована терапія, хоча всі випробування давали змогу визначати специфічні ефекти ГК.

Системні ГК можуть використовуватися також як агенти, що модифікують перебіг захворювання [3, 4]. Однак інші аспекти якості життя, крім болю та втоми, які є важливими для пацієнтів, не були розглянуті в цьому метааналізі. Вплив на біль може відрізнятися залежно від того, чи був біль основним показанням для застосування ГК. Результати досліджень було отримано на основі самозвітів пацієнтів, що є певним обмеженням у дослідженнях болю, який за визначенням є суб'єктивним досвідом. Багато випробувань були невеликими й зосереджені на короткому курсі лікування. Додаткові дослідження тривалістю понад 6 міс могли б дати точніші оцінки аналгетичної ефективності ГК.

Нинішнє використання ГК для лікування болю при РА значною мірою керується клінічним досвідом, а не надійними доказами рандомізованих контрольованих досліджень. Чимало пацієнтів із РА, які погано контролюють біль за допомогою хворобомодифікувальної терапії часто отримують ГК у високих дозах. За оцінками експертів, у США близько третини пацієнтів із РА використовують системні ГК [6]. Утім, користь від них із часом зменшується, тоді як ризик побічних явищ може зростати.

Результати, отримані при прямих порівняннях ГК, не дали змоги досягти консенсусу щодо ефектів різних схем цих препаратів [99], оскільки відібрані дослідження були неоднорідними й могли не відображати поточну клінічну практику. Щоб визначити, які пацієнти зможуть отримати найбільшу користь від системних ГК для персоналізованого лікування, треба подальші дослідження. Також потрібні додаткові дослідження, щоб визначити потенційні переваги та ризики скасування системних ГК у людей, які вже тривалий час застосовують ці препарати.

ВИСНОВКИ

Системні ГК здатні забезпечити досить швидкий і виражений аналгетичний ефект у осіб із РА, що мають недостатній контроль болю. Аналгетична дія триває зазвичай упродовж 3 міс із подальшим поступовим зниженням. Слід зазначити, що системні ГК також можуть зменшувати втоми, яка чинить різко негативний вплив на якість життя пацієнтів із РА.

McWilliams D.F., Thankaraj D., Jones-Diettel J. et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatology. 2022; 61: 76-89. doi: 10.1093/rheumatology/keab503.

Адаптований переклад з англ. В'ячеслава Килимчука



ДОВІДКА «ЗУ»

Метилпреднізолон (Медрол, Солу-Медрол, Pfizer) є одним із найвивченіших представників групи ГК та вважається одним із найбезпечніших препаратів для проведення ГК-терапії ревматичних захворювань. При застосуванні метилпреднізолону спостерігається нижча частота характерних для терапії ГК побічних ефектів навіть порівняно з преднізолоном, який широко використовується в клінічній практиці. Метилпреднізолон може успішно застосовуватися в різних режимах – від низькодозових до пульс-терапії. Зокрема, в дослідженні BARFOT тривалі (протягом 2 років) використання низьких доз метилпреднізолону в поєднанні з базисною терапією раннього РА сприяло швидшому настанню ремісії, яка асоціювалася зі зменшенням деструкції кістки протягом 4 років спостереження. У дослідженні STIVEA метилпреднізолон у високих дозах (80 мг на добу) використовували в пацієнтів із раннім запальним поліартритом протягом 3 тиж, що сприяло віддаленню термінів призначення препаратів базисної терапії та запобіганню переходу гострого поліартрититу в РА у 20% випадків.