

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.



65 років застосування¹



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 15.02.2024. 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. Koyonost., Adam B.Y., Allison G.M. et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the eff ectiveness 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, 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 менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихіральоз 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 кортикоїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливості 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 загосна 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 кортикоїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходило повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спільному застосуванні з кортикоїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикоїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикоїди можуть підвищувати сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикоїдів терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикоїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикоїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикоїди, 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 ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне 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 внесені 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 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. 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. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузії. 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. Інtrateкальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоні, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопігуїтаризм, 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, підвищення внутрішньоочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, ексімози, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопігментація шкіри. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ациглувану та клренсу ділоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикоїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикоїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикоїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикоїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекцій, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикоїдів може знижуватися 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 кортикоїди. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **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 застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне 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 № 387 від 25.02.2023 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, коллагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання нервової системи та ін. Більш детально - див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періарткулярно, 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 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, інтрасиновіальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротолотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. Більш детально - див. інст. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препаратів можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикоїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судоми, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилья, 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 кортикоїдів 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 кортикоїду може призвести до розвитку кортикоїдами 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'єкції, 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, 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 ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Рестраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1438. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 387 від 25.02.2023 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в. Тел. (044) 391-60-50. Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizerpro.com.ua



Y. Edel, T. Avni, D. Shepshelovich та ін., Ізраїль

Оптимальний профіль безпеки пульс-терапії кортикостероїдами: систематичний огляд і метааналіз

Глюкокортикоїдні препарати (кортикостероїди) відіграють важливу роль у менеджменті лікування багатьох захворювань запального, алергічного, імунологічного й онкологічного генезу. Токсичний потенціал цих лікарських засобів є однією з найчастіших причин ятрогенних хвороб.

Застосування кортикостероїдів є дозозалежним, що визначає силу їхніх як сприятливих, так і потенційних побічних ефектів. Внутрішньовенне введення надмірно високих доз кортикостероїдної терапії (пульсових) уперше було застосовано для лікування гострої реакції імунологічного відторгнення після трансплантації нирки. Провідна мета такої пульс-терапії – нетривале використання високих (часто надмірних) доз кортикостероїдів для досягнення швидшого та сильнішого терапевтичного ефекту. Її фактична доза чітко не визначена, однак вона передбачає призначення >250 мг преднізолону чи його еквівалента на добу протягом ≥ 1 дня.

Чимало наукових досліджень продемонстрували хорошу ефективність та сприятливий профіль безпеки застосування пульс-терапії під час лікування різних захворювань, при цьому повідомлялося, що рівень загальної віддаленої токсичності є меншим, ніж при щоденному пероральному прийомі преднізолону. Проте тривають дискусії щодо короткострокової безпечності парентерального введення пульс-кортикостероїдів, адже наявні дані про можливе виникнення серйозних побічних явищ, як-от інфекції, раптова смерть через порушення серцевого ритму та тяжкі неврологічні прояви. Систематичний огляд і метааналіз усіх рандомізованих контрольованих наукових досліджень щодо парентерального застосування кортикостероїдної пульс-терапії за будь-якими клінічними показаннями мають на меті надати інформацію щодо профілю безпеки такого лікування і частоти виникнення серйозних побічних ефектів. Також вони підкажуть клініцистам, які саме параметри організму слід моніторити під час і після призначення надмірних доз кортикостероїдів.

Методи

Джерела даних і пошукові запити

Протягом дослідження проведено систематичний огляд і метааналіз інформації з таких наукометричних баз, як PubMed (матеріали із січня 1966 р. по лютий 2019 р.) та Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень (матеріали до лютого 2019 р.). Дефініції, як-от «пульс-кортикостероїди», «високі дози кортикостероїдів» і «високі дози метилпреднізолону», шукали в медичних рубрифікаціях, заголовках медичних текстів і за ключовими словами.

Відбір досліджень

Усі проведені рандомізовані контрольовані дослідження моніторили такі параметри:

- призначення парентеральної пульс-терапії кортикостероїдами за будь-якими показаннями порівняно із застосуванням плацебо чи за відсутності лікування;
- призначення парентеральної кортикостероїдної пульс-терапії порівняно з її пероральним прийомом у нижчих дозах.

Пульс-терапія кортикостероїдами передбачає як внутрішньовенне введення >250 мг преднізолонного еквівалента на добу протягом 5 днів, так і альтернативну терапію до 12 днів (6 доз). До випробувань також були включені ті, в яких передбачався прийом додаткової імуносупресивної терапії. Не бралися до уваги такі наукові експерименти, де група порівняння приймала >1 мг/кг або 100 мг преднізолону чи його еквівалента, або ті, в яких не повідомлялося про виникнення побічних ефектів.

Отримання наукових даних та оцінка їхньої якості

Два науковці-рецензенти оцінювали дослідження щодо методологічної якості та моніторили такі показники:

- генерація випадкових послідовностей;
- приховування розподілу;
- засліплення учасників і персоналу;
- засліплення оцінки результатів;
- неповне звітування про результати;
- селективне (вибіркове) звітування про результати.

Кожен показник розглядався як низький, високий, незрозумілий або невизначений ризик потенційної упередженості відповідно до критеріїв, зазначених у Кокранівському довіднику версії 5.1.0. Були оцінені показники якості, передбачені настановними принципами

CONSORT (Консолідовані стандарти звітних випробувань), щодо звітності та класифікації побічних ефектів.

Визначення і правила

Побічні ефекти та визначення балів за ступенем тяжкості (або посилання на стандартизовані визначення) – розглянуто можливість використання стандартизованих критеріїв відповідно до Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ, розроблених фахівцями Національного інституту раку, а також описової термінології, яка вживається для звітності щодо оцінки побічних ефектів (за потреби).

Було описано, чи зазначали автори досліджень спектр серйозних побічних ефектів. Якщо такі не були визначені, використовувалися показники 3-5 класу на кожний побічний ефект (як це передбачає система Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ).

Для кожного дослідження повідомлялося, чи аналіз серйозних побічних ефектів відповідав рішенням авторів, чи узгоджувався нами самостійно відповідно до Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ.

Визначення результатів

Первинним результатом було дослідження виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів.

Попередньо підгрупи для оцінки первинного результату включали:

- показання до терапії (у т. ч. автоімунні та запальні захворювання, інфекційні хвороби тощо);
- загальна доза пульс-терапії (загалом <1 г метилпреднізолону, 1-3 г або >3 г);
- тривалість подальшого спостереження (<30 днів або довше);
- специфічні категорії серйозних побічних ефектів, як-от аритмія та інші суттєві кардіологічні ушкодження (стенокардія, ураження або інфаркт міокарда), психічні розлади, гіперглікемія чи діабетичний кетоацидоз, інфекційні патології.

До групи вторинних побічних ефектів включали:

- смерть за будь-якої причини;
- побічні ефекти будь-якої природи;
- побічні ефекти, що потребують відміни препарату;
- побічні ефекти відповідно до специфічних систем: серцеві аритмії та інші кардіологічні катастрофи, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, патологія з боку шлунково-кишкового тракту, набряки, інфекції, психічні розлади.

Збір даних

Зафіксовано дані щодо виду кортикостероїдних препаратів, їхнього дозування та схеми призначення, шляху введення в контрольній групі, а також загальної тривалості терапії, подальшого спостереження. Двоє рецензентів (незалежно один від одного) зібрили та проаналізували дані цих досліджень. У разі розбіжностей, що виникали, третій рецензент надавав свої дані; остаточні результати отримувалися шляхом обговорення та загальної згоди.

Порівняння

Були проведені 2 окремі дослідження: застосування пульс-терапії кортикостероїдами проти звичайних пероральних кортикостероїдів і призначення пульс-кортикостероїдної терапії проти плацебо чи без лікування.

В експериментах із трьома дослідними групами аналізували лише ефективність призначення пульс-кортикостероїдної терапії та групу застосування пероральних кортикостероїдів із метою оцінки фактичної різниці в побічних ефектах між обома прийнятними методами лікування.

Синтез і аналіз даних

Бінарні дані проаналізовано шляхом розрахунку коефіцієнта ризику для кожного дослідження окремо, при цьому мінливість даних у кожному результаті виражалася за допомогою 95% довірчих інтервалів (ДІ). Значення коефіцієнта ризику <1 означало менший ризик у разі застосування пульс-терапії кортикостероїдами. Щоб урахувати дослідження без побічних ефектів кортикостероїдної пульс-терапії в обох групах (коли автори переконували, що жодних побічних ефектів не спостерігалось), був розрахований

показник різниці ризику. Крім того, щоб включити до загального аналізу дослідження, які не супроводжувалися виникненням побічних ефектів, використали значення 0,5 замість 0 у лічильнику подій, що дозволило застосовувати ці експериментальні дані для розрахунку відносного ризику, а також отримати коефіцієнт ризику з метою обліку кожного випробування на графічній діаграмі.

Неоднорідність результатів випробувань оцінювали шляхом обчислення за методом Хі-квадрату Пірсона та I^2 -тестів гетерогенності. Протягом усього дослідження використовувалася модель із фіксованим ефектом, за винятком випадків значної неоднорідності між дослідженнями ($p < 0,10$; $I^2 > 40\%$), тоді як застосовувалася модель випадкових ефектів. Потенційні джерела гетерогенності вивчено за допомогою аналізу чутливості. Для статистичних розрахунків використано Review Manager (версія 5.2 для Windows; The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Велика Британія) та Comprehensive Meta-Analysis (версія 2.2; BioStat, Нью-Джерсі, США).

Результати

Пошук літератури виявив 9015 публікацій, з них 502 були потенційно прийнятними публікаціями про пульс-кортикостероїдну терапію. 18 досліджень, у яких оцінювалася пульс-кортикостероїдна терапія порівняно з пероральним лікуванням, а також 46 випробувань, де оцінювалася пульс-кортикостероїдна терапія порівняно із плацебо / відсутністю лікування, відповідали критеріям включення. Водночас 510 пацієнтів, котрі отримували пульс-кортикостероїдну терапію, порівнювали із 516 хворими, які одержували пероральні кортикостероїди, а 7801 пацієнта, що отримували пульс-кортикостероїди, порівнювали із 7768 хворими групи плацебо / без терапії.

Пульс-терапія включала метилпреднізолон, початкові дози якого коливалися від 530 мг/кг/добу (протягом 15 днів), дексаметазон (початкове лікування 100-300 мг/добу) та преднізолон (початкова доза 1000 мг/добу). Пацієнти перебували під наглядом протягом 152 тиж (у середньому 24 тиж).

Ризик оцінки упередженості

Генерація розподілу виявилася адекватною в 30 із 64 досліджень, неадекватною – в 1, незрозумілою – в 33. Приховування розподілу було адекватним у 21 випробуванні з 64, недостатнім – в 1, незрозумілим – у 42. Подвійне засліплення використовувалося в 47 дослідженнях із 64. У 58 випробуваннях із 64 проведено аналіз побічних ефектів із метою їхнього лікування. В 49 дослідженнях із 64 оцінка серйозних побічних ефектів виконана авторами чи залишалася невідзначеною, тоді як у 15 інших експериментах побічні ефекти оцінено відповідно до системи оцінювання Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ.

Експеримент Dieleman і співавт. виявився єдиним, де повідомлялося про систему моніторингу побічних ефектів. Про ті з них, які потребували термінового припинення лікування, повідомлялося в 19 із 64 досліджень. Що стосується правил припинення терапії, то про це не повідомлялося в жодному з експериментів.

Первинний результат: виникнення серйозних побічних ефектів

Пульс-кортикостероїдна терапія порівняно з пероральним прийомом кортикостероїдів. У всіх проаналізованих дослідженнях повідомлялося про виникнення серйозних побічних ефектів. У 10 з 18 (59%) випробувань не зареєстровано жодного серйозного побічного ефекту під час спостереження. Загалом не зафіксовано збільшення ризику розвитку серйозних побічних ефектів; прицільніший моніторинг сприяв їхній меншій кількості під час призначення пульс-кортикостероїдної терапії порівняно із застосуванням пероральних препаратів – коефіцієнт ризику 0,77 (95% ДІ 0,52-1,14; $I^2=15\%$), різниця ризиків 0,01 (95% ДІ 0,040,01; $I^2=0\%$).

Аналіз чутливості, обмежений адекватним приховуванням розподілу ($n=5$), не змінив результатів (коефіцієнт ризику – 0,41, 95% ДІ 0,08-2,02; $I^2=0\%$). Лише в дослідженні Walker і співавт. повідомлялося про прийнятну систему оцінювання побічних ефектів.

Аналіз підгруп, заснований на нетривалому (<30 днів або під час перебування в стаціонарі) чи тривалому періоді спостереження, не виявив підвищеного ризику виникнення серйозних побічних ефектів під час застосування пульс-кортикостероїдів протягом обох періодів спостереження. Аналіз підгруп, заснований на показаннях до терапії, продемонстрував, що застосування пульс-кортикостероїдів

Продовження на стор. 40.

Оптимальний профіль безпеки пульс-терапії кортикостероїдами: систематичний огляд і метааналіз

Продовження. Початок на стор. 39.

не пов'язувалося з підвищеним ризиком виникнення серйозних побічних ефектів, як-от автоімунні, запальні й інфекційні захворювання. Аналіз підгруп, заснований на дозуванні кортикостероїдів із метою пульс-терапії, не виявив підвищення ризику розвитку серйозних побічних ефектів у разі застосування <1, 1-3 і >3 г метилпреднізолону порівняно з пероральною терапією. Оцінка ризику розвитку тяжких серцевих аритмій не проводилася через відсутність повідомлених даних. Не спостерігалось збільшення ризику виникнення інших тяжких побічних ефектів із боку кардіологічної чи психічної систем, не було виявлено гіперглікемії / діабетичного кетоацидозу або тяжких інфекцій при застосуванні пульс-кортикостероїдів порівняно з їхнім пероральним прийомом. Також за цих умов ризик летальності не підвищувався, коефіцієнт ризику – 0,68 (95% ДІ 0,17-2,75; $I^2=53%$, модель випадкових ефектів).

Застосування пульс-кортикостероїдної терапії порівняно із плацебо / без терапії. Із 46 включених досліджень у 44 (95,6%) повідомлялося про виникнення серйозних побічних ефектів. У 21 із 46 (45%) випробувань не повідомлялося про них протягом усього періоду спостереження.

Загалом не зафіксовано підвищення ризику розвитку серйозних побічних ефектів під час застосування пульс-кортикостероїдної терапії порівняно із плацебо / без терапії – коефіцієнт ризику – 0,99 (95% ДІ 0,93-1,06; $I^2=35%$) та різниця ризиків – 0,00 (95% ДІ 0,01-0,01; $I^2=19%$).

Аналіз чутливості, обмежений дослідженнями з адекватним приховуванням розподілу ($n=15$; 32,6%), не змінив результатів.

Аналіз підгруп, заснований на часі спостереження, показав, що пульс-кортикостероїди не пов'язувалися з підвищеним ризиком виникнення серйозних побічних ефектів порівняно з відсутністю терапії. При застосуванні пульс-кортикостероїдів не спостерігалось підвищення ризику розвитку психічних розладів, гіперглікемії / діабетичного кетоацидозу та тяжких інфекцій. Ризик розвитку тяжких серцевих аритмій не був оцінений через відсутність повідомлень про них. Ризик виникнення інших серйозних кардіологічних ускладнень підвищувався під час застосування пульс-кортикостероїдів порівняно із плацебо / без терапії – коефіцієнт ризику – 1,21 (95% ДІ 1,07-1,37; $I^2=4%$). Такий результат отримано в дослідженні Whitlock і співавт., де пульс-кортикостероїдна терапія застосовувалася в пацієнтів, які перенесли операцію за коронарного шунтування. Ризик летальності не підвищувався за використання пульс-кортикостероїдної терапії – коефіцієнт ризику – 0,98 (95% ДІ 0,85-1,11; $I^2=0%$).

Вторинні результати: будь-які види побічних ефектів або ті, які потребують відміни терапії, побічні ефекти, що виникають в окремих системах організму

Пульс-кортикостероїди порівняно з пероральною терапією. Не спостерігалось підвищення ризику розвитку таких побічних ефектів, які потребували повного припинення лікування пульс-кортикостероїдами, – коефіцієнт ризику – 0,66 (95% ДІ 0,003-12,99; $I^2=75%$, модель випадкових ефектів). Про появу будь-яких побічних ефектів було повідомлено у 8 із 18 досліджень (44%). Цікаво, що спостерігалось зниження ризику розвитку будь-яких побічних ефектів під час застосування пульс-кортикостероїдів порівняно з їхнім пероральним прийомом – коефіцієнт ризику – 0,74 (95% ДІ 0,55-0,99; $I^2=46%$, модель випадкових ефектів). Про кардіологічні побічні ефекти повідомлялося в 3 дослідженнях із 18. Застосування пульс-кортикостероїдів не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку аритмій або інших видів кардіальних побічних ефектів порівняно з пероральною терапією. Інфекційні ускладнення зареєстровано в 7 із 18 випробувань. Пульс-кортикостероїдна терапія не пов'язувалася з підвищеним ризиком інфекційних побічних ефектів порівняно з пероральною терапією – коефіцієнт ризику – 1,01 (95% ДІ 0,59-1,72; $I^2=0%$). Ризики розвитку шлунково-кишкових, психічних побічних ефектів, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та набряків не підвищувалися за застосування пульс-кортикостероїдів порівняно з їхнім пероральним прийомом.

Застосування пульс-кортикостероїдів порівняно із плацебо / без терапії. Не спостерігалось підвищення ризику розвитку таких побічних ефектів, які потребували припинення лікування пульс-кортикостероїдами, – коефіцієнт ризику – 1,48 (95% ДІ 0,50-4,34; $I^2=0%$). Про появу будь-яких видів побічних ефектів повідомлялося в 20 із 46 досліджень

(43%). Не спостерігалось підвищення ризику розвитку будь-яких побічних ефектів при застосуванні пульс-кортикостероїдів порівняно із плацебо / без терапії – коефіцієнт ризику – 1,14 (95% ДІ 0,91-1,43; $I^2=65%$, модель випадкових ефектів). Про побічні ефекти, асоційовані з кардіологічною системою, повідомлялося у 18 із 46 досліджень. Застосування пульс-кортикостероїдної терапії не асоціювалося з підвищеним ризиком аритмій порівняно із плацебо / відсутністю терапії – коефіцієнт ризику – 0,96 (95% ДІ 0,90-1,01; $I^2=0%$). Ризик розвитку інших кардіальних побічних ефектів підвищувався за призначення пульс-кортикостероїдів порівняно із плацебо / відсутністю терапії – коефіцієнт ризику – 1,21 (95% ДІ 1,07-1,36; $I^2=0%$). Це було отримано в результаті дослідження Whitlock і співавт.

Також використання пульс-кортикостероїдів асоціювалося з підвищеним ризиком набряків – коефіцієнт ризику – 6,54 (95% ДІ 2,24-19,05; $I^2=0%$). Ризики розвитку шлунково-кишкових, психічних побічних ефектів, гіперглікемії та артеріальної гіпертензії не підвищувалися при застосуванні пульс-кортикостероїдів порівняно з терапією плацебо чи відсутністю терапії.

Обговорення

У цьому систематичному огляді та метааналізі 64 рандомізованих контрольованих досліджень, які оцінювали безпеку застосування пульс-кортикостероїдної терапії порівняно з пероральними кортикостероїдами чи плацебо / без терапії, не спостерігалось збільшення загального ризику виникнення серйозних побічних ефектів. Цей результат зберігався в аналізі підгруп за конкретними клінічними показаннями до призначення пульс-терапії кортикостероїдами, їхньою загальною дозою та тривалістю подальшого спостереження. Крім того, не спостерігалось підвищеного ризику смертності, будь-яких побічних ефектів або таких, які б потребували припинення їхнього застосування. Водночас виявлено, що ризик розвитку аритмій, інфекцій та гіперглікемії не підвищувався в разі застосування пульс-кортикостероїдів. Ці результати є обнадійливими, оскільки в клініцистів було чимало занепокоєнь щодо профілю безпеки кортикостероїдної терапії, яка дуже широко використовувалася в минулому столітті за різними показаннями. Крім того, дані з попередніх досліджень свідчили про те, що терапія високими дозами кортикостероїдів може бути асоційована з вищим ризиком розвитку побічних ефектів порівняно зі стандартною дозою перорального лікування ними.

Наше дослідження включало аналіз тих експериментів, які передбачали прийом пульс-кортикостероїдної терапії у дуже високих дозах. Було виявлено таке: порівняно з їхнім пероральним прийомом або плацебо / відсутністю лікування вони не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серйозних побічних ефектів. Декілька ретроспективних оглядів показали, що тривале застосування кортикостероїдів (навіть у низьких дозах) є значним незалежним предиктором численних побічних ефектів і що ризик залежить як від дози, так і тривалості терапії. Результати нашого дослідження стосуються здебільшого безпеки короткотривокової терапії, оскільки пульс-кортикостероїди призначалися лише на декілька днів. Однак дані щодо побічних ефектів були зібрані протягом усього періоду спостереження – від 1 до 52 тиж (медіана – 24 тиж), підкреслюючи, що профіль безпеки залишається позитивним. Аналіз підгруп, де виникали серйозні ускладнення в різних окремих системах організму, не показав збільшення ризику розвитку психіатричних, гіперглікемічних та інфекційних / шлунково-кишкових серйозних побічних ефектів під час пульс-терапії порівняно з іншими групами. Ризик розвитку будь-яких серцевих аритмій при застосуванні пульс-кортикостероїдів також не підвищувався, хоча тяжкі порушення ритму не могли бути належно оцінені через відсутність зареєстрованих даних. Ризик виникнення інших кардіальних серйозних побічних ефектів підвищувався за застосування пульс-кортикостероїдів порівняно із плацебо / без терапії, але не за їхнього перорального прийому. Однак цей результат отримано здебільшого в одному експерименті Whitlock і співавт., що досліджував ефективність прийому пульс-кортикостероїдів у пацієнтів, котрі перенесли коронарне шунтування, що становило 96,3% питомої ваги в групі інших побічних ефектів із боку серцево-судинної системи та 97,6% питомої ваги інших серйозних кардіальних ускладнень. У цьому випробуванні також повідомлялося про побічні ефекти з боку серцево-судинної системи у вигляді ушкодження міокарда, яке діагностувалося за підвищення рівня специфічних біомаркерів (серцевих ферментів). Імовірно, це може свідчити про особливий ризик для пацієнтів лише цієї групи, для лікування котрих у сучасній медичній практиці кортикостероїди рутинно не використовуються. В ранніх дослідженнях тих хворих, які

отримували пульс-кортикостероїдну терапію, повідомлялося про виникнення серйозних побічних ефектів, включаючи раптову смерть.

У деяких випадках за застосування пульс-кортикостероїдної терапії рекомендувався безперервний моніторинг серцевої діяльності. Однак у багатьох із цих випадків було складно визначити, чи ці побічні ефекти, найімовірніше, пов'язані саме із прийомом кортикостероїдів або з основним захворюванням, що потребує невідкладної терапії. У нашому дослідженні не виявлено підвищеного ризику раптової смерті чи серцевої аритмії, асоційованої з призначенням пульс-кортикостероїдів. Більш раннє дослідження продемонструвало, що високі дози тривалого застосування кортикостероїдів сприяли виникненню артеріальної гіпертензії у 20% пацієнтів з ятрогеним синдромом Кушинга, імовірно, через затримку рідини. В нашому випробуванні виявлено, що пульс-кортикостероїди пов'язувалися з розвитком підвищеного ризику набряків порівняно із плацебо / відсутністю терапії. Проте ризик розвитку артеріальної гіпертензії не був підвищений. Імовірно, це можна пояснити нетривалістю курсу терапії та швидким виведенням рідини. Валідність нашого систематичного огляду пов'язана насамперед зі значною кількістю проведених рандомізованих контрольованих досліджень (64) та великою вибіркою пацієнтів (16 624 особи) протягом 50 років. Використання такого типу наукових досліджень – перевага в неупередженому отриманні реалістичнішого погляду на потенційний розвиток серйозних побічних ефектів. Проведено 2 окремі дослідження-порівняння: застосування кортикостероїдної терапії пульс-методом, кортикостероїдів у терапевтичних дозуваннях, а також повна відсутність лікування. Вважається, що основне показання для призначення пульс-терапії кортикостероїдами – запальні й автоімунні захворювання. Той факт, що при цьому не спостерігалось збільшення ризику розвитку серйозних ускладнень порівняно з повною відсутністю втручання, ще більше підкреслює позитивний профіль безпеки пульс-кортикостероїдів.

Однак протягом дослідження виявлено декілька обмежувальних факторів, які заслуговують на належну увагу. Проведені експерименти були дещо неоднорідними стосовно конкретних показань до лікування. Методологічна якість та ризик упередженої оцінки досліджень також виявилися неоднорідними. Однак аналіз чутливості обмежується дослідженнями з адекватним приховуванням розподілу ($n=15$) та не вплинув на результати. Незважаючи на те що існувала різниця в тривалості спостереження, аналіз підгруп, заснований на часі спостереження, не виявив підвищення ризику розвитку серйозних побічних ефектів при застосуванні пульс-кортикостероїдів як протягом короткотривалого (<30 днів), так і тривалішого спостереження.

Крім того, існують недоліки використання опублікованих результатів рандомізованих контрольованих досліджень для звітності про серйозні побічні ефекти. Тяжкі ускладнення можуть бути занадто рідкісними, щоб їх можна було зафіксувати за допомогою саме такого типу досліджень. Саме тому ми включили всі експерименти, що оцінюють пульс-кортикостероїди за всіма показаннями без винятку. Моніторинг побічних ефектів у динаміці може бути менш суворим і упередженим за первинний результат. Визначення, що використовується для терміна «серйозні побічні ефекти», не було висвітлено в більшості досліджень. Однак ми змогли проаналізувати їх відповідно до Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ, розроблених фахівцями Національного інституту раку для повноцінного звітування про побічні ефекти.

Висновки

За клінічної потреби призначення пульс-кортикостероїдної терапії лікарі можуть бути стурбовані профілем безпеки пульс-кортикостероїдів. Проведене дослідження демонструє, що високі дози кортикостероїдів є безпечними та мають застосовуватися за наявності клінічних показань. Описане випробування не фінансувалося та не спонсорувалося жодною компанією чи інститутом. Усі автори заперечують будь-який конфлікт інтересів.

Стаття друкуються в скороченні.

Edel Y, Avni T, Shepshelovich D et al. The safety of pulse corticosteroid therapy – Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020. ISSN: 0049-0172. Vol. 50. Is. 3. P. 534-545. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.11.006>.

Переклала з англ. **Марія Нелліна**

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

PP-SLM-UKR-0023