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&ApplNo=011153, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011856, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=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. KoyonosL., 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, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. 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, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально - див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При 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 антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування**. Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна 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 внесеноНаказ 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 двоємнісних 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/або в/м ін'єкції, 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. Інтратекальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції). синдром Кушинга, гіпопітуїтаризм, синдром відміни стероїдів. метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дислипідемія, 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 схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда. пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стриї 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 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 високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, 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 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 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 № 387 від 25.02.2023 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій;по 40 мг у флаконах; по 1 флаконув 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, захворюванняорганів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. Більш детально - див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, 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. Дляпідтримуючої терапії пацієнтівз 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. Інтратекальне 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: судоми, 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 - дивіться інструкцію. **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 метилпреднізолонудля досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально - див.інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання 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'єк ційй, 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 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 № 387 від 25.02.2023 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." 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

M. Doumen, S. Pazmino, D. Bertrand, R. Westhovens, P. Verschueren, Бельгія

Глюкокортикоїди при ревматоїдному артриті: балансування користі та шкоди шляхом використання терапевтичного вікна можливостей

Глюкокортикоїди (ГК), які використовуються з початку 1950-х рр., стали невід'ємною частиною лікування ревматоїдного артриту (РА) [1]. Ключовою перевагою ГК є швидке настання ефекту, особливо порівняно з класичними синтетичними хворобомодифікувальними антиревматичними препаратами (ХМАРП) на кшталт метотрексату. Відповідно, ГК мають привабливий профіль для лікування спалахів хвороби або для застосування в ролі засобів для бридж-терапії на ранніх стадіях РА в очікуванні ефекту класичних синтетичних ХМАРП. Ця стратегія широко використовується після публікації результатів дослідження COBRA в 1997 р. [2].

Ефективність ГК у лікуванні РА добре доведено. Ці препарати застосовують як для контролю активності захворювання, так і для затримки прогресування ураження суглобів [3, 4]. Однак, незважаючи на низку переваг, ГК мають і добре відомі побічні ефекти, включаючи гіперглікемію, остеопороз, катаракту, інфекції та серцево-судинні події [5]. Ці побічні ефекти вже давно формують уявлення про ГК при РА, особливо після того, як стали доступними біологічні й таргетні синтетичні ХМАРП. Загальновизнано, що тривале застосування ГК, особливо у високих дозах, є небажаним, тому останні рекомендації щодо лікування РА радять не використовувати ГК [6] або пропонують використовувати їх лише як бридж-терапію [7].

Переконання в шкідливому впливі ГК досі існують, хоча переважно ґрунтуються на обсерваційних дослідженнях [8]. Утім, тривала терапія ГК у низьких дозах усе ще дуже поширена в клінічній практиці [9, 10], а нещодавні дані прагматичного дослідження GLORIA свідчать про досить сприятливий баланс ризику та користі для цієї стратегії, навіть у пацієнтів похилого віку [11]. Отже, співвідношення переваг і ризиків лікування РА за допомогою ГК залишається суперечливим питанням.

У цьому описовому огляді окреслено історичну та сучасну позиції ГК у лікуванні РА, узагальнено нещодавні дані щодо їхньої користі й несприятливих ефектів, а також сформульовано практичні стратегії використання та поступового скасування ГК при РА.

Багатогранні протизапальні ефекти ГК

Розробка ГК стала результатом ґрунтовної роботи біохіміків клініки Мейо, які вперше виявили кортизон як необхідний компонент для підтримки життя у тварин із видаленими надниркovими залозами [12]. Невдовзі було визнано, що ця сполука має потужну протизапальну дію, і на початку 1950-х рр. кортизон став широко доступним у формі напівсинтетичних ГК. Згодом було розроблено препарати з уповільненим вивільненням для боротьби з нічним підвищенням прозапальних цитокінів, яке спричиняє ранкову скутість у разі РА (ця стратегія називається хронотерапією) [13].

ГК являють собою ліпофільні гормони стероїдної природи, які виробляються в корі надниркових залоз під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [14]. Завдяки своїй ліпофільній структурі ГК можуть проходити крізь клітинні мембрани та зв'язуватися з відповідними рецепторами в цитозолі ядерних клітин. Потім гормоно-рецепторний комплекс переміщується в ядро для зв'язування з ділянками ДНК на різних цільових генах або субклітинних елементах відповіді на ГК.

Після цього зв'язування ГК проявляють низку геномних ефектів, зокрема активують транскрипцію протизапальних і регуляторних білків (трансактивація) та пригнічують експресію прозапальних білків (трансрепресія) [14]. Цікаво, що рівні білка не змінюються безпосередньо після введення ГК, а це свідчить про те, що ці геномні механізми відбуваються з певною затримкою. Проте швидкі протизапальні ефекти, зазвичай притаманні ГК, вказують на додаткову наявність негеномних ефектів. Вважають, що ці швидкі ефекти є наслідком трьох різних механізмів: взаємодії ГК з компонентами клітинної мембрани, взаємодії з мембранними глюкокортикоїдними рецепторами та негеномних впливів, опосередкованих цитозольним глюкокортикоїдним рецептором [15]. Разом узяті, геномні та негеномні ефекти ГК сприяють пригніченню запальних процесів завдяки впливу на різні типи імунних клітин і зниження синтезу ними цитокінів і простагландинів.

ГК при РА: коротка історія

Кортизон було вперше застосовано в ревматологічній практиці в клініці Мейо, в ході подвійного сліпого контрольованого дослідження за участю пацієнтів із РА, яке продемонструвало разюче клінічне покращення [16]. Хоча на початку 1960-х рр. кілька досліджень підтвердили ефективність ГК при РА навіть у низьких добових дозах, як-от 7,5 мг преднізону, побічні ефекти також були очевидними та швидко почали домінувати у сприйнятті цих препаратів [17]. Незважаючи на загальний висновок про те, що оптимальна добова доза не має перевищувати 10 мг преднізону, підхід із застосуванням низьких доз недостатньо застосовувався на практиці, й побічні ефекти продовжували затьмарювати переваги ГК при РА протягом десятиліть [12].

Лише в 1990-х рр. з'явилися важливі нові докази та кілька знакових публікацій, які дали початок двом відмінним підходам до лікування РА за допомогою ГК: тривалого низькодозового підходу та бридж-терапії.

Тривалий низькодозовий підхід

У 1995 р. було опубліковано результати подвійного сліпого контрольованого дослідження, в якому порівнювали преднізон у дозі 7,5 мг/добу з плацебо на ранніх стадіях РА, водночас призначаючи базисну терапію [18]. Через 2 роки в групі, яка приймала преднізон, спостерігалося зменшення болю, набряку та пошкодження суглобів, що підтвердило результати попередніх досліджень 1960-х рр. Це ключове дослідження надихнуло науковців на кілька інших випробувань, проведених у наступні роки для підтвердження ефективності низьких доз преднізону на ранніх стадіях РА порівняно з плацебо на тлі застосування ХМАРП або без нього [19-21]. Нещодавно дослідження CAPRA-2 продемонструвало таку саму високу ефективність низьких доз преднізону з модифікованим вивільненням у популяції хворих на РА [22].

Хоча подібні випробування підтвердили клінічну користь низьких доз ГК при РА, залишалася певна невизначеність щодо кількох ключових питань. По-перше, занепокоєння щодо кумулятивної токсичності ГК ускладнюють їх використання в уразливих групах пацієнтів. Нещодавні докази з цього питання було отримано в результаті прагматичного дослідження GLORIA, яке прицільно включало пацієнтів віком ≥65 років зі встановленим діагнозом активного РА та з мінімальними критеріями виключення [11]. Пацієнтів було рандомізовано в групи преднізолону 5 мг/добу або плацебо як доповнення до іншого протиревматичного лікування на 2 роки. Хоча побічні явища справді були поширенішими в групі преднізолону, вони переважно були нетяжкими. Крім того, досліджуваний низькодозовий підхід був однозначно ефективним у цій популяції як щодо активності захворювання, так і щодо рентгенологічного прогресування, а отже, загалом було забезпечено сприятливий баланс користі та ризику.

Другим питанням у аспекті постійної невизначеності щодо низьких доз ГК є їхня додаткова користь для пацієнтів, які отримують біологічні ХМАРП. Хоча доказів для обґрунтування клінічних рішень досі мало, деякі висновки можна зробити на підставі результатів нещодавнього дослідження SEMIRA [23].

У цьому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнтів із РА зі стабільно низькою активністю захворювання, котрі отримували тоцилізумаб і низькі дози ГК, було рандомізовано в групи продовження прийому преднізону в дозі 5 мг/добу та поступового зменшення дози преднізону аж до його скасування протягом 16 тиж. Досліджувана схема поступового скасування преднізону передбачала зменшення дози на 1 мг що 4 тиж з відновленням прийому в разі загострення. Загалом пацієнти, які продовжували приймати преднізон на додачу до тоцилізумабу, зберігали кращий контроль захворювання, ніж пацієнти, які зменшували дозу, хоча ⅔ учасників у групі зменшення дози врешті-решт удалося припинити терапію преднізоном, не відчуваючи загострень. Ці результати свідчать про те, що низькі дози ГК справді ефективні навіть у разі додавання до біологічних ХМАРП, хоча ці переваги слід зіставляти з можливими побічними ефектами й альтернативними варіантами ХМАРП у кожному конкретному випадку.

Бридж-терапія

Незважаючи на ефективність тривалого застосування низьких доз ГК, переваги, про які повідомлялося в попередніх дослідженнях цієї стратегії, часто не зберігалися після припинення застосування преднізону, особливо у монотерапії [18]. У зв'язку із цим у дослідженні COBRA (1997) було започатковано інший підхід до лікування раннього РА за допомогою ГК [2]. Натхненні новими доказами того, що раннє введення ХМАРП може бути ефективнішим за традиційний поетапний підхід, автори дослідження COBRA прагнули досягти раннього контролю захворювання, використовуючи швидкі ефекти ГК, перш ніж скорочувати та припиняти їх застосування, коли почнуть діяти повільніші ХМАРП. У цьому надважливому дослідженні пацієнтів із раннім РА рандомізували для прийому або окремо сульфасалазину, або комбінації сульфасалазину з метотрексатом і схемою поступового зниження дози ГК, починаючи з 60 мг преднізолону на добу з поступовим його скасуванням до 28-го тижня. Комбінована схема забезпечувала кращий контроль захворювання та пригнічувала рентгенографічне прогресування ефективніше та швидше, ніж монотерапія сульфасалазином. Ба більше, це сповільнення структурного прогресування залишалося очевидним у візитах довгострокового подальшого спостереження за учасниками дослідження COBRA [24].

Відтоді численні випробування цієї стратегії, зокрема дослідження BeST [25], tREACH [26], IMPROVED [27], CareRA [28], IDEA [29], COBRA-light [30], NORD-STAR [31] і ARCTIC [32], підтвердили ефективність поєднання схеми зниження дози ГК із класичними синтетичними ХМАРП у лікуванні раннього РА (табл.). Цікаво, що результати багатьох із цих досліджень свідчать про те, що зазначений підхід має аналогічну ефективність за початкових доз ГК нижче тих, які застосовувалися в дослідженні COBRA, а саме 30 мг/добу в дослідженнях CareRA [33] та COBRA-light [30], 15 мг/добу в дослідженнях tREACH [26] і ARCTIC [32], 10 мг у нещодавньому дослідженні CORRA [34]. Ба більше, поточні дані свідчать про те, що

Продовження на стор. 54.

M. Doumen, S. Pazmino, D. Bertrand, R. Westhovens, P. Verschueren, Бельгія

Глюкокортикоїди при ревматоїдному артриті: балансування користі та шкоди шляхом використання терапевтичного вікна можливостей

Продовження. Початок на стор. 53.

ефективність комбінації бридж-терапії ГК та класичних синтетичних ХМАРП є не меншою за ефективність використання біологічних ХМАРП у ролі першої лінії терапії, особливо з огляду на додаткові витрати [29, 31].

Отже, бридж-терапія, що поєднує класичні синтетичні ХМАРП, як-от метотрексат, зі схемою поступового зниження дози ГК, наразі рекомендована Європейським альянсом ревматологічних асоціацій (EULAR) як перша лінія терапії раннього РА [7]. Однак у цих рекомендаціях додається, що дозу ГК потрібно скорочувати настільки швидко, наскільки це можливо, а нещодавно опубліковане оновлення (2022) додатково визначає, що варто прагнути до якомога швидшого скасування цих препаратів [35].

Бридж-терапія для використання терапевтичного вікна

Використання ГК як бридж-терапії раннього РА має кілька важливих переваг. Ключовою перевагою ГК є швидкий ефект, що робить ці препарати особливо привабливим варіантом лікування за потреби у швидкому контролі запальних захворювань. Це особливо важливо на ранній стадії РА, оскільки давно стало очевидним, що затримка в лікуванні пов'язана з погіршенням його результатів. Із часом це розуміння сприяло формуванню концепції вікна можливостей – вирішального періоду ранніх стадій захворювання, протягом якого прогресування хвороби можна ефективніше модифікувати за допомогою ХМАРП [36].

Нещодавно з'явилися дані, які свідчать про те, що інтерпретацію вікна можливостей можна розширити до вирішального періоду часу, коли слід не лише розпочати лікування, а й досягти клінічно значущої відповіді на нього.

Вікно можливостей для стійкого контролю захворювання

По-перше, сприятливий перебіг захворювання під час раннього лікування РА часто асоціюється з більшою ймовірністю тривалої ремісії [37]. Переконливим прикладом цього є випробування IMPROVED. У цьому дослідженні пацієнти з раннім РА або недиференційованим артритом спочатку отримували бридж-терапію преднізоном і метотрексатом, а потім їх рандомізували в групи двох різних терапій другої лінії (якщо через 4 міс не вдавалося досягти ремісії) [38]. Пацієнти, які досягли ранньої ремісії, мали значно кращі результати в довготривалій перспективі, в тому числі вищу частку тривалої ремісії та ремісії без прийому ліків. Ці висновки було підтверджено в нещодавній публікації Лейденської групи науковців [39]. Аналогічно в дослідженні CareRA нижча активність захворювання на 4-му місяці була пов'язана з вищою ймовірністю стійкої ремісії протягом 2 років [40], а рання відповідь на лікування зазвичай асоціювалася зі сповільненням виявленого рентгенографічно прогресування [41].

Разом узяті, ці результати підтверджують існування раннього вікна можливостей, під час якого досягнення контролю захворювання покращує ймовірність досягнення хороших довгострокових клінічних результатів.

Вікно можливостей для покращення результатів, про які повідомляють пацієнти

Важливо, що сприятлива відповідь на лікування в межах вікна можливостей також може забезпечити довгострокове покращення результатів, про які повідомляють самі пацієнти. Наприклад, повідомлялося про меншу втомлюваність через 2 і 5 років спостереження в пацієнтів, які досягли ремісії на ранніх стадіях у дослідженнях ARCTIC і CareRA відповідно [42, 43]. Аналогічно пацієнти дослідження IMPROVED, які досягли ремісії протягом 4 міс, мали сприятливіші 5-річні оцінки за опитувальником оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire) [38], а в дослідженні CareRA рання ремісія асоціювалася з покращенням психосоціального добробуту й оцінки власної ефективності через 1 і 2 роки [44, 45]. Цікаво, що додатковий аналіз даних дослідження CareRA виявив: рання реакція на лікування позитивно вплинула на втомлюваність і психосоціальні результати в довгостроковій перспективі переважно через покращення психологічних аспектів, а не безпосередньо через зменшення запалення [43, 45]. Інакше кажучи, може існувати психосоціальне вікно можливостей, досягнення раннього контролю захворювання під час якого сприяє позитивнішому довгостроковому прогнозу для пацієнтів.

Бридж-терапія ГК збільшує ймовірність відповіді на лікування під час вікна можливостей

Ці результати ілюструють, чому клініцистам слід віддавати перевагу тим стратегіям лікування раннього РА, які дають змогу швидко контролювати запалення. Включаючи засоби швидкої дії, як-от ГК, до лікування першої лінії, клініцисти можуть максимально збільшити ймовірність сприятливого впливу на активність захворювання в межах терапевтичного вікна, що забезпечує довгострокові переваги в контролі захворювання та загальному добробуті пацієнтів. Ці переваги поширюються навіть на суспільний рівень, вартий уваги приклад знову ж таки з дослідження CareRA: пацієнти, яким призначали метотрексат і бридж-терапію ГК, а не один метотрексат, мали значно нижчий ризик хронічного вживання анальгетиків [46]. Аналіз економічної ефективності також віддав перевагу підходу бридж-терапії [47].

Загалом численні докази підтверджують те, що ГК з їхнім швидким початком дії залишаються важливою частиною початкового лікування раннього РА. Однак останні рекомендації Американського коледжу ревматології (ACR) та EULAR радять обмежити використання ГК короткочасними курсами й низькими дозами, наприклад як частину бридж-терапії з якомога швидшим скасуванням цих препаратів.

Таблиця. **Огляд рандомізованих контрольованих досліджень із використанням бридж-терапії ГК при ранньому РА**

Дослідження, рік публікації	Стартова терапія	Стартова доза ГК	Схема зниження дози ГК
COBRA (1997) [2]	– група комбінованого лікування: ГК + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – контрольна група: монотерапія сульфасалазином	Преднізолон 60 мг/день (група комбінованого лікування)	Знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж; припинення через 28 тиж
BeST (2005) [25]	– група 1: послідовна монотерапія класичними синтетичними ХМАРП – група 2: комбінована терапія класичними синтетичними ХМАРП з ескалацією – група 3: ГК + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – група 4: метотрексат (25-30 мг/тиж) + інфліксимаб	Преднізон 60 мг/день (група 3)	Знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж; припинення через 8 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
tREACH (2013) [26]	– група 1: ГК внутрішньом'язово + метотрексат (25 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) + гідроксихлорохін (400 мг/день) – група 2: ГК перорально + метотрексат (25 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) + гідроксихлорохін (400 мг/день) – група 3: ГК перорально + метотрексат (25 мг/тиж)	– група 1: метилпреднізолон 120 мг або тріамцинолон 80 мг – групи 2 та 3: 15 мг/день	Знижувати дозу до скасування протягом 10 тиж (групи 2 та 3)
IDEA (2014) [29]	– група інфліксимабу: інфліксимаб + метотрексат (10 мг/тиж) – група ГК: ГК внутрішньовенно + метотрексат (10 мг/тиж)	Метилпреднізолон 250 мг (група ГК)	–
IMPROVED (2014) [27]	Усі пацієнти: ГК + метотрексат (25 мг/тиж)	Преднізон 60 мг/день	Знизити дозу до 7,5 мг/добу протягом 7 тиж. Скасування через 20 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
COBRA-light (2015) [30]	– група COBRA: ГК у високих дозах + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – група COBRA-light: ГК у помірних дозах + метотрексат (25 мг/тиж)	– група COBRA: преднізолон 60 мг/день – група COBRA-light: преднізолон 30 мг/день	– група COBRA: знизити дозу до 7,5 мг/день протягом 7 тиж – група COBRA-light: знизити дозу до 7,5 мг/день протягом 9 тиж – обидві групи: скасування через 32 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
CareRA (2015) [28]	Пацієнти високого ризику: – COBRA Classic: ГК у високих дозах + метотрексат (15 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – COBRA Slim: ГК у помірних дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – COBRA Avant-Garde: ГК у помірних дозах + метотрексат (15 мг/тиж) + лефлуномід (10 мг/день) Пацієнти низького ризику: – COBRA Slim – монотерапія метотрексатом з ескалацією	– COBRA Classic: преднізон 60 мг/день – COBRA Slim & COBRA Avant-Garde: преднізон 30 мг/день	– COBRA Classic: знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж, подальше зниження з 28-го тижня – COBRA Slim & COBRA Avant-Garde: знизити до 5 мг/день протягом 6 тиж, подальше зниження з 28-го тижня – всі групи: скасування через 34 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
ARCTIC (2016) [32]	Усі пацієнти: ГК + метотрексат (25 мг/тиж)	Преднізолон 15 мг/день	Знизити дозу до скасування протягом 7 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
NORD-STAR (2020) [31]	– група 1: метотрексат (25 мг/тиж) + або ГК, або сульфасалазин (2 г/день) і гідроксихлорохін (200 мг/день), і внутрішньосуглобові ГК – група 2: метотрексат (25 мг/тиж) + цертолізумаб пегол – група 3: метотрексат (25 мг/тиж) + абатацепт – група 4: метотрексат (25 мг/тиж) + тоцилізумаб	Преднізолон 20 мг/день (група 1)	Знизити дозу до 5 мг/день протягом 9 тиж. Скасування через 9 міс
CORRA (2022) [34]	– група 1: ГК у високих дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – група 2: ГК у низьких дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – група 3: монотерапія метотрексатом (15 мг/тиж) + плацебо	– група 1: преднізолон 60 мг/день – група 2: преднізолон 10 мг/день	Усі групи: знизити дозу до скасування протягом 12 тиж

Зворотний бік медалі: побічні ефекти, пов'язані з ГК

Починаючи з перших публікацій на тему використання ГК, повідомлялося про побічні ефекти, які зазвичай залежали від дози та тривалості лікування. Незважаючи на те що великий перелік потенційних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, включає катаракту, міопатію й інше, безперечно, найважливішими побічними явищами є остеопороз, серцево-судинні та метаболічні ефекти, а також підвищений ризик інфекцій [8].

Остеопороз

Тривале застосування ГК у добових дозах >10 мг за преднізоном має беззаперечний несприятливий вплив на здоров'я кісток, збільшуючи ризик остеопорозу [48]. Проте зв'язок між використанням ГК і мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) опосередковується й іншими аспектами, включаючи активність захворювання.

Наприклад, нещодавнє обсерваційне дослідження не виявило впливу на МЩКТ у пацієнтів із запальними ревматичними захворюваннями при щоденних дозах преднізону ≤5 мг, тоді як дози >7,5 мг негативно асоціювалися з МЩКТ лише в пацієнтів із помірною або високою активністю захворювання [49]. Крім того, в дослідженні COBRA-light короткочасна терапія ГК була пов'язана з обмеженою втратою кісткової тканини протягом 4 років [50]. Нарешті, підвищення ризику переломів у разі застосування ГК було виявлено переважно в обсерваційних дослідженнях, які не повністю враховували відмінності в активності захворювання [51]. Загалом дані свідчать про те, що при застосуванні менших доз шкідливий вплив ГК на здоров'я кісток компенсується їхнім сприятливим впливом на контроль запальних захворювань.

Серцево-судинні та метаболічні побічні ефекти

ГК мають добре відомий несприятливий вплив на метаболізм ліпідів і гомеостаз глюкози, що спричиняє гіперглікемію та погіршення серцево-судинних наслідків. Однак останні дані свідчать про те, що ці ризики здебільшого виникають у разі застосування добових доз ≥5 мг преднізону та при вищій кумулятивній дозі ГК і більшій тривалості їх застосування [52]. Крім того, управління серцево-судинним і метаболічним ризиками при РА додатково потребує адекватного контролю запалення, й ефективність ГК у цьому відношенні може частково компенсувати їхній шкідливий вплив на серцево-судинну систему та метаболічний стан [53].

Інфекції

ГК діють шляхом пригнічення активності різних імунних клітин, що завжди збільшує ризик інфекцій. Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження виявило підвищений ризик серйозних інфекцій у пацієнтів із РА, які стабільно лікувалися ХМАРП і додатково отримували ГК [54]. Хоча цей ризик був дозозалежним, невеликі, але значні побічні ефекти були очевидними навіть за щоденних доз <5 мг преднізону. Інші обсерваційні дослідження виявили схожі асоціації, причому ризик зазвичай залежав від дозування та тривалості лікування ГК [55].

Побічні ефекти, які особливо турбують пацієнтів

Дослідження виявили кілька побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, які особливо турбують пацієнтів [56]. До цих ефектів належать утомлюваність, серцебиття й естетичні зміни, як-от атрофія шкіри. Для оптимального контролю побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, клініцистам слід додатково розглянути питання адекватного навчання та консультування хворих, приділяючи особливу увагу думці пацієнта.

Обсерваційні дані з дослідження GLORIA

Нещодавні дослідження свідчать, що побоювання стосовно побічних ефектів, пов'язаних із ГК, часто є більшими, ніж тяжкість і поширеність цих ефектів відповідно до опублікованих даних, що перешкоджає оптимальному використанню цих препаратів [57, 58]. Частково це, мабуть, пов'язано з надмірною увагою до результатів обсерваційних досліджень, у яких неминуче відбувається викривлення показників через наявність симптомів, які можуть бути спричинені як захворюванням, так і лікуванням [8]. На противагу обсерваційним дослідженням, рандомізовані контрольовані дослідження загалом надають обнадійливіші дані щодо безпеки [48], але високоякісні дослідження, здатні виявляти побічні явища, донедавна були недоступні.

Ця прогалина в знаннях була головним підґрунтям дослідження GLORIA, яке не лише мало достатню статистичну потужність для виявлення проблем безпеки, але й навмисно включало пацієнтів похилого віку, котрі більш схильні до виникнення побічних ефектів лікування [11]. Отже, дослідження GLORIA, ймовірно, надає найнадійніші з наявних оцінки безпеки низьких доз ГК при РА. Загалом у дослідженні повідомлялося про більшу частку пацієнтів із принаймні одним побічним ефектом на тлі преднізолону (60% проти 49% у групі плацебо), але це було здебільшого зумовлено легкими та помірними інфекціями, тоді як істотних відмінностей в інших сферах, що можуть викликати занепокоєння, не спостерігалося. Враховуючи популяцію високого ризику, ці результати, ймовірно, відображають найгірший сценарій для цієї дози та тривалості застосування ГК. Окрім того, деякі несприятливі ефекти, включаючи втрату кісткової маси, ймовірно, були нейтралізовані покращеним контролем запалення.

Наявні дані про використання ГК при РА свідчать про те, що ці препарати можуть забезпечити сприятливий баланс користі та шкоди, якщо їх застосовувати в мінімальних дозах і протягом часу, необхідного для досягнення контролю захворювання [48].

Балансування користі та ризику: від рекомендацій до клінічної практики

Те, що велику кількість побічних ефектів ГК можна пом'якшити шляхом зменшення дози або тривалості застосування, відображено в останніх рекомендаціях ACR та EULAR щодо лікування РА. Керівні вказівки ACR (2021) умовно рекомендують розпочинати монотерапію класичними синтетичними ХМАРП, а не застосовувати бридж-терапію з коротким курсом ГК [6]. Оновлені рекомендації EULAR (2019) указують на те, що короткостроковий курс ГК слід розглядати щоразу, коли призначаються класичні синтетичні ХМАРП або змінюється препарат цієї групи [7]. У рекомендаціях EULAR (2019) додатково вказано, що зменшувати дозу ГК слід настільки швидко, наскільки це клінічно можливо, а в нещодавно опублікованому оновленні (2022) це формулювання розширено до «зменшувати дозу та скасовувати» [35]. Крім того, останні рекомендації EULAR (2022) передбачають застосування ГК у різних дозах і з різними способами введення. Незважаючи на відмінності, рекомендації США та Європи спрямовані на уникнення тривалого використання ГК.

Поширеність лікування РА за допомогою ГК від початку 2000-х рр. зменшилася, а тенденції останніх десятиліть демонструють чітке зниження середніх застосовуваних доз [59], але тривале використання ГК все ще поширене в рутинному лікуванні РА, а реальні клінічні підходи до терапії є дуже різними. Наприклад, кілька нещодавніх когортних досліджень за участю пацієнтів із РА повідомили про відносно високу частку хронічного використання ГК. У канадській когорті CATCH 30% пацієнтів, які отримували ГК, все ще використовували їх через 2 роки [10], а близько 55% пацієнтів, які отримували ГК у французькій когорті ESPOIR, продовжували їх застосування понад 2 роки [60].

Ці показники різко контрастують із даними клінічних випробувань. У нещодавньому метааналізі вивчалися показники успішності зниження доз ГК у клінічних дослідженнях із застосуванням бридж-терапії [61]. Загалом скасування ГК за протоколом було здебільшого успішним: лише 10% пацієнтів, які розпочали бридж-терапію, продовжували приймати ГК через 2 роки. Проте частота припинення лікування була різною: від ≈40% через 1 рік в обох групах дослідження COBRA-light до 100% через 1 рік у 2-й групі дослідження IMPROVED. Ці відмінності показують, що успішність скасування ГК може принаймні частково залежати від протокольних етапів лікування [61].

Загалом поточні дані клінічних випробувань, додатково підтверджені даними 5-річного спостереження за учасниками досліджень CareRA й IMPROVED [33, 38], свідчать про те, що успішне скасування ГК можливе тоді, коли клініцисти активно до нього заохочують, особливо якщо це скасування входить у протокол лікування.

Інакше кажучи, балансування переваг і ризиків лікування ГК при РА видається цілком реалістичною метою. Загальний підхід для сприяння цьому може бути таким:

- дотримуючись рекомендацій EULAR, одразу при встановленні діагнозу РА розпочніть лікування класичними синтетичними ХМАРП, бажано метотрексатом, і бридж-терапію ГК зі зниженням дози цих препаратів у режимі лікування до цільових показників (treat-to-target). Згідно з останніми даними, щоденної початкової дози на рівні ≤30 мг преднізону може бути достатньо;
- активно заохочуйте своєчасне зменшення дози ГК, прагнучи до їх якомога швидшого скасування. У кожного пацієнта, який досяг низької активності захворювання, варто спробувати зменшити дозу ГК на підставі рішення, прийнятого спільно з пацієнтом. Вказівки щодо конкретних схем поступового зниження дози досі відсутні, хоча нині триває дослідження з цього питання (дослідження STAR, NCT02997605). Поки ми очікуємо на його результати, єдині доступні рекомендації походять із дослідження SEMIRA, в ході котрого зниження дози на 1 мг/добу що 4 тиж у пацієнтів, які одночасно отримували тоцилізумаб, було можливим і безпечним у більшості випадків;
- пам'ятайте, що зниження дози ГК може бути неуспішним для деяких пацієнтів: наприклад, коли лікування ускладнюється поліморбідністю або наявністю протипоказань. У цих випадках варто спиратися на нещодавно отримані дані про ефективність і відносну безпеку тривалого лікування низькими дозами ГК. Відповідно до цих даних перехід на наступну лінію ХМАРП слід зіставити з продовженням терапії ГК у низьких дозах (бажано ≤5 мг/добу преднізону) протягом тривалого часу. Приймаючи рішення, слід також зважати на побічні ефекти біологічних або таргетних синтетичних ХМАРП у кожному конкретному випадку;
- зрештою, якщо зниження дози ГК є неефективним через виражені ранкові симптоми, розгляньте хронотерапію ГК, вечірній прийом препарату або розділення дози для прийому 2 р/день, зважаючи на патофізіологію нічного запалення. У будь-якому разі варто прагнути до найменшої можливої добової дози.

Висновки

ГК залишаються ефективним засобом лікування РА, навіть у часи біологічних і таргетних синтетичних ХМАРП. Їхній швидкий ефект і економічна доцільність роблять ці препарати особливо підхожими засобами для бридж-терапії на ранніх стадіях РА, оскільки ГК допомагають швидко досягти контролю захворювання, використовуючи терапевтичне вікно для покращення довгострокових клінічних і психосоціальних наслідків лікування, в тому числі для суспільства загалом. Останні дані клінічних випробувань підтверджують доцільність зниження дози ГК після фази бридж-терапії аж до скасування, якщо лікар-клініцист підтримує цей протокол і керується ним. Очевидно, що побічні ефекти ГК є поширеними, їх варто враховувати, але сучасна література свідчить про сприятливий баланс користі та шкоди за умови застосування ГК у найнижчій дозі та протягом найкоротшого періоду, потрібного для досягнення контролю запальних захворювань.

Отже, хоча завжди слід заохочувати своєчасне зниження дози ГК після бридж-етапу лікування, продовження прийому ГК у дозах ≤5 мг преднізону можна розглядати як альтернативу ескалації лікування ХМАРП, якщо зниження дози не дає успіху. У цих випадках відомі несприятливі ефекти низьких доз ГК слід зіставити з побічною дією конкретних ХМАРП для кожного пацієнта індивідуально та спільно з пацієнтом прийняти рішення.

Список літератури знаходиться в редакції.

Doumen M., Pazmino S., Bertrand D., Westhovens R., Verschueren P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. Joint Bone Spine. 2023; 90 (3): 105491.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Стаття надрукована за підтримки компанії «Пфайзер».
PP-MED-UKR-0103