

О.П. Борткевич
Ю.В. Білявська

Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СПЕКТР ЗАСТОСУВАННЯ ТА БЕЗПЕКУ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ

Ключові слова: ефективність, безпека, реumaticні хвороби, глюкокортикоїди, метилпреднізолон.

Резюме. Глюкокортикоїди (ГК) — екстраординарні гормони, які впливають на активність кожної клітини організму, здатні моделювати експресію близько 10% генів, є незамінними для життєдіяльності організму, але водночас залучаються у патогенез цілої низки хвороб. Кількість пацієнтів, які отримують ГК у різних дозах, важко оцінити, оскільки їх число є значно більшим порівняно з поміркованими даними, наведеними у підручниках та оглядових статтях. ГК виявляють комплексом терапевтичних впливів, кожен з яких носить дозозалежний характер. У статті, базуючись на даних доказової медицини, описано сучасні підходи до терапії ГК, визначено найефективніші режими призначення та підтверджена відносна безпека застосування ГК у низьких дозах.

Історія застосування глюкокортикоїдів (ГК) у медичній практиці нерозривно пов'язана з розвитком ревматологічної науки. Початком вивчення ГК вважають 20-ті роки ХХ ст., зокрема спостереження Р.С. Ненч, ревматолога клініки Мейо, який звернув увагу на те, що у жінок, які страждають на РА, у період вагітності відмічається зменшення кількості болючих суглобів. Цей факт став поштовхом для висловлення гіпотези, що у період вагітності відбувається стимуляція синтезу адренотропічної речовини (на той час названої «антиревматична субстанція Х»), що, ймовірно, виявляє протизапальну активність. І вже у 30-ті роки ХХ ст. групою американських біохіміків під керівництвом Е.С. Кендалл було виділено декілька речовин адренотропічної природи, серед яких найвища активність відмічена у так званій субстанції Е (відома зараз як гідрокортизон). Вперше декілька внутрішньом'язових ін'єкцій гідрокортизону були зроблені 29-річній пацієнтці, що страждала на тяжкий РА, і це втручання викликало справжнє диво — швидке та значне зменшення ступеня запалення суглобів (Hench P.S. et al., 1949). Саме за відкриття ГК та створення на їх основі препаратів із протизапальною дією у 1950 р. групі дослідників під керівництвом Р.С. Ненч присуджено Нобелівську премію у галузі фізіології та медицини. Впровадження ГК у медичну практику стало революцією у терапії цілої низки запальних захворювань. Ентузіазм, викликаний високою ефективністю ГК, призвів до застосування їх у високих дозах, в результаті чого виявлено спектр токсичності ГК-препаратів, що потягло фундаментальні дослідження цієї терапії. Незважаючи на це, ГК досі відіграють провідну роль у терапії цілої низки ревматичних захворювань (РЗ). Крім того, спектр їх застосування став надзвичайно багатогранним, крім ревматології, включив трансплантологію, алергологію, гематологію, пульмонологію, гастроентерологію, офтальмологію, дерматологію тощо. Кількість

пацієнтів, які отримують ГК у різних дозах, призначених лікарями різних спеціальностей, важко оцінити, і вона є значно більшою порівняно з поміркованими даними, наведеними у підручниках та оглядових статтях (Da Silva J.A.P. et al., 2005).

Фізіологія

ГК — екстраординарні гормони. Вони впливають на активність майже кожної клітини організму, здатні моделювати експресію близько 10% генів, є незамінними для життєдіяльності організму, але водночас залучаються у патогенез цілої низки хвороб та зумовлюють багато небажаних побічних явищ у разі їх застосування як терапії. Функції ендогенних ГК є численними, включаючи підтримку гомеостазу, вплив на метаболізм та стан імунної системи. У фізіологічних або в низьких дозах ГК вільно проникає через клітинну мембрану та зв'язується з цитоплазматичним ГК-рецептором- α (цГКр- α). Після зв'язування виділяються білки теплового шоку і кортизол-цГКр- α комплекс рухається до ядра та через взаємодію з ГК відповідними елементами (ГКЕс) активує *геномні впливи*. Саме через вплив на процеси транскрипції ГК здатні стимулювати синтез одних та пригнічувати синтез інших клітинних білків. Загалом саме пригнічення процесу транскрипції зумовлює розвиток протизапальних впливів ГК, а її активація лежить в основі розвитку більшості побічних явищ (Kirwan J., Power L., 2007).

Вважається, що ГК у вищих дозах взаємодіють із мембранозв'язаними рецепторами або вже безпосередньо з клітинною мембраною, індукуючи розвиток *негеномних ефектів*. Точний механізм розвитку негеномного впливу ГК перебуває на етапі гіпотез та обговорень, але, ймовірно, саме цей вплив лежить у основі розвитку дуже швидких ефектів ГК у високих дозах, зокрема пригнічення арахідонової кислоти (Buttgereit F. et al., 2004). На сьогодні негеномні ефекти ГК прийнято розглядати з двох позицій:

1) *специфічні негеномні ефекти*, зумовлені активацією мембранних ГК-рецепторів (які не залучаються у фізіологічних умовах);

2) *неспецифічні негеномні ефекти*, що виникають за умови, коли ГК у дуже високих дозах зв'язують всі існуючі рецептори та починають розчинятися безпосередньо у клітинній мембрані (та, можливо, у мембранах мітохондрій), ініціюючи при цьому інші внутрішньоклітинні метаболічні зміни. Цей вплив завжди виникає при терапії ГК у високих та надвисоких дозах, зокрема при проведенні пульс-терапії метилпреднізолоном.

Вибір метилпреднізолону як лікарського засобу для проведення пульс-терапії не випадковий. Оскільки саме метилпреднізолон має найбільш збалансовані геномні та негеномні ефекти, здійснює імуномодельючий вплив і рідко викликає мінералокортикоїдні ефекти (затримку рідини та артеріальну гіпертензію (АГ)).

Враховуючи вищевикладене можна стверджувати, що ГК виявляють суміш терапевтичних впливів, кожен з яких носить дозозалежний характер (Buttgereit F. et al., 2002). Саме дозозалежний характер впливу ГК має значення у диференціації ефектів різних режимів дозування і став основою доцільності виділення низьких, середніх та високих доз ГК (Buttgereit F. et al., 2002).

Роль ГК у ревматологічній практиці

Незважаючи на великі досягнення у фармако-терапії РЗ, ГК залишаються найбільш сильними та швидкодіючими протизапальними препаратами з вираженою імуносупресивною дією. Спектр нозологій, при яких застосовують ГК, досить широкий (табл. 1), причому більшість хвороб з цього переліку є інвалідизуючими, а деякі — потенційно смертельними.

Таблиця 1

Перелік РЗ, при яких застосовують терапію ГК

- Ревматоїдний артрит (РА)
- Ювенільний артрит
- Псоріатичний артрит
- Системний червоний вовчак (СЧВ)
- Системна склеродермія
- Дерматоміозит
- Синдром Стілла
- Синдром Шегрена
- Синдром Шарпа
- Системний васкуліт
- Ревматична лихоманка
- Еозинофільний фасцит
- Ревматична поліміалгія (РП)
- Рефрактерний перебіг реактивного артриту, спондилоартриту, мікрокристалічного артриту тощо

Численність препаратів та форм ГК-терапії дають можливість вибору способу проведення терапії або шляхом системного (перорального та парентерального) введення, або локальної терапії (внутрішньосуглобова, інгаляційна, внутрішньоректальна тощо), існує також можливість призначити ГК у формі мазей, крапель тощо.

Принципи призначення ГК:

1. *Короткі курси введення ГК у високих дозах.* ГК у високих дозах застосовують у терапії системних

ускладень (наприклад СЧВ, системного васкуліту) або для лікування періодичних загострень РЗ. Так, внутрішньосуглобові ін'єкції ГК варто розглядати як варіант терапії високими дозами (у зв'язку із розвитком негеномних ефектів) синовіальної оболонки окремих суглобів.

2. *Тривале застосування ГК у підтримувальних дозах.* Водночас використання нетривалих курсів терапії ГК у низьких дозах з метою контролю симптомів хвороби має доведені переваги над терапією нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (Gotzsche P.C., Johansen H.K., 2004), в той же час позитивність їх впливу на віддалені наслідки хвороби широко обговорюється і потребує подальшого вивчення.

Особливості терапії РА

За останні 10 років у клінічних дослідженнях сформульовано та доведено здатність ГК у низьких дозах здійснювати хворобомодифікуючий вплив у пацієнтів з РА. На сьогодні у літературі описано понад 14 рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчали вплив ГК на структурні пошкодження суглобів — прояв рентгенологічного прогресування хвороби. Дані всіх цих досліджень були зведені у Кокранівський метааналіз, проведений J.R. Kirwan та співавторами (2007), в якому висловлена така теза: «*Навіть за умови заниженої оцінки, доведеним є факт і очевидність того, що додаткове застосування ГК до традиційної терапії здатне суттєво сповільнювати ступінь прогресування ерозивних змін у суглобах хворих на РА*». Так, за даними проаналізованих досліджень, середнє зниження рівня прогресування суглобової деструкції становило близько 70%, що в перспективі може зробити ГК одними з найсильніших хворобо-модифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП), особливо за умови використання у комбінації з іншими представниками цієї групи. Крім того, деякі дослідники виявили здатність ГК забезпечувати стійкий та довготривалий вплив на рівень прогресування РА, навіть після припинення ГК-терапії. Вперше цей факт було доведено у дослідженні COBRA (Landewe R.V., 2002), в якому хворі на ранній РА залежно від схеми лікування були поділені на дві групи: пацієнти 1-ї групи як терапію приймали сульфасалазин у дозі 2 г/добу, пацієнти 2-ї — метотрексат у дозі 7,5 мг/добу, сульфасалазин — 2 г/добу та преднізолон — у початковій дозі 60 мг/добу з поступовим зниженням за 6 тиж до 7,5 мг/добу протягом 5 міс. Через 4–5 років спостереження рентгенологічне прогресування за індексом Шарпа у 1-й групі становило 8,6, а в 1-й — 5,6 відповідно. У середньому міжгрупова різниця у рівнях рентгенологічного прогресування становила 3,7 балів/рік. В іншому клінічному дослідженні Utrecht (Jacobs J.W. et al., 2006) у хворих на РА, яких залежно від схеми лікування розподіляли на дві групи: для отримання преднізолону у дозі 10 мг/добу або плацебо протягом 2 років. Встановлено, що через 3 роки спостереження рівні рентгенологічного прогресування були достовірно нижчими у групі, в якій отримували оригінальний ГК порівняно з групою контролю. Такі хворобо-

модифікуючі впливи ГК обґрунтовують можливість значно змінювати перебіг РА, зокрема його віддалений прогноз, шляхом специфічних та незначних втручань ще на ранніх етапах патологічного процесу, зокрема за умови правильного використання, ГК виявляють більш виражені ефекти на перебіг РА, ніж прийнято вважати.

ГК у терапії СЧВ та люпус-нефриту

При ускладненнях РЗ, що загрожують життю пацієнта, з метою контролю симптомів хвороби виникає необхідність у застосуванні ГК у високих і надвисоких дозах (від 0,5 до 1,0 г метилпреднізолону), які вводяться внутрішньовенно. На сьогодні відсутні дослідження, на основі яких можна з точністю рекомендувати оптимальну дозу ГК для терапії загострень СЧВ (Franchin G., Diamond B., 2006), але доведено, що застосування сумарних більш низьких доз (1–1,5 г метилпреднізолону) порівняно з (3,0–5,0 г метилпреднізолону) є так само ефективним, а рівень ускладнень, зокрема інфекційних, на поряток нижчий (Badsha H., 2002). Це підтверджується даними огляду, проведеного Н. Badsha, С. J. Edwards (2003), в якому стверджується, що метилпреднізолон у дозі 500 мг/добу протягом 3 днів є так само ефективним, як і в дозі 1 г/добу, але з меншою кількістю інфекційних ускладнень.

Загальновідомим є те, що ниркові ускладнення СЧВ достовірно пов'язані з вищою смертністю пацієнтів, а використання саме внутрішньовенних інфузій ГК є першою ланкою лікування люпус-нефриту. Проте не у всіх пацієнтів вдається отримати адекватну відповідь на введення лише ГК, саме тому виникає потреба у додатковому застосуванні імуносупресантів, зокрема циклофосфаміду, яке досить часто асоціюється з підвищенням ризику малігнізації та пригніченням функції статевих залоз. Із врахуванням цього були зроблені спроби виявити предиктори, здатні прогнозувати відповідь пацієнта на введення ГК (Каппо А. et al., 2007). У результаті жодних клінічних особливостей перебігу хвороби, що потенційно можна розглядати як прогностичні фактори відповіді на ГК, не виявлено, однак встановлено, що більша тривалість симптоматики без адекватного лікування асоціювалася з гіршим віддаленим прогнозом захворювання. У Кокранівському огляді, присвяченому вивченню цього питання (Flanc R.S. et al., 2004), зроблено висновок, що для терапії люпус-нефриту необхідно призначати комбінацію ГК та циклофосфаміду, доти, поки не будуть отримані результати рандомізованих клінічних досліджень про можливість застосування інших імуносупресантів. Великі сподівання покладаються на мофетилу мікофенолат (препарат із кращим профілем токсичності), здатний у перспективі замінити циклофосфамід.

ГК у терапії подагри

У разі подагри ГК використовують переважно з метою купірування гострих нападів. При цьому методику проведення терапії відрізняються і включають або разове внутрішньом'язове введення, або короткі пероральні курси, або внутрішньосуглобові ін'єкції (за умови моноартикулярного варіанта пере-

бігу подагри). Доказова база ефективності ГК у хворих на подагру ґрунтується переважно на клінічному досвіді та описанні окремих випадків, а от кількості оглядових даних літератури та результатів клінічних досліджень, присвячених цьому питанню, є вкрай недостатньою. У одному відкритому дослідженні оцінки поступового зниження дози преднізолону (початкова доза — 30–50 мг/добу) у 11 із 12 пацієнтів отримано достовірне поліпшення загального стану протягом 48 год, до того ж виявлено лише одне побічне явище — транзиторну гіперглікемію (Groff G.D. et al., 1990). В іншому клінічному дослідженні проводили порівняння ефективності терапії разовим парентеральним введенням адренокортикотропного гормону (АКТГ) порівняно з пероральним застосуванням індометацину. Згідно з отриманими результатами, застосування АКТГ асоціювалося з більш швидким настанням симптоматичного полегшення (Axelrod D., Preston S., 1988). J.A. Alloway та співавтори (1993) описали швидше усунення симптомів гострого нападу подагри при внутрішньом'язовому введенні тріамцинолону порівняно з терапією індометацином, проте зазначена різниця була статистично недостовірною. В іншому клінічному дослідженні проводили порівняння ефективності разового введення АКТГ і тріамцинолону. У обох групах пацієнтів проведено лікування добре переносилося та зумовило отримання однакового клінічного результату — поліпшення перебігу симптомів захворювання (Siegel L.B., 1994).

Таким чином, застосування ГК короткими курсами у пацієнтів із гострими нападами подагри є не лише ефективним, а й відносно безпечним.

ГК у терапії РП та скроневого (гігантськоклітинного) артеріїту

Відомо, що симптоми РП та скроневого артеріїту (СА) доволі часто є перехресними та важко диференціюються. Як терапію при обох захворюваннях застосовують ГК. На сьогодні відсутні результати клінічних досліджень, які б визначили найбільш оптимальний лікувальний режим обох патологічних станів. Незважаючи на деякі відмінності, згідно з існуючими рекомендаціями, початкова доза ГК для лікування пацієнтів із РП становить 15 мг/добу (еквівалент преднізолону), а її поступове зниження відбувається протягом 18–24 міс (Salvarani C. et al., 2002). Вдвічі або навіть втричі вища доза ГК (40–60 мг/добу — еквівалент преднізолону) для терапії супутнього або такого, що існує окремо СА, причому тривалість терапії має бути на 6 міс довшою. Найбільшою помилкою у лікуванні обох зазначених станів є вихідне призначення ГК у більш високих дозах з подальшим дуже швидким їх зниженням (Kremers H.M. et al., 2005, 2007).

Побічні явища терапії ГК

Побічні явища терапії ГК — найчастіший контраргумент її призначення. На сьогодні спектр побічних явищ ГК є добре відомим і включає: серцево-судинні порушення, пригнічення функції осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, м'язову слабкість, гіперглікемію, вплив на шкіру, центральну нервову систему та інфекційні ускладнення тощо.

Однак частота виникнення окремих побічних явищ залежить як від добової, так і від кумулятивної дози (De Vries F. et al., 2007), активності ГК, що застосовуються та тривалості їх впливу. Крім того, розвиток окремих побічних явищ може залежати від особливості патологічних змін основного захворювання — фактор, який недооцінювався при розробці настанов щодо лікування пацієнтів із ГК у минулому.

КІСТКОВО-М'ЯЗОВА СИСТЕМА

Остеопороз (ОП) — загальновідоме побічне явище терапії ГК. Вже встановлено, що ризик розвитку ОП залежить від дози й тривалості терапії ГК, але досі відсутній консенсус щодо визначення «безпечної» у цьому контексті дози. Хоча на основі результатів деяких досліджень висловлюється припущення про те, що доза 7,5 мг/добу або нижча (еквівалент преднізолону) є відносно безпечною, в інших більш тривалих спостереженнях встановлено, що за 20 тиж у хворих, які отримують преднізолон у дозі 7,5 мг/добу, втрата трабекулярної кістки в ділянці хребта становила в середньому 9,5% (van Staa T.P. et al., 2002). Враховуючи таку неоднозначність даних, М.С. Ladder та співавтори (2003) провели систематизований огляд літератури, присвячений питанням втрати кісткової тканини внаслідок застосування ГК у хворих на РЗ (Lodder M.C. et al., 2003). Аналіз включав дані досліджень, в яких взяли участь майже 1200 пацієнтів. В результаті встановлено, що при прийомі ГК у дозі близько 9 мг/добу (еквівалент преднізолону) втрата кісткової тканини у ділянках хребта та стегнової кістки (без супутньої терапії бісфосфонатами) становила 1,5% на рік. При цьому позитивними прогностичними факторами були визначені початкова доза та хронічне застосування ГК, а у хребті — доза та відсутність супутнього прийому вітаміну D у адекватній дозі.

Наступною тезою, яка викликає багато дискусій серед дослідників, є те що, хронічне застосування ГК подвоює існуючий ризик розвитку ОП у хворих на РА. Насправді, вже досить давно доведеним вважається те, що хвороба сама по собі (у цьому разі — РА) пов'язана з підвищенням ризику розвитку ОП і падінь, а хронічне застосування ГК як терапії підвищує цей ризик щонайменше у 2 рази (Bijlsma J.W.J., 1998). Так, у одному багатоцентровому перехресному дослідженні проводили порівняння між двома групами пацієнтів: хворими на РА, які приймали щоденно таблетовані ГК (n=205), та пацієнтами з РА, які не отримували ГК (n=205). Деформації хребців виявлено у 25% хворих, які отримували ГК, та у 13% пацієнтів контрольної групи. При цьому частота виникнення зазначених деформацій носила дозозалежний характер (de Nijs R.N. et al., 2001).

У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великобританії, продемонстровано, що рівень виникнення клінічної симптоматики переломів хребта зростає на 55% у разі застосування дози преднізолону <2,5 мг/добу та на 400% відповідно, якщо доза >7,5 мг/добу (van Staa T.P. et al., 2000).

Запальна активність захворювання є незалежним фактором ризику виникнення ОП, зокрема

при РА. Активність хвороби призводить до зниження фізичної активності та спричинює зростання рівнів прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , який стимулює диференціацію остеокластів як безпосередньо, так і опосередковано через RANKL (фактор диференціації остеокластів), спричинюючи таким чином втрату кісткової тканини. Можливо, із врахуванням цього ГК при РА шляхом зниження активності захворювання призводять до меншої втрати кісткової тканини, порівняно з тією, яка виникає у разі відсутності запального процесу. Таким чином, той факт, що неконтрольований запальний процес сам по собі є фактором ризику розвитку ОП, може обґрунтувати доцільність застосування терапії ГК у низьких дозах як захисного засобу проти підвищеної втрати кісткової тканини у хворих із високою активністю патологічного процесу (Da Silva J.A.P. et al., 2005).

Загалом ОП є найчастішим побічним явищем тривалого застосування ГК, але, на щастя, є станом, якому можна запобігти. Стратегії профілактики та лікування ГК-індукованого ОП є добре відомими, оскільки їм присвячена ціла низка оглядів (Dequeker J. et al., 2002; Year S.S., Hosking D.J., 2002) та настанов (Eastell R. et al., 1998; <http://www.rcplondon.ac.uk/>).

Остеонекроз (асептичний некроз кістки) протягом тривалого часу розглядався як найчастіше побічне явище при застосуванні ГК у високих дозах. Так, в одному з досліджень остеонекроз голівки стегнової кістки асоціювався у 35% випадків саме з терапією ГК (Ninomiya S., 1986). Однак, насправді, часто доволі важко диференціювати, чи дійсно терапія або все-таки безпосередньо захворювання само по собі є причиною виникнення остеонекрозу, оскільки деякі хвороби, наприклад СЧВ, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку асептичного некрозу, особливо у хворих молодого віку з ураженням декількох систем або органів (Gebhard K.L., Maibach H.I., 2001). Водночас за даними Zonana-Nacach A. et al. (2000) предиктором виникнення остеонекрозу у хворих на СЧВ може бути більш висока середньодобова, аніж кумулятивна доза ГК. Зауважимо, що у дослідженнях щодо вивчення ефективності та безпеки ГК у низьких дозах у хворих на РА (включаючи дослідження COBRA) не описано жодного випадку остеонекрозу. Отже, ймовірно, виникнення ГК-зумовленого остеонекрозу носить дозозалежний характер, але водночас не слід забувати про те, що ГК у високих дозах застосовують у разі високої активності хвороби, а останнє також підвищує ризик остеонекрозу.

У питаннях щодо виникнення асептичного некрозу багато ключових моментів залишаються нез'ясованими, це стосується переважно асоціації між його виникненням та дозою, шляхом введення і тривалістю терапії ГК, а також визначенням сукупності факторів, здатних моделювати цей ризик. Складність ситуації зумовлена ще й неможливістю проведення первинної профілактики цього стану (Klippel J.H., 2001). Водночас загальноновизнаним є факт, що для хворих, які отримують ГК у низьких дозах, виникнення остеонекрозу нетипове.

Міопатія. Дослідження щодо вивчення ГК-індукованої міопатії на сьогодні в літературі відсутні. На думку J.A.P. Da Silva та співавторів (2005), ймовірність її розвитку у разі застосування ГК у низьких дозах (до 7,5 мг/добу — еквівалент преднізолону) надзвичайно низька. Автори стверджують, що ГК-індуковану міопатію частіше підозрюють, аніж підтверджують. Причина цього полягає в тому, що клінічну міопатію внаслідок прийому ГК дуже важко диференціювати від симптоматики основного захворювання, особливо у разі міозиту чи запального артриту. Електроміографія не виявляє будь-якої спонтанної електричної активності, рівні альдолази та креатинінкінази у сироватці крові перебувають у межах норми, єдиною зміною, яку можна виявити, є зростання рівнів креатинінурії. Саме це є основою для підозри ГК-індукованої міопатії (Saag K.G. et al., 1994). Діагноз можна підтвердити виконанням біопсії м'язів, з виявленням атрофії фібрил другого типу за умови відсутності запальних змін.

ЕНДОКРИННІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОБІЧНІ ЯВИЩА

Порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет (ЦД). Одним із ефектів ГК є підвищення рівня глюкози в сироватці крові та зміни в інсулінопродукції та інсулінорезистентності (Tayek J.A., Katz J., 1997). ГК-індукована гіперглікемія є дозозалежною, при цьому застосування ГК навіть у низьких дозах зумовлює зазначений вплив. Даними одного контрольованого дослідження навіть підтверджено підвищений ризик потреби у призначенні гіпоглікемічних засобів хворим, які отримують ГК у дозі 0,25–2,5 мг/добу (еквівалент преднізолону) (Gurwitz J.H. et al., 1994). За даними D.M. Black, A.T. Filak (1989), гіперглікемія описана навіть у разі внутрішньосуглобового застосування ГК. Підвищений ризик розвитку гіперглікемії при проведенні терапії ГК мають пацієнти з наявністю обтяженого родинного анамнезу за ЦД, хворі старшого віку, при наявності ожиріння, а також у разі перенесеного діабету вагітних. Крім середньодобової дози ГК, важливим є тип ГК, що призначається. Так, слід пам'ятати, що дексаметазон у 30 разів, а преднізолон — у 4 рази мають більший потенціал до порушення обміну глюкози порівняно з гідрокортизоном.

Перерозподіл жирової тканини та маса тіла.

Одним із найбільш очевидних побічних явищ тривалого прийому ГК у високих дозах є перерозподіл жирової тканини за центральним типом із помірним її накопиченням у ділянках кінцівок. Такий вплив може викликати навіть призначення ГК у низьких дозах. Серед потенційних механізмів розвитку зазначеного стану варто виділити гіперінсулінемію, зміни у експресії та активності гормонів та цитокінів, що продукуються адипоцитами, зокрема лептину, ФНП-α; надмірне харчування (ГК підвищують апетит) та м'язову атрофію (Tomlinson J.W. et al., 2001; Reilly J.J. et al., 2001; Stewart P.M., Tomlinson J.W., 2002). За даними чотирьох проспективних досліджень у хворих на РА, які отримують ГК у низьких дозах, підтверджено, що зазначена терапія асоціюєть-

ся зі зростанням середньої маси тіла близько 4–8% за 2 роки, причому таке зростання маси тіла достовірно відрізнялося від аналогічної у хворих групи плацебо (van Everdingen A.A. et al., 2002; Wassenberg S. et al., 2005). Схожі спостереження продемонстровано також у дослідженні COBRA, проте різниця нівелиувалася при припиненні терапії ГК.

Пригнічення секреції статевих гормонів. ГК у високих дозах знижують секрецію гонадотропного гормону (ГТГ), базальну та ГТГ-індуковану секрецію лютеїнезуючого гормону, знижують ступінь відповіді гонадних клітин на впливи лютеїнезуючого гормону, викликаючи таким чином зниження рівня естрогенів та тестостерону (Nordin B.E. et al., 1981). Такі пригнічувальні впливи мають патогенетичне значення у розвитку ГК-індукованого ОП. Незважаючи на ці дані, прийнято вважати, що при РЗ терапія ГК не викликає клінічної симптоматики ураження фертильності (Janssen N.M., Genta M.S., 2000), а зниження лібідо не є типовим побічним явищем у хворих, які приймають препарати у низьких дозах.

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА

Дисліпідемія, атеросклероз та серцево-судинні захворювання. Застосування ГК є визначним фактором ризику дисліпідемії та атеросклерозу (Becker D.M. et al., 1988). Результати деяких досліджень продемонстрували, що терапія ГК має дозозалежний взаємозв'язок із гіперхолестеринемією: достовірні зміни виявляються лише у разі прийому препаратів у дозі >10 мг/добу (еквівалент преднізолону) (Leong K.H. et al., 1994). Окрім індукції дисліпідемії, інша роль ГК у розвитку атеросклерозу є спірною. Так, з одного боку, тривале застосування ГК хворими на СЧВ достовірно асоціюється з ураженням коронарних артерій (Leong K.H. et al., 1994; Manzi S. et al., 1999), так само, як і ранній початок терапії ГК при РА, аналогічно підвищує ризик розвитку хвороб коронарних артерій. З іншого боку, на моделях атеросклерозу у тварин (Asai K. et al., 1993), незважаючи на те що застосування дексаметазону викликало розвиток гіперліпідемії, одночасно воно приводило до зниження частоти формування аортальних атеросклеротичних бляшок, внаслідок пригнічення їх інфільтрації клітинами запалення та пінистими клітинами. Встановлення асоціативного зв'язку між підвищеним рівнем С-реактивного протеїну та прискореним розвитком захворювань коронарних артерій дало можливість зробити теоретичне припущення, що застосування ГК позитивно впливає на можливість розвитку атеросклерозу у пацієнтів із запальними захворюваннями (Munford R.S. et al., 2001). Більше того, у когортних дослідженнях за участю пацієнтів із РА встановлено, що активність хвороби несприятливо впливає на ліпідний профіль крові, а терапевтичні заходи (включаючи терапію ГК) здатні модифікувати такі впливи (Boers M. et al., 2003). У 2004 р. опубліковано дані дослідження, в якому порівнювали показники 68 781 особи, яка приймала ГК (серед них — 11 15 хворих на РЗ) та 82 202 осіб, які не приймали ГК (Wei L. et al., 2004). Захворюваність на серцево-

судинні хвороби, включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність та церебро-васкулярні хвороби, не зростає серед пацієнтів, які тривало приймають ГК в дозі $\leq 7,5$ мг/добу (еквівалент преднізолону). Водночас показники захворюваності зростають у пацієнтів, які отримували ГК в дозі $\geq 7,5$ мг/добу (еквівалент преднізолону): відносний ризик з урахуванням усіх факторів ризику становив 2,6 (95% ДІ 2,2–3,0).

Водно-електролітний баланс, набряки, функція нирок. У супрафізіологічних концентраціях ендогенні ГК призводять до гіпернатріємії, гіпокаліємії, затримки води та натрію. Ці ефекти спричинюють розвиток набряків, а також залучаються у механізми формування гіпертензії та серцевої недостатності при хворобі Іценка — Кушинга. Синтетичні ГК (преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон) виявляють незначні мінералокортикоїдні впливи та їх призначення асоціюється з підвищенням рівня клубочкової фільтрації, зростанням виділення калію та натрію з сечею без зміни їх концентрації плазми крові (Kurokawa K. et al., 1992).

АГ — добре відоме побічне явище, що виникає майже у 20% пацієнтів, які приймають екзогенні ГК, проте точний механізм розвитку АГ вивчений не остаточно (Sholter D.E., Armstrong P.W., 2000). У ретроспективному дослідженні за участю 195 хворих на РА чи бронхіальну астму, яким як терапію призначали ГК в дозі < 20 мг/добу (еквівалент преднізолону) протягом > 1 року, не продемонстровано будь-якої кореляції між дозою чи тривалістю терапії та ступенем зростання артеріального тиску (Jackson S.H. et al., 1981). Водночас результати інших досліджень, зокрема клінічного дослідження COBRA, свідчать, що середні показники артеріального тиску були дещо вищими у групі хворих, які отримували преднізолон переважно у середніх дозах порівняно з групою плацебо. Однак слід пам'ятати, що пацієнти із тяжкою АГ не включались у зазначене дослідження.

Ці результати свідчать на користь того, що ГК-індукована АГ є дозозалежним побічним явищем, менш характерним у разі прийому ГК у низьких та середніх дозах, у розвитку якої мають значення і інші фактори, зокрема вихідні показники артеріального тиску, рівень щоденного вживання хлориду натрію, супутні захворювання та застосування інших лікарських засобів.

Інші серцево-судинні ускладнення. Захворюваність на аритмію та раптова смерть стосуються переважно пацієнтів, які отримують ГК у високих та надвисоких дозах (Smith R.S., Warren D.J., 1983), прийом ГК у низьких дозах із зазначеними небажаними явищами не асоціюється.

ДЕРМАТОЛОГІЧНІ ПОБІЧНІ ЯВИЩА

Клінічно шкірні побічні явища прийому ГК включають ятрогенний синдром Кушинга, катаболічні впливи (атрофія шкіри, пурпура, стрії, легка кровоточивість, порушення вторинного заживлення ран), стероїдні акне та впливи на структуру волосся (Wolverton S.E., 2002). Так, кушингоїдний фе-

нотип розвивається у близько 5% пацієнтів, які отримують ≥ 5 мг/добу (еквівалент преднізолону) протягом ≥ 1 року (Mancoski C. et al., 2001). Захворюваність на ятрогенний синдром Кушинга є дозозалежною і загалом розвивається протягом щонайменше 1 міс від початку прийому ГК (Wolverton S.E., 2002). Катаболічні шкірні ефекти можуть розвиватися як у разі місцевого, так і системного застосування ГК. Атрофія шкіри розвивається внаслідок впливу ГК на кератоцити та фібробласти. Зниження цілісності судинної стінки є причиною формування пурпури та легкої кровоточивості у хворих, які отримують ГК.

Більшість шкірних побічних явищ ГК не розглядаються лікарями як серйозні й становлять лише естетичну та косметологічну проблему для пацієнтів. Існуючі доступні дані літератури щодо частоти розвитку цих ефектів свідчать про низьку ймовірність їх виникнення у разі терапії ГК у низьких дозах.

ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ПОБІЧНІ ЯВИЩА

Катаракта. Тривалий системний прийом ГК асоціюється з можливістю формування задньої субкапсулярної катаракти, що характеризується повним порушенням дозрівання фібрил кришталика, при цьому останні в результаті акумулюються на передній поверхні його задньої капсули. Розвиток кортикальної катаракти є також характерною рисою прийому ГК (Klein R. et al., 2001). Слід пам'ятати, що розвиток ГК-індукованої катаракти є незворотним процесом, а зниження дози ГК або припинення терапії може не приводити до сповільнення прогресування зазначених змін. За даними клінічних досліджень захворюваність на катаракту у пацієнтів із РА, які приймають ГК (у дозі 5–15 мг/добу — еквівалент преднізолону), становить 15%, що є достовірно вищою порівняно з контрольною групою хворих на РА, які ГК не отримують.

Глаукома. Системне застосування ГК призводить до підвищення ризику виникнення глаукоми, в подальшому спричинюючи випадіння полей зору та навіть сліпоту. У загальній популяції 18–36% пацієнтів, які отримують ГК, мають підвищений внутрішньоочний тиск (Tripathi R.C. et al., 1999). Водночас частота виникнення і ступінь підвищення внутрішньоочного тиску значно відрізняються між пацієнтами. Вища захворюваність на це побічне явище внаслідок прийому ГК спостерігається у хворих, у родинах яких простежується генетична схильність. Значно більш чутливими є особи, які вже мають типові для глаукоми зміни, а також хворі на ЦД та міопатію. Зазвичай підвищення внутрішньоочного тиску є зворотним процесом після припинення терапії ГК, хоча регрес симптоматики може займати до декількох тижнів. Оскільки перебіг глаукоми є асимптоматичним та може призводити до тяжкої втрати зору, пацієнту, який отримує ГК у високих дозах тривалий час, рекомендується проводити регулярні вимірювання внутрішньоочного тиску. Пацієнтам, які отримують ГК у низьких дозах та не мають додаткових факторів ризику розвитку глаукоми, проведення таких регулярних вимірів недоцільне.

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ ПОБІЧНІ ЯВИЩА

Пептичні виразки. Асоціативний зв'язок між прийомом ГК та ризиком розвитку пептичних виразок залишається об'єктом дискусій серед дослідників, можливо, внаслідок доволі суперечливої доказової бази цього явища (Conn H.O., Poynard T., 1994). Слід враховувати, що вплив основного захворювання на ризик розвитку пептичних виразок ізольовати важко. Згідно з даними J.M. Piper та співавторів (1991) ризик розвитку пептичних виразок серед хворих, які отримують ГК, становить у середньому 2,0 (95% ДІ 1,3–3,0). Проте підвищення ризику виразкування майже повністю асоціювалося із супутнім застосуванням НПЗП. Так, у хворих, які отримували одночасно терапію ГК та НПЗП, ризик розвитку пептичних виразок становив 4,4 (95% ДІ 2,0–9,7), а у тих, які отримували лише ГК, достовірного підвищення ризику виразкування слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) не відзначалося — 1,1 (95% ДІ 0,5–2,1) відповідно. За даними іншого дослідження ризик розвитку виразкування верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, які отримують ГК, становив у середньому 1,8 (95% ДІ 1,3–2,4) порівняно з особами, які ГК не приймають (García Rodríguez L.A., Hernandez-Díaz S., 2001). За даними того самого дослідження ризик розвитку пептичних виразок мав тенденцію до підвищення при прийомі ГК у високих дозах, а також був у 12 разів вищий у разі супутнього застосування НПЗП. Отже, на основі наведених даних слід відзначити, що хворим, яким призначається терапія ГК без супутнього прийому НПЗП, за умови відсутності інших факторів ризику розвитку пептичних виразок ШКТ, потреби у призначенні гастропротекторних засобів немає (DA Silva J.A.P. et al., 2006).

Панкреатит. Незважаючи на те що прийом ГК майже завжди входить до переліку факторів ризику розвитку панкреатиту, доказова база на користь підтвердження такої асоціації є надзвичайно слабкою, оскільки у більшості випадків важко диференціювати його виникнення від впливу основного захворювання, особливо у пацієнтів із СЧВ та васкулітами. Дані експериментальних досліджень та аутопсій підтверджують підвищення захворюваності на панкреатит у разі прийому ГК. Водночас згідно з результатами контрольованих досліджень підвищення захворюваності на панкреатит серед пацієнтів із СЧВ, які отримують ГК, не підтверджувалося.

ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ

Прийом ГК викликає підвищення схильності пацієнтів до різноманітних вірусних, бактеріальних, грибкових та паразитарних інфекцій. Хоча механізми, що лежать в основі зазначеного явища, є різноманітними, вони досі залишаються не повністю зрозумілими (Singh A.E., Tyrrell D.L., 2002). Більшість з них, зокрема зниження функціональної активності моноцитів, швидко зникають у разі припинення терапії ГК, дані деяких клінічних досліджень підтверджують можливість мінімізації зазначеної схиль-

ності при застосуванні короткодійних ГК. Ризик розвитку інфекційних ускладнень зростає з дозою і тривалістю терапії, проте є нижчим у разі призначення нижчих доз навіть за умов високої кумулятивної дози у подальшому (Stracher A.R., Soave R., 2002). У метааналізі 71 клінічного дослідження, в які було включено понад 2000 осіб із різними захворюваннями, які отримували ГК у різних дозах, середній ризик розвитку інфекційних ускладнень становив 2,0. У 5 із 71 досліджень брали участь виключно хворі на РЗ. У результаті в жодному з них не було продемонстровано достовірного підвищення ризику виникнення інфекційних ускладнень. У 2 із 5 досліджень, проведених у хворих на РА, частота виникнення серйозних інфекційних ускладнень була або незначно підвищеною, або аналогічною у групі плацебо (Saag K.G. et al., 1994; van Everdingen A.A. et al., 2002).

Хворі на СЧВ мають підвищений ризик розвитку опортуністичних інфекцій, який зростає на фоні супутнього прийому ГК.

Зважаючи на вищевикладені факти, у клінічній практиці хворих, які отримують ГК, необхідно періодично проводити ретельний огляд на наявність інфекційних ускладнень, беручи до уваги той факт, що прийом ГК призводить до маскування та зміни класичної клінічної картини перебігу інфекційної хвороби і в результаті — до несвоєчасно встановлення діагнозу.

ПОРУШЕННЯ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ

Стероїдний психоз характеризується виникненням галюцинацій або маній. Дані щодо захворюваності на стероїдний психоз свідчать про велику варіабельність (0–60%), зумовлену різницею у досліджуваних групах, виборі методологічних підходів до оцінювання цього явища. Згідно з даними окремих досліджень погодженою частотою розвитку зазначеного побічного явища визначено 5–6% (Lewis D.A., Smith R.E., 1983). Проте у більшості випадків частота розвитку зумовлена застосуванням ГК у високих дозах та захворюваністю на СЧВ (роль останнього важко виключити). Так, за даними M.F. Gourley та співавторів (1996), ризик розвитку стероїдного психозу у 718 хворих, які отримували преднізолон, становив 1,3% у разі застосування дози до 40 мг/добу, 4–5% — 41–80 мг/добу та >18% — при застосуванні вищого дозування. У дослідженнях, в яких аналізували застосування препарату у дозі <20 мг/добу не описано жодного випадку психозу серед обстеженого контингенту хворих.

Незначні порушення настрою. Терапія ГК асоціюється з несуттєвими порушеннями настрою, такими як депресія чи підвищення настрою (ейфорія), дратівливість або емоційна лабільність, тривожні стани та безсоння, порушення пам'яті та когнітивні порушення. Доказова база щодо частоти їх розвитку є незначною, але вважається, що дози <20–25 мг/добу (еквівалент преднізолону) достовірно не асоціюються з розвитком описаних побічних явищ. Проте індивідуальна схильність до за-

значених станів має вирішальне значення і описана у декількох клінічних випадках при застосуванні ГК у низьких дозах або навіть місцево.

Враховуючи широкий спектр побічних явищ, частота і ризик виникнення окремих з них при застосуванні різних препаратів групи ГК наведені у *табл. 2*.

За даними спостережень з усього переліку препаратів метилпреднізолон спричиняє найменшу кількість побічних ефектів (сумарно не більше 8), водночас у разі застосування преднізолону існує ризик розвитку близько 19 побічних ефектів, триамцинолону — 15, бетаметазону — 18 і дексаметазону — 29 відповідно.

Вплив супутньої терапії на метаболізм та клінічну ефективність ГК

До препаратів, що *знижують* концентрацію ГК у сироватці крові, а відповідно і їх клінічну ефективність, належать гідроксид алюмінію/магнію у високих дозах (знижує біодоступність преднізолону на 30–40%) та більшість антиконвульсантів (фенобарбітал, фенітоїн), які посилюють метаболізм ГК. Рифампіцин також посилює метаболізм синтетичних ГК.

До препаратів, які *підвищують* системні концентрації ГК, належать пероральні контрацептиви, антибіотики (еритроміцин, тролеандоміцин). Протигрибкові засоби, переважно кетоконазол, знижують рівень метаболізуючих ГК ферментів. Дані окремих досліджень продемонстрували здатність деяких НПЗП, зокрема індометацину та напроксену, підвищувати рівень ГК у сироватці крові.

Відповідно, ГК самі по собі можуть впливати на концентрацію у сироватці крові, ефективність, токсичність інших лікарських препаратів, наприклад варфарину та саліцилатів.

Нові розробки у терапії ГК

ГК є цінними та життєво важливими препаратами у лікування пацієнтів із РЗ. Причому побічні явища, що розвиваються внаслідок прийому ГК у високих дозах, поєднуються з важливими перевагами терапії ГК у низьких дозах. Цей факт стимулював пошук нових ГК або їх аналогів, які б давали розширені терапевтичні переваги, але одночасно кращий профіль токсичності.

Нові НПЗП. Не-ГК-сполуки із ГК-подібним ефектом, такі як ZK216348 (Schacke H. et al., 2004) та Abbott-Ligand 438 (Coghlan M.J. et al.,

2003), SEGRAs (Barker M. et al., 2006), здатні селективно активувати ГК-рецептори, пригнічуючи запалення, але не змінюючи інші ланки внутрішньоклітинного метаболізму, демонструють обнадійливі результати у клінічних дослідженнях та експериментальних моделях.

Комбіновані препарати. Одним із напрямків клінічних досліджень є комбінація ГК з іншими препаратами, яка б дозволила ефективно розширити терапевтичні ефекти ГК, зокрема у активованих запальних клітинах. Так, в одному з препаратів було скомбіновано преднізолон та дипіридамомол (Kvein T.K. et al., 2006). Зазвичай використовуваний як антитромботичний препарат у зазначеній комбінації дипіридамомол підвищує здатність ГК пригнічувати NFκB, а також нуклеарний фактор активації T-лімфоцитів, не впливаючи на прямі взаємодії з ДНК, що поліпшує профіль токсичності. Оскільки зазначені шляхи впливу діють лише у активованих запальних клітинах і не мають впливу на інші тканини, це має підвищити протизапальні властивості препарату без одночасного підвищення потенціалу до розвитку побічних явищ. Зокрема, на клітинному рівні доведено майже 30-разове підвищення протизапального потенціалу ГК у зазначеній комбінації. Результати деяких клінічних досліджень цього «селективного стероїдного посилювача» свідчили, що таке збільшення переваг, безумовно, є, але певний ступінь та перевага у співвідношенні користь/ризик потребує подальших досліджень. У подібному напрямку застосовують пароксетин.

Цільова терапія передбачає вплив на місце запалення, що знижує системний вплив ГК (а отже, і ризик розвитку побічних явищ). Одним із шляхів досягнення цього є ліпосомальна форма інкапсуляції ГК (Schiffelers R.M. et al., 2006). Однією з розробок є поверхнева форма ГК, що знайшла своє використання у дерматологічній практиці. Модифікація ліпосомального шару продемонструвала ефективність шляхом взаємодії з судинною стінкою у місцях запалення, у цільовому впливі на місце запалення на експериментальних моделях артриту у щурів.

Терапія в певні проміжки часу. В останніх клінічних дослідженнях отримано більш детальну інформацію відносно циркадних змін рівнів

Таблиця 2

Порівняльна характеристика основних системних ГК

Препарат	Еквівалентні дози, мг	Протизапальна активність	Мінерало-кортикоїдна активність	Пригнічення гіпофізу	АГ	Затримка Na ⁺	Гіпертрихоз, акне	Добова доза (мг), що викликає синдром Кушинга	Побічні дії на ШКТ	Порушення психіки	Біологічний період напіврозпаду, год	Період напіврозпаду в плазмі крові, хв
Гідрокортизон	20,0	1,0	0,8	1	4+	2+	4+	30	4+	4+	8–12	90
Кортизон	20,0	1,0	0,8	1	4+	2+	4+	30	4+	4+	8–12	90
Преднізон	5,0	3,5	0,8	4	2+	1+	2+	10	2+	3+	12–36	60
Преднізолон	5,0	4,0	0,8	4	2+	1+	2+	10	2+	3+	12–36	200
Метилпреднізолон	4,0	5,0	0,5	5	1+	0	0	8	1+	1+	12–36	180
Триамцинолон	4,0	5,0	0,5	5	1+	0	1+	8	1+	3+	24–48	300
Дексаметазон	0,75	30,0	0	40–50	3+	0	3+	2	4+	3+	36–54	100–300

гормонів (переважно ГК) та цитокінів у сироватці крові у хворих на РА. Добова періодичність симптомів РА може бути пояснена саме циркадною ритмічність, що спостерігаються у діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, а також рівнях запальних цитокінів, переважно інтерлейкіну-6. Це обґрунтувало доцільність призначення ГК у певні періоди доби, коли відбуваються найбільші зміни у рівні інтерлейкіну-6 у сироватці крові (переважно вночі).

ГК залишаються важливим методом лікування при більшості ревматологічних станів, а нові аспекти розуміння хворобо-специфічних та препарат-специфічних впливів стає основою для більш повного використання їх терапевтичного потенціалу.

ЛІТЕРАТУРА

- Alloway J.A., Moriarty M.J., Hoogland Y.T., Nashel D.J.** (1993) Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J. Rheumatol.*, 20(1): 111–113.
- Anonymous** (2004) Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis by the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/glucocorticoid> (accessed 21 November 2004).
- Asai K., Funaki C., Hayashi T., Yamada K., Naito M., Kuzuya M. et al.** (1993) Dexamethasone-induced suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Possible mechanisms. *Arterioscler Thromb.*, 13: 892–899.
- Axelrod D., Preston S.** (1988) Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum.*, 31(6): 803–805.
- Badsha H., Kong K.O., Lian T.Y., Chan S.P., Edwards C.J., Chng H.H.** (2002) Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*, 11(8): 508–513.
- Badsha H., Edwards C.J.** (2003) Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 32(6): 370–377.
- Barker M., Clackers M., Copley R. et al.** (2006) Dissociated nonsteroidal glucocorticoid receptor modulators; discovery of the agonist trigger in a tetrahydronaphthalene-benzoxazine series. *J. Med. Chem.* 49(14): 4216–4231.
- Becker D.M., Chamberlain B., Swank R., Hegewald M.G., Girardet R., Vaughn K.L. et al.** (1988) Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am. J. Med.*, 85: 632–638.
- Bijlsma J.W.J.** (1998) Long-term glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis: risk or benefit? *Rheumatology in Europe*, 27: 67–71.
- Black D.M., Filak A.T.** (1989) Hyperglycemia with non-insulin-dependent diabetes following intraarticular steroid injection. *J. Fam. Pract.*, 28: 462–463.
- Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J., Lard L.R., Verhoeven A.C., Voskuyl A.E. et al.** (2003) Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 842–845.
- Buttgereit F., Straub R.H., Wehling M., Burmester G.R.** (2004) Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.*, 50(11): 3408–3417.
- Buttgereit F., Da Silva J.A., Boers M. et al.** (2002) Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(8): 718–722.
- Coghlan M.J., Jacobson P.B., Lane B. et al.** (2003) A novel antiinflammatory maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. *Mol. Endocrinol.*, 17(5): 860–869.
- Conn H.O., Poynard T.** (1994) Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J. Intern. Med.*, 236: 619–632.
- Da Silva J.A.P., Jacobs J.W.G., Kirwan J.R. et al.** (2006) Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 285–293.
- de Nijs R.N., Jacobs J.W., Bijlsma J.W., Lems W.F., Laan R.F., Houben H.H. et al.** (2001) Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 40: 1375–1383.
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., Lammers J.W., Cooper C., Van Staa T.P.** (2007) Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.*, 56(1): 208–214.
- Dequeker J., Westhovens R., Luyten F.P.** (2002) Rheumatic disorders and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res.*, 30: 107–120.
- Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M. et al.** (1998) A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J. Intern. Med.*, 244: 271–292.
- Flanc R.S., Roberts M.A., Strippoli G.F., Chadban S.J., Kerr P.G., Atkins R.C.** (2004) Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (1): CD002922.
- Franchin G., Diamond B.** (2006) Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev.*, 5(2): 111–113.
- Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S.** (2001) The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.*, 3: 98–101.
- Gebhard K.L., Maibach H.I.** (2001) Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2: 377–388.
- Gotsche P.C., Johansen H.K.** (2004) Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (3): CD000189.
- Gourley M.F., Austin H.A. 3rd, Scott D., Yarboro C.H., Vaughan E.M., Muir J. et al.** (1996) Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 125: 549–557.
- Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A.** (1990) Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.*, 19(6): 329–336.
- Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H., Avorn J.** (1994) Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.*, 154: 97–101.
- Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F.** (1949) The effect of a hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy-11 dehydrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, 24: 181–197.
- Jackson S.H., Beevers D.G., Myers K.** (1981) Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clin. Sci (Lond)*, 61(7): 381–383s.
- Jacobs J.W., van Everdingen A.A., Verstappen S.M., Bijlsma J.W.** (2006) Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum.*, 54(5): 1422–1428.
- Janssen N.M., Genta M.S.** (2000) The effects of immunosuppressive and antiinflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch. Intern. Med.*, 160: 610–619.
- Kanno A., Hotta O., Yusa N., Taguma Y.** (2007) Predictive factors of clinical outcome in patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated early by intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Ren. Fail.*, 29(1): 41–47.
- Kirwan J., Power L.** (2007) Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 19(3): 233–237.

- Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M., Shea B.J.** (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Review*, (1): CD006356.
- Klein R., Klein B.E., Lee K.E., Cruickshanks K.J., Chappell R.J.** (2001) Changes in visual acuity in a population over a 10-year period: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 108: 1757–1766.
- Klippel J.H.** (2001) Osteonecrosis. *Primer on the rheumatic diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, USA, p. 503–506.
- Kremers H.M., Reinalda M.S., Crowson C.S., Davis J.M. 3rd, Hunder G.G., Gabriel S.E.** (2007) Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res.*, 57(2): 279–286.
- Kremers H.M., Reinalda M.S., Crowson C.S., Zinsmeister A.R., Hunder G.G., Gabriel S.E.** (2005) Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.*, 32(1): 65–73.
- Kvein T.K., Slatkowsky-Christensen B. et al.** (2006) Efficacy and safety of a novel syncretic drug candidate – CRx-102 – in hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(Suppl. 2): ii236(0396).
- Kurokawa K., Fukagawa M., Hayashi M., Saruta T.** (1992) Renal receptors and cellular mechanisms of hormone action in the kidney. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. Raven Press, New York, p. 1339–1372.
- Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al.** (2002) COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.*, 46(2): 347–356.
- Leong K.H., Koh E.T., Feng P.H., Boey M.L.** (1994) Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 21: 1264–1267.
- Lewis D.A., Smith R.E.** (1983) Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J. Affect. Disord.*, 5: 319–332.
- Lodder M.C., Lems W.F., Kostense P.J., Verhoeven A.C., Dijkman B.A., Boers M.** (2003) Bone loss due to glucocorticoids: update of a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(suppl. 1): 94.
- Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S.G., Rairie J.E., Tracy R.P. et al.** (1999) Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 42: 51–60.
- Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi R. et al.** (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 3562–3567.
- Munford R.S.** (2001) Statins and the acute-phase response. *N. Engl. J. Med.*, 344: 2016–2018.
- Ninomija S.** (1984) An epidemiologic survey of idiopathic avascular necrosis of the femoral head in Japan. *Annual Report of Japanese Investigation Committee for Intractable Disease*. University Publisher, Osaka.
- Nordin B.E., Crilly R.G., Marshall D.H., Barkworth S.A.** (1981) Oestrogens, the menopause and the adenopause. *J. Endocrinol.*, 89(supl): 131–143P.
- Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R.** (1991) Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.*, 114: 735–740.
- Reilly J.J., Brougham M., Montgomery C., Richardson F., Kelly A., Gibson B.E.** (2001) Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 3742–3745.
- Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R., Brasington R., Burmeister L.F., Zimmerman B. et al.** (1994) Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am. J. Med.*, 96: 115–123.
- Salvarani C., Cantini F., Boiardi L., Hunder G.G.** (2002) Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *New Engl. J. Med.*, 347(4): 261–271.
- Schacke H., Schottelius A., Docke W.D. et al.** (2004) Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 101(1): 227–232.
- Schiffelers R.M., Banciu M., Metselaer J.M., Storm G.** (2006) Therapeutic application of long-circulating liposomal glucocorticoids in auto-immune diseases and cancer. *J. Liposome Res.*, 16(3): 185–194.
- Sholter D.E., Armstrong P.W.** (2000) Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can. J. Cardiol.*, 16: 505–511.
- Siegel L.B., Alloway J.A., Nashel D.J.** (1994) Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J. Rheumatol.*, 21(7): 1325–1327.
- Singh A.E., Tyrrell D.L.** (2002) Corticosteroids in infectious diseases. In: Lin AN, Paget SA, eds. *Principles of corticosteroid therapy*, Arnold, London, p. 285–306.
- Smith R.S., Warren D.J.** (1983) Effects of high-dose intravenous methylprednisolone on circulation in humans. *Transplantation*, 35: 349–351.
- Souverein P.C., Bernard A., van Staa T.P. et al.** (2004) Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*, 90(8): 859–865.
- Stewart P.M., Tomlinson J.W.** (2002) Cortisol, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends Endocrinol. Metab.*, 13: 94–96.
- Stracher A.R., Soave R.** (2002) Infectious complications of corticosteroid therapy. In: Linn A.N., Paget S.A. (eds). *Principles of corticosteroid therapy*. Arnold, London, p. 419–430.
- Tayek J.A., Katz J.** (1997) Glucose production, recycling, Cori cycle, and gluconeogenesis in humans: relationship to serum cortisol. *Am. J. Physiol.*, 272: E476–484.
- Tomlinson J.W., Moore J., Cooper M.S., Bujalska I., Shahmanesh M., Burt C. et al.** (2001) Regulation of expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology*, 142: 1982–1989.
- Ton F.N., Gunawardene S.C., Lee H., Neer R.M.** (2005) Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J. Bone Miner. Res.*, 20(3): 464–470.
- Tripathi R.C., Parapuram S.K., Tripathi B.J., Zhong Y., Chalam K.V.** (1999) Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging*, 15: 439–450.
- van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.** (2002) Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 136: 1–12.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C.** (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 993–1000.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C.** (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, 13: 777–787.
- Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P., Zeidler H.** (2005) Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 52: 3371–3380.
- Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R.** (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.*, 141: 764–770.
- Wolverton S.E.** (2002) Corticosteroids and the integument. In: Lin A.N., Paget S.A. (eds). *Principles of corticosteroid therapy*. Arnold, London, p. 166–172.
- Yeap S.S., Hosking D.J.** (2002) Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*, 41: 1088–1094.
- Zonana-Nacach A., Barr S.G., Magder L.S., Petri M.** (2000) Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.*, 43: 1801–1808.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СПЕКТРЕ ПРИМЕНЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская

Резюме. Глюкокортикоиды (ГК) — экстраординарные гормоны, которые влияют на активность каждой клетки организма, способны моделировать экспрессию около 10% генов, являются незаменимыми для жизнедеятельности организма, но в то же время вовлекаются в патогенез целого ряда заболеваний. Количество пациентов, принимающих ГК в различных дозах, оценить достаточно сложно, поскольку их число значительно больше в сравнении с умеренными данными, приведенными в учебниках и обзорных статьях. ГК оказывают комплекс терапевтических влияний, каждое из которых носит дозозависимый характер. В статье на основании данных доказательной медицины описаны современные подходы к терапии ГК, определены наиболее эффективные режимы назначения и подтверждена относительная безопасность применения ГК в низких дозах.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, ревматические болезни, глюкокортикоиды, метилпреднизолон.

CURRENT CONCEPTUALIZES ABOUT ADMINISTRATION SPECTRUM AND SAFETY OF THERAPY WITH GLUCOCORTICOIDES OF RHEUMATIC DISEASES

O.P. Bortkevych, Y.V. Biliavska

Summary. Glucocorticoids (GC) are extraordinary hormones, which influence on the activity of almost every cell in the body, modulate the expression of approximately 10% of genes, are essential for life and also increasingly involved in pathogenesis of numerous of diseases. The proportion of patients treated with GC by practising physicians every day is clearly in excess of the usually conservative recommendations in textbooks and review papers. GC exert a spectrum of therapeutic effects with dose-dependent action. Hence the evidence based medicine data, the current aspects of GC treatment are described, optimal effective regimens of GC treatment are established and relative safety of GC low doses administration is confirmed.

Key words: efficacy, safety, rheumatic diseases, methylprednisolone. □

Адреса для листування:

Борткевич Олег Петрович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему

По материалам pharmtech.findpharma.com;
www.fda.gov

Появление интересных новых препаратов ожидается в группе гиполлипидемических средств. Так, на I кв. 2010 г. намечен лонч препарата Certrid (розувастатин кальция, фенофибрат), который по результатам клинических испытаний III фазы оказался эффективнее монотерапии его компонентами. Среди других продуктов этой группы, находящихся на поздних стадиях разработки, А. Киббл советует в 2010 г. обратить внимание на дарапладиб («GlaxoSmithKline»), ингибитор липопротеинассоциированной фосфолипазы (Lp-PLA2), а также мипомерсен («Isis», «Genzyme»), ингибитор аполипопротеина В100. Завершающие этапы клинических испытаний проходят также анацетрапиб («Merck&Co.») и дальцетрапиб («Roche»).

Из антигипертензивных средств самыми назначаемыми в 2010 г. останутся блокаторы рецепторов к ангиотензину, но объем продаж последних резко снизится после потери патентной защиты препаратом Cozaar в апреле текущего года. Появление инновационных препаратов в классе гипотензивных средств не ожидается.

Объемы продаж первого в своем классе (прямых ингибиторов ренина) препарата Tekturna (алискирен, «Novartis») в текущем году существенно не вырастут, считает аналитик, так как еще не появились результаты исследовательской программы ASPIRE HIGHER.

Из противосвертывающих средств в 2010 г. пролив может совершить Xarelto (ривароксабан, «Bayer», «Johnson&Johnson»), но при условии получения разрешения на маркетинг в США для применения в послеоперационный период после протезирования коленного сустава (Еврокомиссия дала разрешение еще в 2008 г.). Получив одобрение в США, ривароксабан станет первым новым пероральным антикоагулянтом за 40 лет. Однако у этого препарата «в проекте» еще одно показание к применению — для предупреждения тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Аналитики из «Thomson Pharma Partnering Forecast» в связи с этим предполагают, что пик роста объема продаж препарата, приходящего на смену варфарину, придется на 2011–2012 гг.

Конкуренцию Plavix в 2010 г. составит Effient/Эффидент (празугрел, «Eli Lilly»), который по результатам клинических исследований более эффективен в отношении предупреждения смерти, инфаркта миокарда и инсульта, но и чаще вызывает кровотечения. 2011 г. обещает быть еще более значимым для Effient, поскольку к этому времени должны появиться новые сведения относительно побочных реакций препарата, а патентная защита Plavix закончится.

2010 г. должен ознаменоваться еще и подачей заявки на получение разрешения на маркетинг в США противосвертывающих средств SCH-530348 («Schering Plough») и Brilinta (тикагрелор, «AstraZeneca»), первых обратимых пероральных антагонистов аденозиндифосфата.