

О.Б. Яременко

Национальный медицинский университет, Киев

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В РЕВМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ДОЗОВЫХ РЕЖИМОВ И РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Ключевые слова:

глюкокортикоиды,
ревматология, номенклатура
доз, применение.

Резюме. Представлены современные сведения о геномных и негеномных механизмах действия глюкокортикоидов в зависимости от дозы и разновидности синтетических лекарственных препаратов. Приведены и аргументированы требования к терминологии, номенклатуре доз и описанию режимов использования глюкокортикоидов в ревматологии. Изложены рациональные подходы к системному и местному применению этих препаратов и предупреждению развития побочных эффектов.

Начиная с 1948 г., когда P.S. Hench с группой сотрудников из клиники Мейо впервые в мировой практике применили кортизон у больных с ревматоидным артритом (РА) (Hench P.S. et al., 1949), глюкокортикоиды (ГК) широко и успешно используются при неинфекционных воспалительных процессах. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии ревматических заболеваний, на сегодня ГК остаются наиболее мощными и быстродействующими противовоспалительными препаратами с выраженной иммуносупрессивной активностью. Именно благодаря применению ГК существенно улучшился прогноз жизни пациентов с дерматомиозитом, системной красной волчанкой, смешанным заболеванием соединительной ткани, системными васкулитами. Местное применение микрокристаллических растворов ГК является незаменимым методом лечения при моно- и олигоартритах, воспалительных поражениях связочного аппарата и мягких тканей. Однако хорошо известно, что при длительном использовании ГК развивается ряд побочных эффектов, в том числе таких серьезных, как системный остеопороз, стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, повышенная восприимчивость к инфекциям, ожирение. Накопившиеся за последние годы новые сведения о механизмах действия ГК, эффективности различных схем их применения, зависимости развития осложнений от дозовых режимов явились основой для формирования более рациональных терапевтических подходов, направленных на оптимизацию соотношения польза/риск при применении препаратов этой группы.

Терминология. В 2001 г. в Берлине под эгидой EULAR состоялся Первый европейский симпозиум по ГК-терапии, на котором был принят разработанный группой экспертов консенсус по терминологии и номенклатуре доз и режимов применения ГК (Buttgereit F. et al., 2002). Для исполь-

зования в ревматологии рекомендован термин «глюкокортикоиды», поскольку он не только отражает надпочечниковое происхождение этих гормонов, но и подчеркивает их способность влиять главным образом на метаболизм углеводов (печеночное депонирование гликогена и глюконеогенез). Между тем известно, что эффекты ГК, основанные на влиянии на метаболизм глюкозы (но не на задержке натрия), тесно коррелируют с противовоспалительной активностью (Hardman J.G., Limbird L.E., 1998). С научной точки зрения, корректным является и термин «глюкокортикостероиды», однако он более чем в 30 раз реже, по сравнению с ГК, встречается в научных публикациях и поэтому является менее предпочтительным. Другие термины имеют слишком широкое трактование (стероиды) или недостаточно точны (кортикостероиды, кортикоиды), поэтому применять их не рекомендуется.

Препараты ГК. Основным ГК, секретлируемым надпочечниками человека, является кортизол (гидрокортизон). В обычных условиях он выделяется импульсно (8–12 эпизодов в день) с максимумом около 8.00 утра, возвратом к базальному уровню к 12.00 дня и значительными паузами в секреции вечером и в первой половине ночи. Этот циркадный ритм необходимо учитывать при использовании ГК: в целях уменьшения угнетения выработки собственных гормонов всю или большую часть дозы экзогенных ГК следует назначать в ранние утренние часы и завершать прием суточной дозы до полудня. В лечебных целях в ревматологии используют исключительно синтетические молекулы, которые оказывают выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие при относительно слабой или даже нелевой минералокортикоидной активности. Значительные различия в терапевтической эффективности препаратов коррелируют с периодом их полураспада. К ГК сред-

ней длительности действия ($t_{1/2}$ — 12–36 ч) относятся преднизолон, метилпреднизолон и триамцинолон, к длительно действующим ($t_{1/2}$ — 36–72 ч) — дексаметазон и бетаметазон. Для циркадной терапии ГК с длительным периодом полураспада (дексаметазон и бетаметазон) не применяют. При выборе препарата, кроме длительности действия, важное значение имеют частота возникновения и выраженность побочных эффектов. Введение в молекулу синтетических ГК фтора (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) способствовало повышению противовоспалительной активности, однако переносимость этих препаратов при длительном лечении ухудшилась. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании триамцинолона являются амиотрофия, кушингоид и психические нарушения. Прием дексаметазона и бетаметазона по сравнению с другими препаратами в большей степени способствует увеличению массы тела, повышению артериального давления, развитию остеопороза, пептической язвы и кожных осложнений (экхимозы, стрии, угри, гирсутизм). Кроме того, дексаметазон более выраженно снижает функцию нейтрофильных гранулоцитов, поэтому противопоказан больным с повышенным риском возникновения инфекционных осложнений и неиммунной лейкопенией. Наилучшей переносимостью обладает метилпреднизолон, который является препаратом выбора для больных с нестабильной психикой, артериальной гипертензией, избыточной массой тела, предрасположенностью к язвенным поражениям желудка (Шамбах Х. и соавт., 1988; Buttgerit F. et al., 1998; Kirwan J.R., 1998).

Механизм действия. Реализация терапевтического эффекта ГК зависит от многих факторов, в том числе от дозы и вида применяемого препарата, режима дозирования, длительности лечения, патогенетических особенностей самого заболевания. В настоящее время принято разграничивать два механизма действия ГК — геномный и негеномный (Buttgerit F. et al., 1998; Buttgerit F., Sheffold A., 2002). Геномный механизм действия осуществляется посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов, наблюдается при любой терапевтической дозе и проявляется не ранее чем через 30 мин после образования гормон-рецепторного комплекса. После связывания ГК с цитоплазматическими рецепторами и проникновения этого комплекса в ядро клетки изменяется экспрессия определенных генов и через образование иРНК оказывает влияние на синтез белков, в том числе ферментов. В частности, снижается выработка провоспалительных ферментов коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена. С участием иРНК повышается продукция регуляторного белка, блокирующего транскрипцию генов, контролирующей синтез циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы. Одним из наиболее важных белков, повышенный синтез которого опосредуется иРНК, является липокортин — член суперсемейства регуляторных белков, обнаружи-

ваемых во многих типах клеток, особенно лейкоцитарной и эпителиальной природы (Flower R.J., Rothwell N.J., 1994). Этот белок путем подавления активности фосфолипазы A_2 тормозит мобилизацию арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов и таким образом уменьшает продукцию простагландинов, тромбксана, лейкотриенов и кислородных радикалов. Липокортин ингибирует также транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, рецептор ИЛ-2, интерферон- α , фактор некроза опухоли, различные колониестимулирующие факторы. В некоторых типах клеток липокортин ответствен также за подавление экспрессии генов индуцибельной NO-синтазы и/или циклооксигеназы-2 (Wu C.-C. et al., 1995; Vane J.R., Botting R.M., 1996).

В отличие от геномных, негеномные эффекты являются результатом прямого физико-химического взаимодействия ГК с биологическими мембранами или стероидселективными мембранными рецепторами. Они развиваются при назначении препаратов в более высоких дозах и проявляются через несколько секунд или минут. К негеномным эффектам относятся стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия и т.п. Важным компонентом негеномного действия ГК является ингибирование экспрессии рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, имеющих на поверхности многих клеток, включая эритроциты. Этим объясняют быстрый лечебный эффект у больных с аутоиммунной гемолитической анемией и аутоиммунной тромбоцитопенией. Угнетение экспрессии Fc- и C3-рецепторов в системе фагоцитирующих мононуклеаров уменьшает также клиренс покрытых антителами эритроцитов и тромбоцитов. Имеются данные о способности ГК ингибировать пролиферацию лимфоцитов *in vitro* и реакции гиперчувствительности замедленного типа *in vivo*, а в высоких дозах — снижать выработку антител В-клетками. Одними из универсальных механизмов противовоспалительного действия ГК являются подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления за счет угнетения экспрессии молекул адгезии, а также снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов/макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов (Kimberley R., 1992; Kirwan J.R., 1998; Lipworth B.J., 2000; Buttgerit F., Scheffold A., 2002).

Согласно результатам исследований последних лет, механизм действия ГК существенно зависит от дозы как в количественном, так и в качественном отношении (Buttgerit F. et al., 1998; 2000). При этом удельный вес геномных и негеномных эффектов в механизме действия различных синтетических ГК неодинаков (рис. 1). В левой части рисунка отражена сила действия различных препаратов по отношению к кортизолу (Hardman J.G., Limbird L.E., 1998), на основании чего рассчитаны давно известные и использующиеся до настоящего времени величины терапевтически эквивалентных доз. Эти

эффекты ГК базируются на классических геномных механизмах. Однако использование эквивалентных доз в соответствии с геномными эффектами корректно только при дозе ниже 100 мг в пересчете на преднизолон (рис. 2). При использовании более высоких доз большую роль начинают играть негеномные механизмы. С точки зрения практического применения ГК следует отметить, что возможности различных препаратов в отношении негеномных эффектов полностью отличаются от их классических геномных влияний (Lipworth B.J., 2000; Schmid D. et al., 2000). Как видно из правой части рис. 1 (приведенные данные относятся к влиянию ГК в более высоких дозах), сила неспецифических негеномных эффектов метилпреднизолона более чем в 3 раза превышает таковую преднизолона. В соответствии с новыми воззрениями, это подтверждает рациональность эмпирически сложившейся практики применения для пульс-терапии именно метилпреднизолона, а не других препаратов. Сила негеномного действия дексаметазона также велика, однако использование его для высокодозовой терапии сдерживается неблагоприятным профилем побочных эффектов. Самая низкая негеномная сила действия бетаметазона может быть одной из причин того, что это лекарственное средство редко применяют систематически, хотя оно обладает такой же силой геномного действия, как и дексаметазон. Таким образом, при клиническом использовании различных ГК, кроме классических представлений об относительной эффективности, необходимо учитывать силу их негеномного действия, которое проявляется при назначении препаратов в более высоких дозах.

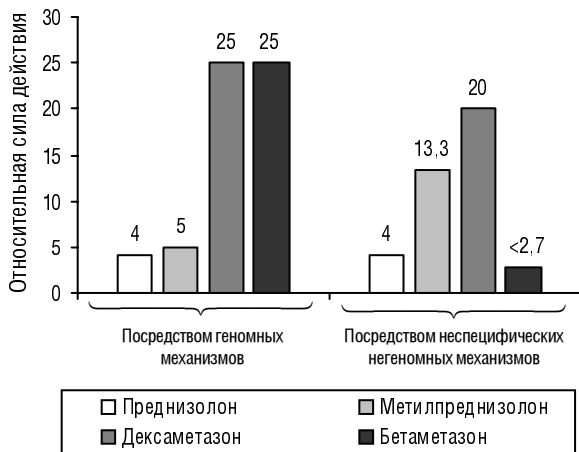


Рис. 1. Относительная сила действия различных ГК

Номенклатура доз. Для унификации представления о дозе различных препаратов Европейский симпозиум по глюкокортикоидной терапии (Buttgereit F. et al., 2002) рекомендовал выражать ее в миллиграммах преднизонового эквивалента, используя сведения об относительной силе классического геномного действия, приведенные в левой части рис. 1. Эти данные примерно соответствуют принятым величинам терапевтически эквивалентных доз: преднизолон — 5 мг, метилпреднизолон — 4 мг, триамцинолон — 4 мг, дек-

саметазон — 0,75 мг, бетаметазон — 0,75 мг (Шамбах Х. и соавт., 1988; Hardman J.G., Limbird L.E., 1998). Сила действия преднизолона и преднизона одинакова, однако предпочтение отдано термину «преднизоновый эквивалент» по историческим причинам: преднизон был первым синтетическим ГК, который начали использовать в клинической практике.

Доза ГК определяет силу действия препарата и выраженность его побочных эффектов. Это зависит от степени насыщенности глюкокортикоидных рецепторов (геномные эффекты) и возникновения негеномных эффектов. Геномные эффекты (рис. 2) развиваются при назначении ГК даже в самых низких дозах, они возрастают по мере повышения дозы примерно до 100 мг преднизонового эквивалента в сутки и в дальнейшем остаются стабильными. Следует отметить, что при использовании ГК в дозе до 30 мг терапевтический результат практически полностью определяется геномными механизмами, а в дозе выше 30 мг становятся значимыми негеномные эффекты, и по мере повышения дозы их роль стремительно возрастает. В дозах выше 100 мг вклад негеномных механизмов в общий терапевтический эффект сопоставим с вкладом геномных механизмов. При применении ГК в дозах выше 250 мг (пульс-терапия) негеномные потенциалы ГК играют весьма значительную роль в получении очень быстрого и выраженного терапевтического эффекта при острых иммунологически опосредованных состояниях (Buttgereit F. et al., 1998; Lipworth B.J., 2000; Schmid D. et al., 2000; Buttgereit F., Scheffold A., 2002).

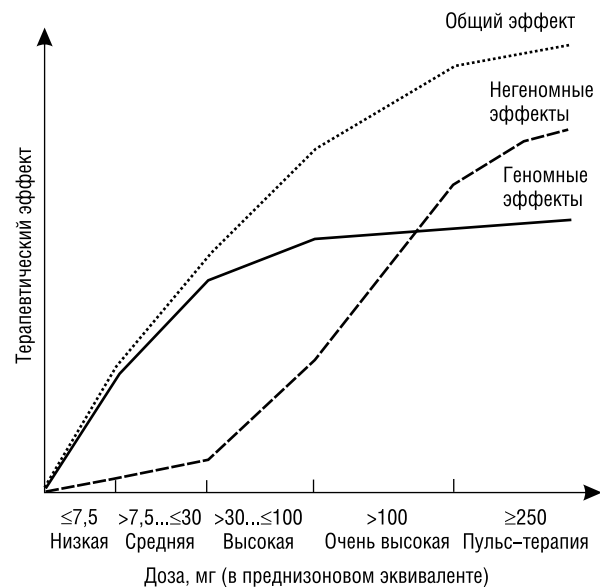


Рис. 2. Геномные и негеномные эффекты в зависимости от дозы ГК

Учитывая различия в степени насыщенности цитоплазматических ГК-рецепторов, роль негеномных механизмов, частоту развития и выраженность побочных эффектов и сформировавшиеся у практикующих врачей принципы дозирования этих препаратов, Европейский консенсус по глюкокортикоидной терапии (Buttgereit F. et al., 2002) рекомендовал стандартизованную номенклату-

ру доз ГК (табл. 1). Необходимо отметить, что предложенная градация доз довольно условна и в большей степени отражает сложившуюся практику оценки дозовых режимов, чем точные количественные различия в относительном вкладе геномных и негеномных эффектов. Оценивая данные, представленные в табл. 1 и на рис. 2, можно сделать вывод, что наиболее рациональной тактикой лечения острых ревматических состояний с точки зрения соотношения польза/риск является применение сначала ГК в очень высоких дозах или проведение пульс-терапии с максимальным вовлечением негеномных механизмов действия, а затем как можно более быстрый переход на использование ГК в низких дозах.

Согласно современным требованиям (Buttgeit F. et al., 2002), описание режима лечения ГК должно включать следующие пункты:

- название лекарственного средства;
- суточную дозу в пересчете на преднизоновый эквивалент;
- способ применения (перорально, внутривенно, внутримышечно или внутрисуставно);
- временные характеристики (сколько раз в день, в какое время суток, продолжительность каждого этапа лечения по мере снижения дозы — «график лечения»);
- кумулятивную дозу (при длительном лечении).

В ревматологии основными вариантами применения ГК являются системная терапия (включая пульс-терапию), локальная инъекционная терапия и местная терапия (капли, мази).

Системная терапия. Обычно ГК назначают ежедневно в дозах, соответствующих активности заболевания, с дальнейшим постепенным снижением дозы до поддерживающей или до полной отмены препарата. Альтернирующий режим (прием через день) ассоциируется с уменьшением количества побочных эффектов и менее выраженным угнетением функции коры надпочечников. Однако такой режим зачастую оказывается недостаточно эффективным даже при использовании невысоких доз, поэтому его применяют в основном после подавления активности воспалительного процесса на этапе отмены препарата или перехода к поддерживающей терапии. По возможности следует про-

водить циркадную терапию с одноразовым приемом ГК в ранние утренние часы. В ряде случаев (особенно при высокой активности системной красной волчанки и дерматомиозите) такой режим лечения неприемлем и суточную дозу делят на 2–3 приема. Целесообразно использовать ГК непродолжительного действия (преднизолон, метилпреднизолон) и как можно быстрее переходить на однократный прием всей дозы в утренние часы или на альтернирующий режим.

В настоящее время возобновился интерес к применению ГК при РА. Во-первых, получены сведения о наличии при этом заболевании дефектов в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Они включают низкий базальный уровень кортизола и неадекватный его синтез в ответ на стрессорные и фармакологические стимулы, отсутствие нормальных суточных колебаний уровня кортизола в крови. Существуют данные о вовлечении в генетические ассоциации с РА локуса, затрагивающего ген кортикотропин-рилизинг-фактора (Cutolo M. et al., 1999; Isaacs J.D., Moreland L.W., 2002). Признание наличия по крайней мере у части больных РА относительного гипокортицизма привело к тому, что некоторые специалисты расценивают лечение ГК в низких дозах как заместительную терапию (Straub R.H., Cutolo M., 2001). Очевидно, именно у больных с неадекватным синтезом кортизола наблюдается наиболее высокая эффективность применения ГК в низких дозах и у них быстро развивается зависимость от ГК. Во-вторых, новые сведения о механизмах действия ГК, в частности об их способности ингибировать продукцию ключевых провоспалительных цитокинов и активацию индуцибельной циклооксигеназы-2, дают основание рассматривать эту группу препаратов как объединяющую в себе потенциал нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и базисных средств (Emery P., 2001). В-третьих, в нескольких исследованиях выявлены модифицирующие течение болезни (базисные) свойства ГК (Kirwan J.R. et al., 1995; Voers M. et al., 1997; Everdingen A.A. et al., 2001). Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании (Kirwan J.R. et al., 1995) установлено, что у больных с ранним РА, получавших базисную терапию, преднизолон в суточ-

Таблица 1

Номенклатура доз ГК и ее обоснование

Термин	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза	Очень высокая доза	Пульс-терапия
Суточная доза в преднизоновом эквиваленте	≤7,5 мг	>7,5...≤30 мг	>30...≤100 мг	>100 мг	≥250 мг (обычно в/в) на один или несколько дней
Обоснование					
Насыщение рецепторов	<50%	≥50...<100%	До 100%	100%	100%
Негеномные эффекты	~0	Не значимы	+	+++	++++
Побочные эффекты	Относительно мало	Значительные и дозозависимые	Серьезные. Длительное лечение не проводят	Драматические. Длительное лечение недопустимо	Относительно мало при лечении ≤5 дней
Применение	Обычно поддерживающая терапия	Первоначальное лечение первично хронических ревматических болезней	Начальное лечение подострых болезней, не угрожающих жизни обострений или висцеральных поражений при РА и других СБСТ*	Начальное лечение острых болезней или угрожающих жизни обострений СБСТ, системных васкулитов и РА	Подавляющая терапия при остром или угрожающем течении СБСТ, системных васкулитов и РА

*СБСТ — системные болезни соединительной ткани.

ной дозе 7,5 мг более чем в 2 раза по сравнению с плацебо снижал скорость рентгенологического прогрессирования в течение двухлетнего периода наблюдения (рис. 3). После прекращения приема преднизолона скорость деструктивных изменений в суставах повышалась (Hickling P. et al., 1998). С учетом результатов контролируемых и неконтролируемых исследований по изучению способности ГК в низких дозах влиять на прогрессирование РА может быть рекомендована лечебная стратегия, представленная в табл. 2 (Kirwan J.R., 1998).

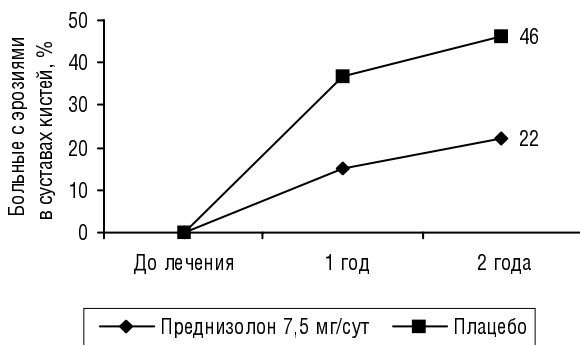


Рис. 3. Влияние преднизолона на эрозивный процесс при раннем (<2 лет) РА

Таблица 2
Эффективность ГК в низких дозах для предупреждения или замедления прогрессирования деструкции суставов при РА

Длительность РА	Больные с эрозиями	Больные без эрозий
Менее 2 лет	Лечение эффективно	Лечение эффективно
От 2 до 5 лет	Лечение, вероятно, эффективно	Лечение нецелесообразно
Более 5 лет	Эффективность лечения не изучена	Лечение нецелесообразно

Безусловно, ГК — единственные лекарственные препараты, которые надежно, эффективно и быстро подавляют синовит при РА и тем самым способствуют сохранению функциональной активности больных. По данным метаанализа 10 рандомизированных исследований установлено, что преднизолон в суточной дозе до 15 мг высоко эффективно у больных РА и по лечебному действию значительно превосходит НПВП. Интересно, что в диапазоне доз от 2,5 мг до 15 мг в сутки не было отмечено никакой зависимости между дозой и лечебным эффектом. Риск развития побочных эффектов был оценен как приемлемый не только при краткосрочном, но и при длительном лечении (Dennison E.M., Cooper C., 1998). Вместе с тем, известно, что осложнения ГК-терапии зависят от дозы и отмечаются при использовании дозы, которая значительно ниже 15 мг в пересчете на преднизолон. Так, потеря костной массы в позвоночнике наблюдается даже при приеме преднизолона в суточной дозе 7,5 мг и наиболее быстро развивается в течение первого года лечения (Eastell R. et al., 1995). Другие побочные эффекты, включая повышенную восприимчивость к инфекции, нарушения метаболизма глюкозы, атрофию кожи, формирование катаракты и проксимальной миопатии, могут возникать у больных, принимающих ГК в относительно низких дозах в течение нескольких лет (Caldwell J.R., Furst D.E., 1999). Хотя все эти побочные эффекты в большинстве случаев не представляют непосредствен-

ной угрозы для жизни, однако общепринятой является точка зрения, что необходимо стремиться к использованию минимальных эффективных доз на протяжении как можно более короткого времени.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов по ведению больных РА (ACR RA Guidelines, 1996a, 2002) одним из основных показаний к использованию ГК в низких дозах (<10 мг в сутки в преднизоновом эквиваленте) является «мост»-терапия — снижение активности заболевания в ожидании начала действия базисных препаратов. После достижения индуцированного базисными препаратами клинического эффекта (обычно через 1–3 мес) ГК постепенно отменяют. Поскольку отменять пероральные ГК следует медленно и нередко при этом возникают затруднения, допустимой альтернативой является проведение 1–2 внутримышечных инъекций ГК пролонгированного действия. Наиболее целесообразно использовать метилпреднизолона ацетат (ДЕПО-МЕДРОЛ) или триамцинолона ацетонид, длительность действия которых составляет 6–8 нед. Из соображений безопасности предпочтительнее применять метилпреднизолона ацетат, поскольку при использовании триамцинолона ацетонида чаще возникают асептические некрозы мягких тканей. Другим показанием к вынужденному длительному приему ГК является неэффективность НПВП и базисной терапии. Также рекомендовано использовать ГК в низких дозах вместо НПВП в качестве одного из рациональных терапевтических подходов при ведении больных с повышенным риском возникновения гастродуоденальных осложнений. ГК в суточной дозе 10–40 мг преднизонного эквивалента назначают короткими курсами при обострении РА с умеренными системными проявлениями или при осложнениях базисной терапии. В редких случаях может потребоваться применение ГК в более высоких дозах, однако в таких ситуациях целесообразно рассмотреть возможность проведения пульс-терапии.

Главная проблема заключается в том, что преимущества лечения ГК проявляются немедленно, а побочные эффекты возникают в более отдаленные сроки. Периодический контроль развития ГК-индуцированного остеопороза стал стандартом ведения больных, постоянно принимающих эти препараты. Независимо от наличия дополнительных факторов риска остеопороза, денситометрию кости следует проводить регулярно (при отсутствии клинических показаний — один раз в год) на протяжении всего периода лечения ГК (Buckley L.M. et al., 1995). Во время терапии ГК больные должны ежедневно получать 1500 мг элементарного кальция (в том числе с пищей) и 400–800 МЕ витамина D (Amin S. et al., 1999; ACR Osteoporosis Guidelines, 1996b). У женщин в постменопаузальный период следует рассмотреть возможность проведения заместительной гормональной терапии, а при наличии повышенного риска развития остеопороза — целесообразность применения антирезорбтивных препаратов типа бифосфонатов (ACR Osteoporosis

Guidelines, 1996), тем более, что некоторые бифосфонаты способны снижать синтез провоспалительных цитокинов (Richards P.J. et al., 1996). Кроме того, при лечении ГК необходим контроль артериального давления (при каждом визите), полиурии, полидипсии, отеков, одышки, нарушений зрения, массы тела. Ежегодно следует проводить анализ мочи на содержание глюкозы (ACR RA Guidelines, 2002).

Пульс-терапия. Для проведения пульс-терапии используют метилпреднизолон. Это обусловлено его высокими негеномными потенциями, способностью накапливаться в воспаленных тканях, минимальной минералокортикоидной активностью и хорошей предсказуемостью фармакокинетики (Rohatagi S. et al., 1997; Buttgerit F. et al., 2002). Пульс-терапия метилпреднизолоном в меньшей степени, чем постоянный прием ГК, влияет на ремоделирование костной ткани и вызывает только преходящее (до 2 нед) изменение маркеров ее метаболизма (Lems W. et al., 1996). Кроме того, отрицательное влияние на обмен костной ткани компенсируется мощным противовоспалительным эффектом этого метода (Kollerup G. et al., 1994). В настоящее время используются разнообразные режимы пульс-терапии, однако наиболее популярным остается «классический» — по 1 г метилпреднизолона 3 дня подряд с перерывом около 6 нед. Весьма перспективным вариантом этого метода лечения является пероральный прием 1 г раствора метилпреднизолона (СОЛУ-МЕДРОЛА) в 100–150 мл жидкости в течение 3 дней подряд. Эффективность пероральной пульс-терапии по крайней мере не ниже внутривенной (Амосова Е.Н. и соавт., 1998; Яременко О.Б., 1998; Smith M.D. et al., 1988). Теоретически за счет увеличения экспозиции биологического действия препарата при пероральном приеме его дозу можно снизить примерно в 2 раза (Hayball J. et al., 1992). Переносимость пульс-терапии является вполне удовлетворительной. Для сведения к минимуму риска развития серьезных осложнений не следует в дни ее проведения применять петлевые диуретики и превышать рекомендуемую скорость внутривенной инфузии (оптимальное время — 30–60 мин) (Kirwan J.R., 1998).

Местное инъекционное применение. Современные представления о механизмах действия ГК дают основания рассматривать их внутрисуставное применение как специальную форму терапии высокими дозами, когда благодаря достижению высокой местной концентрации в дополнение к наиболее важным геномным эффектам также проявляются негеномные влияния (Buttgerit F. et al., 2002).

Внутрисуставные введения ГК (например, ДЕПО-МЕДРОЛ) особенно полезны для подавления моноолигоартикулярного процесса, поскольку системные эффекты при этом минимальны. Этот путь применения ГК также приемлем как вариант «мост»-терапии при РА. Местные (внутрисуставные и параартикулярные) инъекции ГК позволяют больному более полно участвовать в программах реабилитации, направлен-

ных на восстановление утраченной функции суставов (Emery P., 2001; ACR RA Guidelines, 2002). В крупные суставы нижних конечностей инъекции не следует проводить чаще 1 раза в 3 мес. Важно отметить, что внутрисуставное введение ГК вызывает только транзиторное угнетение образования костной ткани и не оказывает влияния на процессы резорбции кости (Emkey R.D. et al., 1996).

ЛИТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н., Яременко О.Б., Потапов А.В., Иващенко Н.А.** (1998) Сравнительная оценка эффективности пероральной и внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном при ревматических заболеваниях. *Врачеб. дело*, 7: 48–52.
- Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. (ред.)** (1988) *Гормонотерапия*. Медицина, Москва, 416 с.
- Яременко О.Б.** (1998) Влияние пульс-терапии метилпреднизолоном на кислородное обеспечение тканей у больных ревматическими заболеваниями. *Лики*, 6: 108–112.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines** (1996a) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.*, 39: 1791–1801.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines** (1996b) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 39: 713–722.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines** (2002) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum.*, 46: 328–346.
- Amin S., LaValley M.P., Simms R.W., Felson D.T.** (1999) The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum.*, 42: 1740–1751.
- Boers M., Verhoeven A.C., Markuse H.M. et al.** (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309–318.
- Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al.** (1995) Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 22: 1055–1059.
- Buttgerit F., Scheffold A.** (2002) Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*, 67: 529–534.
- Buttgerit F., Wehling M., Burmester G.R.** (1998) A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Glucocorticoid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.*, 41: 761–767.
- Buttgerit F., Burmester G.R., Brand M.D.** (2000) Bioenergetics of immune functions: the power that drives immunity. *Immunol. Today*, 21: 192–199.
- Buttgerit F., da Silva J.A.P., 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: 718–722.
- Caldwell J.R., Furst D.E.** (1999) The efficacy and safety of low dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 21: 1–11.
- Cutolo M., Foppiani L., Prete C. et al.** (1999) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 26: 282–288.
- Dennison E.M., Cooper C.** (1998) Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 316: 811–818.
- Eastell R., Cooper C., Francis R. et al.** (1995) Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *J. Int. Med.*, 237: 439–447.
- Emery P.** (2001) *How to manage rheumatoid arthritis*. 3-rd ed. Searle, 62 p.
- Emkey R.D., Lindsay R., Lyssy J. et al.** (1996) The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 39: 277–282.
- Everdingen A.A. van, Jacobs J.W.G., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.J.** (2001) Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease modifying properties

and side effects. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 136: 1–12.

Flower R.J., Rothwell N.J. (1994) Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol. Sci.*, 15: 71–76.

Hardman J.G., Limbird L.E. (Eds.) (1998) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9-th ed. Mc Graw-Hill, New York, 668 p.

Hayball J., Cosh D.G., Ahern M.J. et al. (1992) High dose oral methylprednisolone in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics and clinical response. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 42: 85–88.

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.

Hickling P., Jacoby R.K., Kirwan J.R. and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group (1998) Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 37: 930–936.

Isaacs J.D., Moreland L.W. (2002) Rheumatoid arthritis. Health press, Oxford, 96 p.

Kimberley R. (1992) Glucocorticoid therapy for rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 4: 325–331.

Kirwan J.R. and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group (1995) The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 333: 142–146.

Kirwan J.R. (1998) *Systemic corticosteroids in rheumatology*. In: J.H. Klippel, P.A. Dieppe (Eds.) *Rheumatology*, 2-nd ed., Vol. 1, Mosby, London, 3.6.1–3.6.6.

Kollerup G., Hansen M., Horsley-Petersen K. (1994) Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in rheumatoid arthritis. Relation to disease activity and effects of methylprednisolone. *Br. J. Rheumatol.*, 33: 816–820.

Lems W., Gerrits M.J., Jacobs J.W.G. et al. (1996) Changes in markers of bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 55: 288–293.

Lipworth B.J. (2000) Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet*, 356: 87–89.

Richards P.J., Amos N., Williams B.D. (1996) Comparison of two bisphosphonates on TNF- α production by PMBCs. *Br. J. Rheumatol.*, 35 (Suppl. 1): 4S.

Rohatagi S., Barth J., Mollmann H. et al. (1997) Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 37: 916–925.

Schmid D., Burmester G.R., Tripmacher R. et al. (2000) Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid-treated states. *Bioscience Rep.*, 20: 289–302.

Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. (1988) Pulse steroid therapy in rheumatoid arthritis: can equivalent doses of oral prednisolone give similar clinical results to intravenous methylprednisolone? *Ann. Rheum. Dis.*, 47: 28–33.

Straub R.H., Cutolo M. (2001) Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum.*, 44: 493–507.

Vane J.R., Botting R.M. (1996) Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand. J. Rheumatol.*, 25 (Suppl. 102): 9–21.

Wu C.-C., Croxtall J.D., Perretti M. et al. (1995) Lipocortin 1 mediates the inhibition by dexamethasone of the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 3473–3477.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ В РЕВМАТОЛОГІЇ: СУЧАСНА НОМЕНКЛАТУРА ДОЗОВИХ РЕЖИМІВ ТА РАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

О.Б. Яременко

Резюме. Представлено сучасні відомості про геномні і негеномні механізми дії глюкокортикоїдів залежно від дози та різновиду синтетичних лікарських препаратів. Наведено і аргументовано вимоги до термінології, номенклатури дозування та описання режимів лікування глюкокортикоїдами в ревматології. Викладено раціональні підходи до системного і місцевого застосування цих препаратів та попередження розвитку побічних ефектів.

Ключові слова: глюкокортикоїди, ревматологія, номенклатура доз, застосування.

GLUCOCORTICOIDS IN RHEUMATOLOGY: THE MODERN NOMENCLATURE OF REGIMENS DOSAGES AND RATIONAL APPLICATION

O.B. Yaremenko

Summary. The modern items of information about genomic and non-genomic mechanisms of glucocorticoids action are submitted depending on a dose and version of synthetic drugs. Are given and the requirements to a terminology, nomenclature for dosages and description of glucocorticoids treatment regimens in rheumatology are argued. The rational approaches to system and local application of these preparations and prevention of development of adverse effects are stated.

Key words: glucocorticoids, rheumatology, nomenclature for dosages, application.

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01030, Киев
бульв. Тараса Шевченко, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца,
кафедра госпитальной терапии № 1

РЕФЕРАТИВНА

Снижение уровня системного IgG против пептидогликана у больных ревматоидным артритом

Schrijver I.A., de Man Y.A., Melief M.J., van Laar J.M., Markusse H.M., Klasen I.S., Hazenberg M.P., Laman J.D. (2001) Reduced systemic IgG levels against peptidoglycan in rheumatoid arthritis (RA) patients. *Clin. and Exp. Immunol.*, 123(1): 140–146.

Определяли значение антител против бактериального пептидогликана (БПГ), вырабатываемого бактериями кишечной флоры, в развитии рев-

ІНФОРМАЦІЯ

матоидного артрита (РА). В сыворотке крови у 63 больных РА и 96 здоровых лиц, и в синовиальной жидкости (СЖ) у 15 больных РА выявлены IgG- и IgA-антитела против БПГ. Отмечено повышение уровня антител против БПГ в сыворотке крови у больных РА. С возрастом уровень IgA-антител у больных снижался. Уровень IgG в СЖ не коррелировал с активностью заболевания, а уровень IgA — коррелировал. Возможно, более высокий уровень IgG-антител против БПГ оказывает защитное действие при развитии РА.