

Н.М. Шуба

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ХВОРОБАМИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: ревматичні хвороби, глюкокортикоїди, пульс-терапія, метилпреднізолон.

Резюме. У статті наведено сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів, детально описано патофізіологічні основи їх впливу на систему імунітету та запальні реакції. Розглянуто особливості надання допомоги хворим із невідкладними станами, зокрема з окремими типами аутоімунних кризів.

Ревматичні хвороби — одна з важливих проблем сьогодення, оскільки вони займають 2-ге місце за поширеністю після захворювань серцево-судинної системи, а також 2-ге — за тимчасовою та постійною втратою працездатності в Україні.

За тяжкістю перебігу та вибором адекватного лікування ревматичні хвороби — одні з найскладніших. Проблема цієї патології полягає ще й у тому, що цілий ряд системних захворювань сполучної тканини досить часто ускладнюється невідкладними станами. Найчастіше ускладнення розвиваються при системному червоному вовчаку (СЧВ), антифосфоліпідному синдромі, системному васкуліті, ідіопатичних запальних міопатіях тощо. Тому особливо актуальним і важливим є лікування невідкладних станів у пацієнтів із ревматичними хворобами.

Незважаючи на значний успіх у галузі фармакокінетики запальних захворювань, глюкокортикоїди (ГК) залишаються найпотужнішими серед існуючих лікарських засобів. Ревматичні хвороби належать до сновних показань для призначення ГК. У ревматології їх призначення є основним (або одним із основних) підходом до лікування великої групи тяжких інвалідизуючих або потенційно смертельних захворювань, таких як СЧВ, більшість форм системних васкулітів, ідіопатичні запальні міопатії, а також важливим компонентом терапії ревматоїдного артриту (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004).

Одним із найважливіших методів лікування невідкладних станів є застосування ГК. Внутрішньовенне

введення надвисоких, ударних доз ГК-гормонів, або пульс-терапія (ПТ) (від англійського pulse — удар, поштовх), з'явилося досить давно, ще в середині 70-х років ХХ ст. Найбільше поширення ПТ отримала в медицині критичних станів — септичний шок, астматичний статус, гострий набряк Квінке, набряк мозку, синдром Лайелла та ін. Стандартним вважається застосування ПТ для профілактики та лікування кризи відторгнення трансплантата, в основі якого лежить цілий ряд імунних порушень, це послужило основою для використання ПТ у осіб із ревматичними хворобами. Перші повідомлення про успішне використання ПТ у хворих на СЧВ у закордонній літературі з'явилися у 1976 р. (Насонов Е.Л., 2004).

Патофізіологічним підґрунтям до використання ударних доз ГК є їх здатність активно взаємодіяти з системою імунітету та пригнічувати запальні реакції (Насонов Е.Л., 2004; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2008).

З усіх протизапальних препаратів тільки ГК діють на більшість відомих цитокінів (пригнічують синтез або блокують активність прозапальних цитокінів, або, навпаки, підвищують активність протизапальних цитокінів). Завдяки цим впливам та впливам на інші фактори, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматичних хвороб, ГК — найбільш універсальні протизапальні препарати — займають надзвичайно важливе місце в ревматології (табл. 1.)

Незважаючи на розробку нових протизапальних препаратів, найбільш ефективними залишаються ГК, механізм дії яких проявляється завдяки

Таблиця 1

Вплив протизапальних препаратів на синтез цитокінів та інші фактори

Препарат	Цитокіни та інші фактори																		
	IL-1	IL-2	TNF- α	IL-6	IL-8	IL-4	IL-10	INF γ	MA	IGF	NF- κ B	COX-	LB4	TxA $_2$	Адгезія лімф. до ендот. кліт.	T-лімф. Стимул. цитокіни	Апоптоз моноцитів, T-лімф.	Ангіогенез	Протеїнази
ГК	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Сульфосалазин	↓	↓	↓	↓	↓			↓									↑	↓	
Солі золота	↓	↓	↓	↓	↓			↓									↑	↓	
Амінохінолінові	↓	↓	↓	↓	↓			↓									↑	↓	↓
Метотрексат	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑					↓			↓		↑	↓	↓
Циклоспорин	↓	↓	↓	↓	↓			↓							↓	↓	↑	↓	↓
Лефлуномід	↓	↓	↓	↓	↓			↓	↓	↑	↓	↓			↓	↓		↓	↓
МАТк TNF- α (інфліксимаб, Д2Е7)	↓		↓	↓	↓														
НПЗП – ЦОГ-2-селективні		↓	↓								↓	↓			↓		↑	↓	↓

зв'язуванню з цитоплазматичними К-рецепторами, які в свою чергу взаємодіють із нуклеарними факторами транскрипції (NF-κB). Останні є природними регуляторами декількох генів, які беруть участь в імунній відповіді та запаленні, включаючи гени цитокінів, їх рецепторів, молекул адгезії, протеїназ тощо (De Bosscher K. et al., 2003).

Багаточисленні дослідження 80–90-х років ХХ ст. довели, що саме внутрішньовенне введення ГК в ударних дозах має зазначені протизапальні та імуносупресивні ефекти і значно перевищує за ефективністю пероральне застосування ГК в аналогічних дозах. Препаратом вибору досі, безумовно, є 6-метилпреднізолон, який має мінімальну мінералокортикоїдну активність (табл. 2), потужну протизапальну дію поряд з імуномодулюючим ефектом. На відміну від інших ГК-препаратів, 6-метилпреднізолон має збалансований геномний і негеномний ефекти (Насонова В.А. і соавт., 2006; Hoes J.N. et al., 2008) (див. табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика ГК в еквівалентах

Лікарський засіб (доза)	ГК-активність	Мінералокортикоїдна активність	Здатність пригнічувати вісь ГГН*
Гідрокортизон (20 мг)	0,8	1	1
Преднізолон (5 мг)	4	0,8	4
Триамцинолон (4 мг)	5	0,5	5
Метилпреднізолон (4 мг)	5	0,5	5
Дексаметазон (0,75 мг)	30	0	40–50
Бетаметазон (0,6 мг)	25	0	Дані відсутні

*ГГН – гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що побічні ефекти з найнижчою частотою відзначають при застосуванні ПТ.

ГК відрізняються за наявністю ГК- та мінералокортикоїдних ефектів і за здатністю пригнічувати вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози.

Ці ефекти ГК реалізуються залежно від доз (терапевтична доза ГК при різних захворюваннях коливається більше ніж у 200 разів), що було доведено під час нещодавніх досліджень (Насонов Е.Л., 2006; Hoes J.N. et al., 2008).

Так, ГК у низьких концентраціях (≥10–12 моль/л) реалізують свою дію за рахунок геномних ефектів, для розвитку яких необхідно ≥30 хв, в середніх концентраціях (≥109 моль/л) — як геномних, так і рецептор-опосередкованих (1–2 хв). У високих дозах (≥104 моль/л) поряд із зазначеними раніше ефектами значну роль починає відігравати здатність ГК впливати на фізико-хімічні властивості біомембран клітин-мішеней за кілька секунд (негеномний ефект).

Виділення геномного та негеномного рівня ефектів (рис. 1 і 2, табл. 3) дозволяє пояснити відмінність у протизапальній та імуномодулюючій активності ГК при застосуванні їх у хворих у низьких (≤7,5 мг/добу), середніх/високих (до 1 мг/кг/добу) дозах або ПТ (1 г/добу) (Hoes J.N. et al., 2008).

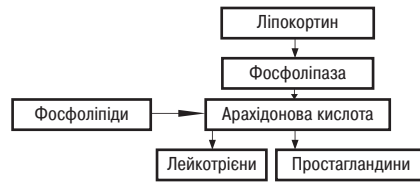


Рис. 1. Геномний ефект ГК

Лейкотрієни	Простагландини
Стабілізація клітинних мембран та мембран органел, зниження проникності капілярного ендотелію, захист клітин від цитотоксичної дії	
Пригнічення активності фагоцитуючих мононуклеарів та зниження кліренсу вкритих антитілами еритроцитів і тромбоцитів	
Пригнічення міграції лейкоцитів до джерела запалення	
Зниження функціональної активності ендотеліоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофілних гранулоцитів та фібробластів	
Терапевтичний ефект проявляється лише через декілька секунд або хвилин	
Дози, що забезпечують виражений негеномний ефект – починаючи з 60 мг до 250 мг та вище за преднізолонним еквівалентом	

Рис. 2. Негеномний ефект ГК

Таблиця 3

Номенклатура доз ГК та їх обґрунтування

Показник	Низька доза	Середня доза	Висока доза	Дуже висока доза	ПТ
Добова доза за преднізолонним еквівалентом (при введенні <i>per os</i>), мг/добу	≤7,5	7,5–30	30–100	≥100	≥250
Насичення рецепторів, %	≤50	≥50–≤100	<100	100	100
Негеномні ефекти	Немає	Незначні	+	+++	++++
Побічна дія	Відносно мало	Значна та дозозалежна	Вагомі при довготривалому (від 1,5–2 міс) лікуванні	Вагомі. Довготривале лікування (>4 тиж) неможливе	Відносно небагато при лікуванні до 5 днів
Застосування	Зазвичай підтримувальна терапія	Початкове лікування первинних хронічних ревматичних захворювань	Початкове лікування підгострих захворювань, що не загрожують життю, або висеральні ураження при РА та інших хворобах сполучної тканини	Початкове лікування гострих захворювань або загострень хвороб сполучної тканини, що загрожують життю, системних васкулітів та РА	Ударна терапія при гострому або небезпечному для життя перебігу хвороб сполучної тканини, системного васкуліту та РА

Аналіз даних (див. табл. 3) свідчить, що побічні ефекти з найнижчою частотою відзначають при застосуванні ПТ. ГК відрізняються за наявністю ГК- та мінералокортикоїдних ефектів та за здатністю пригнічувати вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози.

Отже, найбільш безпечним і оптимальним за тривалістю дії для системної терапії ревматичних захворювань є метилпреднізолон.

Концентрація метилпреднізолону в крові пропорційна дозі введеного препарату. Зв'язування з білка-

ми крові носить лінійний характер, 77% зв'язується з альбуміном. Термін дії метилпреднізолону становить 24–72 год після інфузії, через 24 год 99% препарату виводиться і тривалість ефекту забезпечується впливом на функцію лімфоцитів. Імуносупресивна і протизапальна дія ПТ залежить від дози. Так, внутрішньовенне введення ≥ 1000 мг метилпреднізолону призводить до взаємодії з усіма ГК-рецепторами, їх переважанню та експресії, що підвищує ефективність лікування (Rhein T., Cidlowski J.A., 2005).

Преднізолон як засіб проведення ПТ поступається за клінічною ефективністю метилпреднізолону в декілька разів, не має настільки вираженого імуномодулюючого ефекту і часто викликає такі мінералокортикоїдні ефекти, як затримка рідини та артеріальна гіпертензія.

Дексаметазон викликає швидкий і виражений антиалергічний ефект. Його призначення може бути доцільним у хворих з алергічним васкулітом і ураженням центральної нервової системи (ЦНС), який супроводжується набряком мозку. Також при виборі ГК для системної терапії дуже важливим фактором є мінімальна кількість побічних ефектів (табл. 4.) (O'Connor K.A. et al., 2003).

Таблиця 4

Побічні ефекти терапії ГК

Характер побічних явищ	Препарати ГК				
	Гідрокортизон	Преднізолон	Метилпреднізолон	Дексаметазон	Триамцінолон
Остеопороз	++	++	++	+++	++
Стероїдна виразка шлунка	++	+++	+–	++	++
Пригнічення функції кори надниркових залоз	++	++	+++	+++	++
Затримка Na та рідини	+++	+–	+–	+	+–
Артеріальна гіпертензія	++	+–	+–	+	+–
Втрата кальцію	++	+–	+–	++	+
Міопатія	++	+–	+–	++	+++
Активізація інфекції	++	++	+++	+++	+++
Психотропний ефект	++	++	+++	+++	+–
Кушингоїд	++	++	+–	+++	+++
Гірсутизм	++	++	+–	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++
Стрії	+	+	–	+	++
Вугрі	++	++	+	+	++
Підвищення апетиту	++	++	+	+++	+–
Стероїдний діабет	++	++	+	+++	+

Побічні явища: –відсутні; +рідко; ++незначно; +++значно.

Побічні явища терапії метилпреднізолоном це тахікардія та гіперемія обличчя, які тією чи іншою мірою спостерігаються у більшості хворих як безпосередньо під час інфузії, так і протягом кількох годин поспіль (рідко — до 2 діб). У підлітків та у пацієнтів, які мають схильність до тахікардії, профілактично призначають седативні засоби (оксазепам — 5–10 мг). Тахікардія зазвичай легко купірується блокаторами бета-адренорецепторів.

Значно рідше розвивається таке побічне явище, як емоційне збудження (безсоння), брадикадія та гіпотонія. Застосування седативних та снодійних засобів швидко призводить до нормалізації емоційного статусу і сну.

Брадикадія та гіпотонія спостерігаються не більше ніж у 1–2% випадків проведення ПТ і зазвичай виникають під час інфузії метилпреднізолону або в перші 1,5–2 год після її закінчення. При перших симптомах розвитку гіпотонії та брадикадії, слабкості, запаморочення, нудоти, порушення зору необхідно швидко розпочати терапію кардіотоніками, у важких випадках застосувати дексаметазон (від 16 до 40 мг в/в.)

Гикавка спостерігається вкрай рідко, однак може набувати затяжного характеру (від декількох годин до декількох діб). Купірується підшкірним введенням атропіну.

Серед ускладнень ПТ на першому місці є частий розвиток інтеркурентних інфекцій (бактеріальних і вірусних), що зазвичай спостерігається у слабких хворих, при тяжкому загостренні СЧВ, при програмному призначенні ПТ у комбінації з циклофосфамідом (ЦФ).

Артрит великих суглобів (частіше колінних) спостерігається менше ніж у 1% хворих. Артрит, як правило, розвивається через декілька годин, рідше діб, після інфузій, лікування включає призначення 100–150 мг диклофенаку або інших нестероїдних протизапальних препаратів (Deinzer R. et al., 2004).

Анафілаксія та раптова смерть описані в літературі як поодинокі випадки. Профілактикою анафілаксії є ретельний збір анамнезу, за умови її розвитку — негайне внутрішньовенне введення дексаметазону 16–40 мг та норадреналіну. Відомі випадки раптової смерті хворих, що отримували ПТ. Це може спостерігатись на фоні шлуночкової аритмії, яка в свою чергу більшою мірою була обумовлена метаболічними порушеннями в міокарді. Недоцільне призначення ПТ при ішемічній хворобі серця (ІХС), серцевій недостатності, тяжких аритміях та неконтрольованій артеріальній гіпертензії. З великою обережністю необхідно проводити ПТ у пацієнтів похилого віку. Для зниження ризику кардіальних ускладнень забороняється комбінувати ПТ із петльовими діуретиками (табл. 5).

Таблиця 5

Частота виникнення, способи профілактики та лікування побічних ефектів ПТ

Побічні ефекти	Частота	Профілактика	Лікування
Тахікардія	Часто	Седативні засоби	Седативні засоби, атенолол
Гіперемія обличчя	Часто	Седативні засоби	Седативні засоби
Емоційне збудження	Рідко	Седативні засоби	Седативні засоби
Брадикадія	Рідко	Немає	Кардіотонічні засоби
Гіпотонія	Рідко	Немає	Норадреналін, дексаметазон
Гикавка	Рідко	Немає	Атропін
Ускладнення	Часто	Немає	Антибактеріальні засоби
Інфекції			
Артрити великих суглобів	Рідко	Немає	Диклофенак, індометацин
Анафілаксія	Дуже рідко	Анамнез	Норадреналін, дексаметазон
Раптова смерть	Дуже рідко	Протипокази-у осіб похилого віку, хвороби серця	Реанімація

Найчастіше невідкладні стани, зокрема аутоімунні кризи, розвиваються у хворих на СЧВ. Сьо-

годні важливим є надання адекватної ефективної терапії пацієнтам з аутоімунними кризами. Розглянемо окремо особливості надання допомоги хворим на СЧВ при окремих типах аутоімунних кризів.

ЛІКУВАННЯ АУТОІМУННОГО КРИЗУ У ХВОРИХ НА СЧВ БЕЗ УРАЖЕННЯ НИРОК

Лікування метилпреднізолоном показане при недостатній ефективності стандартної терапії та з метою швидшого пригнічення активності. Такі прояви захворювання, як лихоманка, адгезивний або ексудативний полісерозит, міокардит, ендокардит, поліартрит та міозит, еритематозне ураження шкіри, можуть повністю зникати при проведенні 3-денної класичної ПТ, що включає 1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно у 1-й, 2-й, 3-й день і 1000 мг ЦФ — у 1-й день. Як правило, досягнення повноцінного ефекту від ПТ у цих пацієнтів попереджає тривале застосування преднізолону у середніх, а інколи і у високих дозах, тим самим істотно знижуючи частоту побічних явищ гормональної терапії. У ряді випадків ефективне застосування знижених доз метилпреднізолону (100–250 мг/добу) із циклоспорином А (5 мг/кг/добу) протягом 6 тиж.

ЛІКУВАННЯ ГЕМАТОЛОГІЧНОГО КРИЗУ

У разі вираженої аутоімунної гемолітичної анемії (гемоглобін <70 г/л), глибокої тромбоцитопенії (<25 тис.) або панцитопенії проводиться 3-денна ПТ (у деяких випадках доцільно продовжити її до 5 днів) з подальшим призначенням метилпреднізолону перорально в дозі від 60 мг/добу. У тяжких випадках до лікування додають азатиоприн (100–150 мг/добу) або ЦФ (всередину 150–200 мг/добу або внутрішньовенно 800–1000 мг) або імуноглобулін (внутрішньовенно — по 0,5 г/кг маси тіла протягом 3–5 днів).

ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРИЗУ

Будь-які ураження нервової системи можуть виникати у пацієнтів із СЧВ на будь-якій стадії захворювання. У ряді випадків нейролюпус визначає перебіг, тяжкість та життєвий прогноз. Важливо диференціювати симптоматику вовчакового походження від індукованої лікарськими засобами. До найбільш тяжких клінічних проявів ураження ЦНС при СЧВ належать гострі цереброваскулярні порушення (ішемії, геморагії, емболії), енцефалопатії — вогнищеві або дифузні (парези, паралічі, гіперкінези, епіприпадки, сопор, кома), мієлопатії (парапарези, тетрапарези, плегії), міастенічні та психопатологічні синдроми.

Ефективність застосування ГК всередину, навіть у високих дозах (≥ 1 мг/кг маси тіла) дискутується. При неефективності пероральної терапії ПТ метилпреднізолоном призначають протягом 3–5 діб. У найбільш тяжких випадках (сопор, кома, судоми) лікування доцільно починати з ПТ. При цьому використовують комбінацію метилпреднізолону та ЦФ, а для досягнення клінічного ефекту в деяких випадках внутрішньовенне введення метилпред-

нізолону і ЦФ продовжують протягом 5–10 діб (до 10 мг метилпреднізолону та 2 г ЦФ). Плазмаферез із синхронним внутрішньовенним введенням метилпреднізолону 500–1000 мг та циклофосфану 200–1000 мг проводять у разі мозкової коми або судомного синдрому. Застосовують через 1–2 дні (до 5 сеансів), а ЦФ сумарно — не більше 2 г. Для досягнення більш вираженого ефекту та профілактики інфекційних ускладнень після останнього сеансу призначається внутрішньовенний імуноглобулін 0,5 мг/кг маси тіла.

Подовжена схема лікування включає ЦФ внутрішньовенно 2 г/тиж протягом 4 тиж, потім — 200 мг 1 раз на тиждень протягом 2–2,5 року.

ВОВЧАКОВИЙ НЕФРИТ

При найбільш прогностично несприятливому та тяжкому вовчаковому нефриті терапія ГК, безумовно, займає одне з центральних місць. Однак ефективність лікування здебільшого залежить від тривалості нефриту, вираженості ниркової недостатності, морфологічних змін у клубочках нирок. Пероральна доза ГК зазвичай становить від 0,5 до 1 мг/кг маси тіла у комбінації з азатиоприном, ЦФ (всередину або внутрішньовенно), мікофенолатом мofетил (1–2 г/добу).

За деякими даними застосування 3-денної ПТ на ранніх стадіях хвороби, при мінімальних змінах ниркової тканини (здебільшого третій морфологічний клас за класифікацією ВОЗ), як правило, призводить до швидкого істотного і тривалого (до кількох років) поліпшення або навіть зникнення клініко-лабораторних ознак ураження нирок. У хворих з активним, швидко прогресуючим типом нефриту класична ПТ нерідко приводить до зникнення клініко-лабораторних ознак ураження нирок. У пацієнтів з активним швидко прогресуючим типом нефриту класична ПТ нерідко приводить до зникнення протеїнурії, еритроцитурії, набряків, покращання азотовидільної функції нирок та нормалізації артеріального тиску. Найбільш виправданим методом лікування цих хворих є програмне застосування ПТ метилпреднізолоном та ЦФ. Щомісячні інфузії метилпреднізолону та ЦФ в ударних дозах на сьогодні вважаються найбільш ефективним методом лікування дифузно-проліферативного вовчакового нефриту.

Частота і тривалість призначення інфузій ЦФ з метилпреднізолоном у хворих із прогресуючим вовчаковим нефритом може варіювати. Зазвичай щомісячні інфузії 1000 мг метилпреднізолону та 1000 мг ЦФ проводять протягом 6 міс та в подальшому щоквартально протягом 2 років. Тривалість програми і кратність інфузій залежать від швидкості досягнення стійкого ефекту, перш за все нормалізації азотовидільної функції нирок та артеріального тиску. Обмежує проведення програми розвиток побічних реакцій та ускладнень. Найчастішими причинами зупинення програми є інфекції, лейкопенія, аменорея. Комбінована програмна ПТ може бути неефективною у разі прогресуючого гrome-

рулосклерозу та при деяких варіантах мембранозної нефропатії.

ЛІКУВАННЯ ІНШИХ КРИТИЧНИХ СТАНІВ

Перебіг СЧВ може серйозно ускладнюватися розвитком ситуацій, що безпосередньо загрожують життю пацієнта. Критичні стани, як правило, спостерігаються при розвитку таких синдромів:

- геморагічний альвеоліт
- цитопенічний криз із розвитком глибокої тромбоцитопенії (<20·10⁹/л) та анемії;
- поперечний мієліт;
- судомні напади;
- енцефалопатія з розвитком коми;
- прогресування нефротичного синдрому із швидким розвитком олігоанурії.

У разі розвитку критичних станів основна лікувальна тактика спрямована на запобігання летального наслідку, який може бути викликаний ураженням життєво важливих органів та систем. Для вирішення цього завдання застосування ГК у високих дозах всередину малоєфективне у зв'язку із сповільненим розвитком ефекту, а іноді й неможливістю призначення препарату.

При встановленні критичного стану необхідно починати проведення ПТ метилпреднізолоном у комбінації із ЦФ. ПТ зазвичай проводять протягом 3–5 діб (сумарна доза ЦФ — до 2 г) або більше, до стабілізації стану. При поперечному мієліті, комі, тромбоцитопенії, альвеоліті ефективність терапії підвищується при синхронізації ПТ метилпреднізолоном та ЦФ із процедурами плазмаферезу. У ряді випадків після завершення синхронної терапії доцільно використовувати інфузії внутрішньовенного імуноглобуліну (0,3–0,5 г/кг) протягом 1–5 днів.

Окрему проблему становить курація хворих на СЧВ із несприятливим життєвим прогнозом. До цих факторів при СЧВ належать:

- початок захворювання у підлітковому віці;
- розвиток прогресуючого нефриту із нирковою недостатністю на ранніх стадіях захворювання;
- артеріальна гіпертензія;
- тромбоцитопенія;
- ураження ЦНС;
- «блискавичний» васкуліт із генералізованим ураженням шкіри та слизових оболонок;
- висока імунологічна активність та криоглобулінемія.

Як правило, у пацієнтів спостерігається ≥ 2 обтяжуючих життєвий прогноз фактори. У цих випадках застосування класичної чи навіть комбінованої програмної ПТ буває малоєфективне. Надію на подовження життя (щонайменше на 10 років) у цих хворих демонструє програмне синхронне застосування плазмаферезу з ПТ метилпреднізолоном та ЦФ. Синхронна інтенсивна терапія при виявленні несприятливих факторів має починатись якнайраніше і проводиться протягом року. На першому етапі проводиться 3 процедури плазмаферезу з інтервалом у 2–3 дні, після кожного сеансу вводять по 750–1000 мг метилпреднізолону, після другого — додається 1000 мг ЦФ. У подальшому процедури

плазмаферезу, синхронізовані із введенням метилпреднізолону та ЦФ, проводять 1 раз у 1–3 міс. Лікування на другому етапі може змінюватися залежно від швидкості досягнення та стійкості клініко-лабораторного ефекту. Протипоказанням до проведення програмної синхронної інтенсивної терапії є гіпопротеїнемія, рецидивні інфекції, аменорея.

Особливості ПТ у хворих на СЧВ:

- обов'язкове застосування при загостреннях, при неефективності пероральних ГК;
- раннє призначення при критичних станах;
- програмне застосування МП та ЦФ у хворих із дифузно-проліферативним вовчаковим нефритом;
- синхронно з плазмаферезом у хворих із несприятливим життєвим прогнозом.

КАТАСТРОФІЧНИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ

У деяких пацієнтів із наявністю антифосфоліпідних антитіл (АФЛ) може розвинути гострий або катастрофічний АФС, який характеризується розвитком судинних оклюзій багатьох органів за короткий проміжок часу від декількох годин до 7 діб, що призводить до поліорганної недостатності та до летального кінця. Катастрофічний АФС (КАФС) виділяють як особливий варіант, що потребує негайного інтенсивного лікування. Хворі на КАФС мають загальні клініко-морфологічні ознаки:

- поліорганне ураження (≥ 3 органів): ураження нирок, нервової системи, шкіри та підшкірної клітковини, міокарда, надниркових залоз, печінки, кишечнику;
- морфологічні ознаки оклюзій багатьох органів;
- наявність АФЛ (під час розвитку тромбозів прогноз може бути негативним, що пов'язане з поглинанням антитіл);
- помірна тромбоцитопенія, гемолітична анемія, нейтропенія.

Основні принципи терапії КАФС спрямовані на лікування та профілактику тромботичних ускладнень. Серед перших препаратів у лікуванні — антитромботичні препарати прямої дії (гепарин, низькомолекулярні гепарини, гепариноїди, олігопептиди), інфузії свіжозамороженої плазми крові, урокінази та ін. У разі терапії тромбозів артеріальних судин першочергова роль належить інгібіторам тромбозитарного гемостазу (ацетилсаліцилова кислота, інгібітори тромбоксансинтетази і тромбоксанових рецепторів (ридогрель, пікотамід), блокатори тромбінових рецепторів (ваніпрост), антагоністам рецепторів IIb/IIIa (абсиксимаб, інтегринін, тирофібан та ін.). У ряді випадків необхідне застосування похідних простагліну — ілопросту.

Аутоімунні порушення у поєднанні зі змінами у плазменній протеолітичній системі крові потребують проведення плазмаферезу та ПТ метилпреднізолоном. Синхронну терапію проводять протягом 1–2 тиж. Плазма крові, що видаляється, заміщується свіжозамороженою, а доза метилпреднізолону

в деяких випадках (у разі розвитку надниркової недостатності) може становити до 2 г.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ВАСКУЛІТОМ

ВУЗЛИКОВИЙ ПЕРІАРТЕРІЇТ (ВП)

Ведення хворих на ВП залежить від тяжкості та поширеності судинної патології. У разі обмеженого ураження судин і відсутності ознак прогресування захворювання зазвичай добре контролюється середніми дозами ГК. При прогресуванні й тяжкому ураженні судин доцільно призначати комбіновану терапію ГК і цитостатиками. Проведення ПТ із ЦФ можна обговорювати лише за відсутності інфекційних ускладнень. Задовільні результати спостерігаються у разі комбінації ПТ із внутрішньовенним імуноглобуліном (0,4 г/кг маси тіла 5 діб). ПТ метилпреднізолоном (3 дні по 15–20 мг/кг маси тіла із додаванням у 1-й день ЦФ до 1000 мг) призначається у разі активного, тяжкого перебігу із підвищенням креатиніну ≥ 500 ммоль/л або із легеневиими геморагіями. Доведена ефективність повторних курсів ПТ метилпреднізолоном та ЦФ протягом півроку.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА (ГрВ)

Стандартна терапія ГрВ (за схемою А. Фаусі) базується на пероральному прийомі ЦФ по 2–3 мг/кг/добу в поєднанні з метилпреднізолоном (1 мг/кг/добу) протягом 1 міс з подальшим повільним зниженням дози. Можливе застосування метотрексату та циклоспорину А.

ПТ призначають хворим із генералізованою формою ГрВ, при наявності громерулонефриту, тяжкого увеїту, деяких неврологічних розладах. ПС метилпреднізолоном обов'язково комбінується з ЦФ, який призначається внутрішньовенно чи перорально. Достатньо високу ефективність демонструє щомісячне призначення ПТ, особливо у перші місяці захворювання.

МІКРОСКОПІЧНИЙ ПОЛІАНГІЇТ (МП)

Лікування базується на ранньому застосуванні ГК і цитостатиків. При швидкому прогресуванні ниркової недостатності або проявах легеневиких геморагій проводять комбіновану терапію, яка складається з курсів плазмаферезу, ПТ метилпреднізолоном, ЦФ та внутрішньовенного імуноглобуліну.

ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ (ГВ)

У разі тяжкого перебігу ГВ (абдомінальний синдром, кровохаркання, ураження нирок) можливе призначення ПТ із подальшим застосуванням ГК перорально. У ряді випадків ефективним є призначення плазмаферезу, циклоспорину А, азатиоприну, гепарину, дезагрегантів.

ГІГАНТОКЛІТИННИЙ АРТЕРІЇТ (ГА)

Основний метод лікування ГА — призначення ГК у дозах 20 мг/добу. Лише при дуже тяжкому перебігу захворювання доза ГК може підвищуватись до

60–80 мг/добу або проводитись ПТ. ПТ необхідно призначати при сліпоті, що раптово розвинулась, або при прогресуючій втраті зору. У доповнення до терапії ГК в окремих випадках може застосовуватись метотрексат, ЦФ, циклоспорин А.

АРТЕРІЇТ ТАКАЯСУ (АТ)

Основним методом лікування є призначення ГК в початковій дозі 1 мг/кг маси тіла з подальшим зниженням до підтримуючої дози. Ефективність лікування від 20 до 100%. У разі тяжкого, рецидивного перебігу доцільно проводити щомісячні курси метилпреднізолоном та ЦФ (9–12 міс) та призначати преднізолон у невисоких дозах перорально.

ПТ метилпреднізолоном, частіше в комбінації з ЦФ та плазмаферезом, використовується для лікування інших системних васкулітів, таких як облітеруючий тромбангіїт (хвороба Вінівартера — Бюргера), есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт, ангіїт шкіри, синдром Чарга — Строса.

Особливості призначення ПТ у хворих на системні васкуліти:

- при тяжкому перебігу захворювання;
- у комбінації з ЦФ.

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПРИ ХВОРОБІ ШЕГРЕНА (ХШ)

Інтенсивна терапія при ХШ застосовується у разі кризового перебігу з метою зниження високої запальної та імунологічної активності, зміни характеру перебігу та покращання прогнозу захворювання.

Показання до проведення ПТ метилпреднізолоном при ХШ:

- довготривале масивне збільшення слинних залоз із наявністю лімфоїдної проліферації IV ступеня та синтезом моноклональних імуноглобулінів у біоптатах слинних залоз;
- випітний серозит;
- псевдолімфома, MALT (mucosa associated lymphoid tissue) — лімфома, лімфоплазмоцитарна лімфома;
- фокуси лімфоїдної інфільтрації легень, альвеолярний легеневикий фіброз;
- інтерстиціальний нефрит, імунокомплексний, кріоглобулінемічний нефрит;
- виразково-некротичний васкуліт;
- мононеврит, поліневрит, енцефаломієлополірадикулоневрит, поперечний мієліт, цереброваскуліт;
- аутоімунна гемолітична анемія та тромбоцитопенія;
- тяжка медикаментозна алергія (кропив'янка, набряк Квінке, феномен Артюса);
- за наявності протипоказань до застосування цитостатиків.

Слід відмітити, що застосування ПТ метилпреднізолоном та ЦФ у багатьох випадках більш ефективне, однак необхідно враховувати можливість розвитку гепатотоксичного ефекту в пацієнтів із ХШ з порушеною функцією печінки. Перед застосуванням ЦФ необхідно перевірити можливість розвитку гепатотоксичного ефекту. Для цього пробно вво-

диться внутрішньом'язово 200 мг ЦФ і на наступний день перевіряється рівень трансаміназ у крові. При підвищенні показників вище норми від використання ЦФ у комбінованій ПТ слід відмовитися. ПТ може проводитися за класичною схемою протягом 3 діб, у тяжких випадках (поліневрит, енцефаломієлополірадикулонефрит, гострий кріоглобулінемічний гломерулонефрит із швидкопрогресуючою нирковою недостатністю, виразково-некротичний васкуліт, лімфоплазмоцитарна лімфома) доза метилпреднізолону та ЦФ, що вводиться протягом 1 міс, може досягати 15 та 4 г відповідно. Необхідно ретельно контролювати гематологічні показники, враховуючи можливість мієлосупресії. У проміжках між курсами ПТ залежно від тяжкості системних проявів та лабораторної активності захворювання, пацієнтам призначають 10–60 мг преднізолону. Після досягнення клінічного ефекту та нормалізації показників запальної/імунологічної активності хворих переводять на підтримувальні дози преднізолону/метилпреднізолону та цитостатиків (хлорбутину, ЦФ).

При ХШ можуть розвиватися кризові стани. Такими кризовими станами є генералізовані виразково-некротичний васкуліт, кріоглобулінемічний гломерулонефрит, поліневрит, цереброваскуліт, енцефаломієлополірадикулонефрит, поперечний мієліт, ішемія верхніх і нижніх кінцівок внаслідок некротизуючого васкуліту. Ці стани мають дуже швидкий перебіг і без використання інтенсивних методів лікування закінчуються летально або призводять до тяжкої інвалідизації хворих.

Показання до проведення екстракорпоральної терапії при ХШ

Абсолютні:

- виразково-некротичний васкуліт;
- кріоглобулінемія із моноклональними РФ у кріопреципітатах;
- кріоглобулінемічний гломерулонефрит;
- енцефаломієлополірадикулонефрит, поліневрит, демієлінізуюча мієлопатія, ішемія верхніх та нижніх кінцівок внаслідок некротизуючого васкуліту.

Відносні:

- гіпергамаглобулінемічна пурпура;
- мононеврит;
- медикаментозний дерматит, набряк Квінке, феномен Артюса;
- псевдолімфома;
- альвеолярний легеневий фіброз.

У разі алергічних реакцій, інтерстиціального нефриту з ознаками хронічної ниркової недостатності, а також при тяжких офтальмологічних проявах перевагу надають гемосорбції. В інших випадках системних проявів ХШ більш ефективним є плазмаферез, кріоаферез та подвійна фільтрація плазми крові. При кріоглобулінемії краще використовувати кріоаферез та подвійну фільтрацію плазми крові. Такі процедури виконуються із 3–5-денними перервами. Після закінчення процедури вводять від 250 до 1000 мг метилпреднізолону та 200–1000 мг ЦФ залежно від тяжкості системних проявів ХШ. За наявності гіпергамаглобулінемічної пурпури проводять 3–5 процедур, при кріоглобу-

лінемічній пурпурі — 7–10. Доцільно використовувати програмні курси плазмаферезу протягом 1 року до досягнення стійкої ремісії клінічних та лабораторних проявів васкуліту.

Інтенсивна терапія ХШ сприяє розвитку стійкої ремісії у хворих із полісерозитом, аутоімунною гемолітичною анемією, гломерулонефритом, некротизуючим васкулітом, медикаментозним дерматитом, цереброваскулітом та зумовлює більш сприятливий перебіг захворювання у пацієнтів із моноклональною кріоглобулінемією, альвеолярним легенеvim фіброзом, енцефаломієлополірадикулонефритом, поліневритом, лімфоплазмоцитарною лімфоною.

Особливості ПТ при ХШ:

- «класична» ПТ при рецидивному паротиті та кератокон'юктивіті;
- комбінована ПТ метилпреднізолоном та ЦФ у разі розвитку васкуліту;
- синхронне проведення ПТ і плазмафереза при станах, що загрожують життю.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНІ ЗАПАЛЬНІ МІОПАТІЇ

Лікування базується на тривалому прийомі ГК всередину у високих дозах, преднізолону — 1,5–2 мг/кг/добу. Саме ця терапія забезпечує здебільшого ефективність із багаторічною ремісією або навіть одужанням. ПТ метилпреднізолоном за класичною схемою або в комбінації з ЦФ може бути використана тільки у двох клінічних ситуаціях:

- порушення функції ковтання та дихання за рахунок ураження м'язів відповідних груп;
- при дерматоміозиті з поширеним шкірним синдромом, що не зникає при пероральному прийомі преднізолону (можливе комбінування з плазмаферезом та довшим імуноглобуліном).

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 2004.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Практичні навички в ревматології. Навч. посібник. Київ.
- Насонов Е.Л. (ред.)** (2006) Клинические рекомендации. Ревматология, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 270 с.
- Насонов Е.Л. (ред.)** (2008) Клинические рекомендации и алгоритмы. Ревматология. Влага Медиа, Москва, 112 с.
- Насонова В.А., Соловьев С.К., Иванова М.М., Васильев В.И., Шуба Н.М. (ред.)** (2006) Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона. Киев, 28 с.
- De Bosscher K., Vanden Bergche W., Haegman G.** (2003) The inplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor – kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr. Rev.*, 24: 488–522.
- Deinzer R., Granrath N., Stuhl H., Twork L., Idel H., Waschul B., Herforth A.** (2004) Acute stress effects on local IL-1 beta responses to phagocytosis in a human in vivo model. *Brain behave. Immun.*, 18: 458–467.
- Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M., Boumpas D., Buttgerit F., Caeyers N., Choy E.F., Cutolo M. et al.** (2008) Клінічні настанови, основані на доказовій базі рекомендації європейської антиревматичної ліги щодо застосування терапії глюкокортикоїдами при ревматичних захворюваннях. *Укр. ревматол. журн.*, 3(33): 4–11.

O' Connor K.A., Johnson J.D., Hansen M.K., Weisler Frank J.L., Maksimova E., Watkins L.R., Maier S.F. (2003) Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain. Res.*, 2003: 991: 123–132.

Rhein T., Cidlowski J.A. (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids—New mechanisms for old Drugs. *N. Engl. J. M.*, 353: 1711–1723.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Н.М. Шуба

Резюме. В статье представлены современные аспекты применения глюкокортикоидов, подробно описаны патофизиологические основы их влияния на систему иммунитета и воспалительные реакции. Рассмотрены особенности оказания помощи больным с неотложными состояниями, а именно с отдаленными типами аутоиммунных кризов.

Ключевые слова: ревматические болезни, глюкокортикоиды, пульс-терапия, метилпреднизолон.

EXIGENT CONDITIONS IN RHEUMATIC PATIENTS: CURRENT CONCEPTION OF TREATMENT

N.M. Shuba

Summary. The current aspects of glucocorticoids usage is presented in the article. The pathophysiological basis on their influence on the immunity and inflammation reactions described in details. Specificity of the administration of patients with exigent conditions, namely with some types of autoimmune crisis, are considered.

Key words: rheumatic diseases, glucocorticoid, pulse-therapy, methylprednisolone.

Адреса для листування:

Шуба Неля Михайлівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Статины могут снижать риск развития рака предстательной железы

По материалам www.mayoclinic.org;
www.bloomberg.com; www.forbes.com

Результаты долгосрочного обсервационного клинического исследования, представленные на встрече Американской ассоциации урологов (American Urological Association), проходящей 25–30 апреля этого года в Чикаго, предполагают, что у пациентов, принимающих статины, существует более низкий риск развития рака предстательной железы по сравнению с теми, кто не принимает препараты этой группы, — сообщает сайт «Mayo Clinic».

Исследователи на протяжении приблизительно 15 лет наблюдали 2447 мужчин в возрасте 40–79 лет. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов, принимавших статины, вероятность диагностирования рака предстательной железы в 3 раза ниже по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты. «Наше исследование наглядно свидетельствует, что применение статинов связано с втрое сниженным риском диагностирования рака предстательной железы», — отметил в своем комментарии руководитель исследовательской группы Родни Бро (Rodney Breau).

Исследователь Дженнифер Совер (Jennifer St. Sauver) добавила, что у статинов могут быть и другие позитивные стороны для пациентов, которые принимают их при кардиоваскулярных заболеваниях или для снижения уровня холестерина в крови. Однако, как подчеркнула Дж. Совер, необходимо получить больше информации, прежде чем рекомендовать мужчинам принимать статины с целью профилактики подобных урологических проблем.

В США за последние 10 лет возросло применение антипсихотических препаратов

По материалам www.usatoday.com;
content.healthaffairs.org

Анализ федеральной базы данных США показал, что применение отпускаемых по рецепту лекарственных средств для терапии психиатрических расстройств за период с 1996 по 2006 г. возросло, в частности благодаря доступности страховой медицины и увеличению диагностирования врачами первой помощи. Автор данного исследования Шерри Глид (Sherry A. Glied) отмечает, что такие результаты обусловлены большим доступом к медицинской помощи всех возрастных популяций. Согласно результатам анализа, которые были опубликованы в журнале «Health Affairs», назначение психотропных препаратов за изучаемый период стало вдвое больше у людей в возрасте старше 65 лет. Кроме того, назначение таких препаратов у детей увеличилось на 50% в период между 1996 и 2006 г., а у взрослых младше 65 лет на 73%. Соавтор исследования Ричард Франк (Richard Frank) отметил, что такой скачок среди более старшей популяции главным образом обусловлен увеличением назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антипсихотических средств.

Анализ обзора по расходам на амбулаторное лечение показал, что в США за 10-летний период расходы на лечение психических заболеваний на душу населения выросли более чем на 30%. Кроме того, затраты на препараты, применяемые в психиатрии, составили 51% по сравнению с 26% для всех других затрат на здравоохранение. Р. Франк высказал предположение, что тенденция к большему использованию антипсихотических препаратов отражает доступность такого лечения и сравнительно низкую востребованность психотерапевтических методов.