

Принципы рациональной глюкокортикоидной терапии при лечении ревматических заболеваний

И. Б. Башкова, И. В. Мадянов

Применение глюкокортикоидов (ГК) в клинической практике стартовало в 1948 г. после успешного применения американским исследователем Р. Hench кортизона при лечении ревматоидного артрита (РА). Первым пациентом, получившим данное лечение, стала Mrs. Gardner, 29-летняя женщина, страдавшая тяжелой эрозивной формой РА и вынужденная передвигаться в инвалидной коляске. Через 4 дня терапии кортизоном в дозе 100 мг в день она встала на ноги и смогла самостоятельно ходить [1]. В последующем четкое противовоспалительное действие и ряд других позитивных эффектов, свойственных ГК, нашли широкое применение не только при лечении заболеваний ревматологического, но и других профилей.

По мере накопления клинического опыта применения ГК становилось очевидным, что эти средства, наряду с положительными эффектами, способны оказывать на организм и многоплановое отрицательное действие. Балансируя между полезными и нежелательными эффектами этих препаратов, клиницисты постепенно стали формулировать рациональные подходы к применению ГК при различных заболеваниях. В полной мере это касается и ревматических заболеваний (РЗ), успешное применение ГК при которых имеет более чем 70-летнюю историю.

Целью настоящего сообщения явилось освещение основных принципов рациональной глюкокортикоидной терапии при лечении РЗ.

Первоочередное требование к назначению ГК при лечении РЗ — наличие строгих показаний к их применению (табл.), недопустимо использование этих средств в качестве терапии *ex juvantibus* [2].

Показания и режим дозирования системных ГК при РЗ			Таблица
Заболевание	Показание	Режим дозирования (в пересчете на преднизолон)	
Системная красная волчанка	Невысокая степень активности без поражения жизненно важных органов	Не более 20–25 мг/сут	
	Прогрессирующее течение с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов	Из расчета 1,0 мг/кг массы тела в сутки	
Системная склеродермия	Прогрессирующее диффузное поражение кожи, миозит, экссудативные серозиты, интерстициальное поражение легких	В дозе 10–15 мг/сут. Использование более высоких доз ГК (> 15 мг/сут) может спровоцировать развитие склеродермического почечного криза	
Идиопатические воспалительные миопатии	Абсолютное показание	Не менее 1 мг/кг массы тела в сутки	
Системные васкулиты	Преимущественное поражение крупных сосудов	Из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки (но не более 80 мг/сут)	
	Узелковый полиартериит		
	Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра, ассоциированное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами		
	IdA-васкулит с поражением почек		
Ревматическая полимиалгия	Основная линия терапии	15 мг/сут	
	В сочетании с гигантоклеточным артериитом	Из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки	
Болезнь (синдром) Шегрена	Рецидивирующие слезадениты и минимальные системные проявления	5 мг/сут или через день	
	Тяжелые системные проявления	20–60 мг/сут	
Ревматоидный артрит	Симптоматическая терапия в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами	Менее 10 мг/сут. Проведение монотерапии ГК не рекомендуется	
Болезнь Стилла взрослых	Абсолютное показание независимо от клинических проявлений	Из расчета 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки	
Подагра	Купирование острого приступа подагрического артрита	30–35 мг/сут	

Различают заместительную (при надпочечниковой недостаточности), супрессивную (например, при адреногенитальном синдроме) и фармакодинамическую терапию ГК. Последняя форма гормонотерапии представляет собой наиболее частый вариант применения ГК в ревматологии и, в свою очередь, делится на локальную (местную) и системную терапию. В клинической практике наиболее распространенным способом системного применения ГК является пероральный.

В зависимости от длительности действия, которое коррелирует с периодом полураспада ($T_{1/2}$) препарата, ГК подразделяются на три группы [3]:

- короткой продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 8–12 ч) — гидрокортизон, кортизон;
- средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 12–36 ч) — преднизон, преднизолон, метилпреднизолон;
- длительного действия ($T_{1/2}$ — 36–54 ч) — триамцинолон, бетаметазон, дексаметазон.

В терапии РЗ наибольшее применение находят препараты средней продолжительности действия — преднизолон и метилпреднизолон, обладающие более высокой (в 4–5 раз) глюкокортикоидной активностью по сравнению с короткодействующими аналогами, в частности, с гидрокортизоном. Системное использование препаратов длительного действия ограничено тем, что они более выражено, в сравнении с ГК средней длительности,

угнетают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось. Следовательно, препараты длительного действия относительно скоро способны вызвать атрофию коры надпочечников и индуцировать надпочечниковую недостаточность, чем препараты средней длительности действия.

Существует ряд РЗ, при которых системное применение ГК нецелесообразно из-за низкой эффективности или возможности развития тяжелых осложнений. К ним относятся остеоартрит, дегенеративные поражения позвоночника, фибромиалгия, остеонекрозы, инфекционные артриты, анкилозирующий спондилит (за исключением сочетания последнего с воспалительными заболеваниями кишечника), псориазический артрит, синдром Рейно [4].

Из-за того, что при системной фармакодинамической терапии зачастую используются дозы ГК, значительно перекрывающие физиологические потребности, этому лечению всегда в той или иной мере сопутствуют нежелательные проявления. Согласно D. T. Voimpras [5], эти проявления условно можно разделить на следующие разновидности:

- характерные для инициального этапа терапии (по существу, неизбежные): бессонница, эмоциональная лабильность, повышенный аппетит и/или прибавка в массе тела;
- типичные при наличии у больных факторов риска или сопутствующем применении других лекарственных средств: артериальная гипертензия, гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета), язвообразующий эффект, угревая сыпь;
- ожидаемые при применении высоких доз в течение длительного времени: кушингоидный синдром, угнетение ГГН-оси, склонность к инфекционным заболеваниям, остеонекроз, миопатия, нарушение заживления ран;
- поздние, вероятно дозозависимые: остеопороз, атрофия кожи, катаракта, атеросклероз, задержка роста у детей, жировая дистрофия печени;
- редкие и непредсказуемые: психоз, глаукома, гипертензионно-гидроцефальный синдром, эпидуральный липоматоз, панкреатит.

Важно подчеркнуть, что частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций зависят не только от дозы и длительности приема ГК, но и от исходного состояния органов и тканей, на функцию которых они влияют.

При назначении ГК следует максимально стремиться снизить их подавляющее действие на синтез собственных гормонов, что достигается с учетом циркадных ритмов функционирования ГГН-оси.

Максимальный уровень эндогенных ГК в крови наблюдается утром в интервале от 6 до 9 ч, минимальный — в середине ночи. Таким образом, прием экзогенных ГК утром, в период максимальной секреции эндогенных стероидов, будет оказывать меньший супрессивный эффект на ГГН-ось и, соответственно, в меньшей степени способствовать развитию вторичной надпочечниковой недостаточности. Предпочтителен однократный прием всей дозы ГК в утренние часы (от 6 до 8 ч). В этом случае подавление функции коры, связанное с приемом ГК, будет совпадать с естественной реакцией ГГН-оси в утренние часы, и секреция эндогенного кортизола будет осуществляться в прежнем количестве, как только снизится концентрация циркулирующего в крови синтетического ГК [6]. В случае невозможности однократного приема ГК (например, из-за высокой дозы) допустимо деление суточной дозы на два приема, при этом 2/3 дозы назначаются в 8 ч и 1/3 — днем (около полудня). Как только станет возможным, надо стремиться перевести пациента в течение 1–2 недель на однократный утренний прием всей суточной дозы ГК [4]. При этом важно помнить, что назначение ГК в вечерние часы в наибольшей степени угнетает ГГН-ось — считается, что опаснее давать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром. Во время так называемой физиологической секреторной паузы, длящейся в период с 20 ч до 3 ч, ГГН-ось наиболее чувствительна к стероидам, поэтому нерациональное (без учета циркадных ритмов функционирования ГГН) назначение ГК может привести к нарушению секреции эндогенного кортизола. В силу указанных причин не пригодны для циркадной терапии ГК длительного действия (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон), что существенно ограничивает их применение при длительной терапии РЗ.

Следует иметь в виду, что ГК, относящиеся к одной и той же по длительности действия группе, могут несколько отличаться между собой, что также необходимо учитывать при выборе препарата. Например, замечено, что среди ГК средней продолжительности действия применение преднизолона чаще ассоциируется с развитием остеопороза, асептических некрозов головок длинных трубчатых костей, повреждением слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), геморрагическими высыпаниями [7]. Причем, как показано нами, такое осложнение, как асептический некроз костей, при использовании высоких доз преднизолона может возникнуть за достаточно короткое время [8]. Из препаратов этой группы чаще предпочтение отдается метилпреднизолону. По крайней мере, это средство рассматривается в качестве препарата выбора у пациентов с нестабильной психикой, избыточной массой тела, с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, при атрофии скелетной мускулатуры [7].

Для парентерального введения (внутривенного и внутримышечного) используют только гомогенные хорошо растворимые соли ГК, к которым относятся сукцинаты (гидрокортизона натрия сукцинат, метилпреднизолона натрия сукцинат), гемисукцинаты (гидрокортизона гемисукцинат), фосфаты (бетаметазона динатрия фосфат). Напротив, для внутрисуставной терапии больше подходят труднорастворимые соли ГК, в частности, ацетаты

(гидрокортизона ацетат, метилпреднизолона ацетат, триамцинолона ацетат) и дипропионаты (бетаметазона дипропионат) [9].

При продолжительности приема ГК более 10 дней рекомендуется постепенное снижение дозы препарата для профилактики синдрома «отмены» и предупреждения обострения патологического процесса. Принято считать, что при достижении клинико-лабораторной ремиссии и снижении активности заболевания наиболее целесообразна «волнообразная» схема уменьшения дозы ГК. Как правило, суточную дозу уменьшают на 1/4–1/2 таблетки каждые 5–10–14 дней до достижения дозы 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), далее темпы снижения становятся еще более медленные (по 1/4 таблетки каждые 4–6 недель) [10]. Рекомендуется даже при небольшом ухудшении состояния на несколько дней вернуться к предыдущей дозе, а потом вновь попытаться уменьшить дозу. Особенно актуальна эта рекомендация в случае приближения к дозе, соответствующей физиологической потребности, то есть 5–7 мг/сут в пересчете на преднизолон.

При достижении эффективных поддерживающих доз ГК (после подавления воспалительной и иммунологической активности) можно предпринять попытку перехода на альтернирующий режим терапии — назначения удвоенной поддерживающей дозы ГК средней продолжительности действия однократно утром каждые 48 ч — для снижения вероятности подавления функции надпочечников и уменьшения выраженности побочных эффектов ГК. Однако следует учесть, что такая тактика может оказаться неприемлемой, вследствие ухудшения самочувствия пациентов в день отсутствия приема ГК [2, 4].

При длительной терапии ГК, а также на протяжении 1 года после отмены препаратов функциональные возможности надпочечников ограничены, что следует учитывать при стрессовых воздействиях, в том числе в случаях хирургических вмешательств [11].

Многообразие неблагоприятных эффектов ГК диктует необходимость принятия комплекса мер, направленных на их предупреждение или, по крайней мере, на «смягчение» их отрицательных воздействий на организм больного. Среди них — тщательный клинический и параклинический контроль за признаками потенциальных осложнений глюкокортикоидной терапии, а также проведение терапии «прикрытия» в группах риска развития этих осложнений [12, 13]. Эти меры должны включать следующие направления.

Наблюдение за динамикой массы тела. Следует добиваться соблюдения диеты пациентом. Важно осуществлять наблюдение за появлением периферических отеков.

Контроль артериального давления. Необходимо рекомендовать пациенту уменьшить потребление поваренной соли. Важно оптимизировать антигипертензивную терапию (назначаются блокаторы медленных кальциевых каналов, калийсберегающие диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II и др.).

Контроль гликемии. ГК способствуют снижению толерантности к углеводам вплоть до развития явного сахарного диабета [14]. При стероидном диабете в большей мере подвержена увеличению постпрандиальная гликемия и гликемия во второй половине дня. Лечение стероидиндуцированного диабета проводится по тем же принципам, что и лечение обычного сахарного диабета.

Мониторинг липидограммы крови. Прием ГК часто приводит к дислипотеидемии. В этих случаях может быть рекомендован прием статинов.

Оценка электролитов крови. В первую очередь речь идет об уровне калия в крови, который при лечении ГК склонен к снижению. Следует помнить, что риск развития гипокалиемии возрастает при сопутствующем применении диуретиков (за исключением калийсберегающих). Для профилактики гипокалиемии может быть рекомендован прием препаратов калия в прерывистом режиме.

Контроль за ulcerогенными эффектами ГК. Образование язв в ЖКТ традиционно относят к числу наиболее опасных осложнений глюкокортикоидной терапии. Показано, что развитие стероидных язв чаще наблюдается при применении преднизолона. В реальной клинической практике эффективным средством контроля за ulcerогенными эффектами ГК продолжает оставаться эзофагогастродуоденоскопия. Следует учитывать, что риск ulcerогенного повреждения ЖКТ возрастает при совместном использовании ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов [15]. Для предупреждения язвообразования у пациентов с язвенным анамнезом и предрасположенных к нему лиц назначаются ингибиторы протонного насоса.

Оценка состояния костной системы. Прием ГК в дозе $\geq 2,5$ мг/сут по преднизолону в течение 3 и более месяцев ассоциируется с развитием остеопороза [16]. В этих случаях показано назначение бисфосфонатов (алендроновой, ризедоновой или золедроновой кислоты). Требуется оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут) и модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, регулярные физические упражнения, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, профилактика падений). Учитывая, что ГК способствуют нарушению метаболизма витамина D, в частности, снижению процессов гидроксилирования кальциферола, иногда представляется целесообразным использование в комплексном лечении стероидного остеопороза активных метаболитов витамина D, среди которых предпочтение нами отдается альфакальцидолу

[17].

Особое внимание следует обращать на появление любых «новых» болей и скованности в тазобедренном, плечевом и коленном суставах, поскольку терапия ГК способствует развитию асептических некрозов костей. Это осложнение терапии ГК необратимо, и для его своевременной диагностики может потребоваться магнитно-резонансная томография «заинтересованного» сустава.

Контроль за состоянием скелетной мускулатуры. При терапии ГК имеется риск поражений мышц. Развитие миопатий (слабость и атрофия скелетных мышц, плечевого и тазового пояса) чаще ассоциируется с применением высоких доз ГК, в частности при использовании фторированных производных (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон). Для предупреждения потери мышечной массы рекомендуются неинтенсивные физические упражнения [18].

Важно подчеркнуть, что выраженные стероидиндуцированные миопатии являются показанием к прекращению терапии ГК [19].

Офтальмологический контроль. Следует учитывать возможное отрицательное влияние длительной терапии ГК на орган зрения. В частности, при этом виде терапии существует потенциальная угроза повышения внутриглазного давления и развития задней субкапсулярной катаракты. Поэтому периодическое измерение внутриглазного давления и исследование глаз с помощью щелевой лампы должны рассматриваться в качестве методов скрининга этих нарушений.

Контроль за развитием инфекционных осложнений. Известно, что ГК обладают иммуносупрессивным действием — подавляют активность нейтрофилов и моноцитов, вызывают лимфопению и приводят тем самым к снижению устойчивости организма к инфекциям. При наличии инфекционного процесса терапия ГК должна проводиться только в случае абсолютной необходимости под прикрытием адекватных и эффективных антибактериальных, противовирусных или противогрибковых препаратов. Возможна реактивация латентно протекающих заболеваний, таких как хронический пиелонефрит, остеомиелит, микозы, туберкулез, опоясывающий герпес и др.

Оценка других рисков, связанных с глюкокортикоидной терапией. Следует учитывать вероятность и других побочных эффектов ГК, которые могут проявляться у некоторых пациентов достаточно выразительно. В частности, ГК могут усилить тромбогенный потенциал крови, что важно учитывать у лиц, склонных к тромбозам. Замечено их многообразное влияние на нервно-психический статус, репродуктивную функцию. Их применение может сказаться на состоянии кожных покровов (истончение кожи, появление стрий и т. д.), что, из-за связанных с этим косметических дефектов, оказывает на психику пациента дополнительное угнетающее действие.

Словом, проведение глюкокортикоидной терапии предполагает постоянный и многоплановый контроль за ее возможными осложнениями. При этом важно иметь в виду, что эти осложнения могут протекать латентно и/или иметь отсроченный характер. Клиническая практика показывает, что соблюдение перечисленных принципов рациональной глюкокортикоидной терапии позволяет минимизировать риски этого лечения и обеспечить достаточную эффективность применения ГК у больных ревматологического профиля.

Заключение

Таким образом, глюкокортикоидная терапия — действенное средство в комплексном лечении большинства РЗ. Однако ее применение наряду с позитивными эффектами сопряжено с многочисленными рисками (нежелательными реакциями), которые возрастают при увеличении дозы ГК и длительности их применения. Принципы рациональной глюкокортикоидной терапии основываются на строгом соблюдении показаний к применению ГК, выборе способа их ведения, назначении наиболее оптимального препарата, подборе эффективного дозового режима, длительности лечения, темпах снижения дозы и своевременной отмене ГК при достижении приемлемых результатов лечения. Обязательным условием этого лечения является тщательный мониторинг потенциальных осложнений глюкокортикоидной терапии, в том числе с учетом индивидуальных рисков пациента, страдающего РЗ.

Литература

1. Marson P., Pasero G. История изучения системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. 2008; 46 (4): 88–93. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-543>.
2. Зборовский А. Б. Глюкокортикостероиды в ревматологии // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2001; 1: 12–15.
3. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 199–205.
4. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В. Системное применение глюкокортикоидов при ревматических заболеваниях // Русский медицинский журнал. 1999; 8: 371–377.
5. Boumpas D. T., Chrousos G. P., Wilder R. L. et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates // Ann. Int. Med. 1993; 119: 1198–1208.

6. Муравьев Ю. В., Муравьева Л. А. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011; 2: 71–78.
7. Ландышев Ю. С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // Амурский медицинский журнал. 2014; 1 (5): 10–29.
8. Башкова И. Б., Мадянов И. В. Множественные нетравматические остеонекрозы крупных суставов у молодого человека, спровоцированные непродолжительным лечением глюкокортикоидами // Русский медицинский журнал. 2016; 24 (2): 125–128.
9. Игнатенко О. В., Водоевич В. П. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта // Журнал Гродненского ГМУ. 2006; 1: 7–13.
10. Салихов И. Г., Лапшина С. А., Кириллова Э. Р. Лечение ревматоидного артрита // Практическая медицина. 2008; 8 (32): 3–7.
11. Секреты ревматологии / Под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с.
12. Барскова В. Г., Решетняк Т. М., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по применению системной глюкокортикоидной терапии при ревматических болезнях // Современная ревматология. 2008; 2: 9–12.
13. Комердус И. В., Будул Н. А., Чеканова А. В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. 2017; 1: 45–48.
14. Jessica L. H., Roy E. W. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment // Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30 (2): 96–102.
15. Mario G. Steroid ulcers: Any news? // World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2013; 4 (3): 39–40.
16. Торопцова Н. В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза // Научно-практическая ревматология. 2018; 2 (56): 144–151.
17. Башкова И. Б., Мадянов И. В. Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом // Русский медицинский журнал. 2018; 12 (2): 99–102.
18. Siamak M.-K., Victoria P. W. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects // Int J Dermatol. 2010; 49 (3): 239–248.
19. Борисова Е. О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии // Клиническая геронтология. 2009; 8–9: 19–26.

И. Б. Башкова*¹, кандидат медицинских наук

И. В. Мадянов**, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБУ ФЦТОЭ МЗ РФ**, Чебоксары

** **ГАУ ДПО ИУВ МЗ ЧР**, Чебоксары

¹ Контактная информация: innabashkova@yandex.ru

Принципы рациональной глюкокортикоидной терапии при лечении ревматических заболеваний/ И. Б. Башкова, И. В. Мадянов

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 24-27

Теги: ревматоидный артрит, системная терапия, подагра, васкулит.
