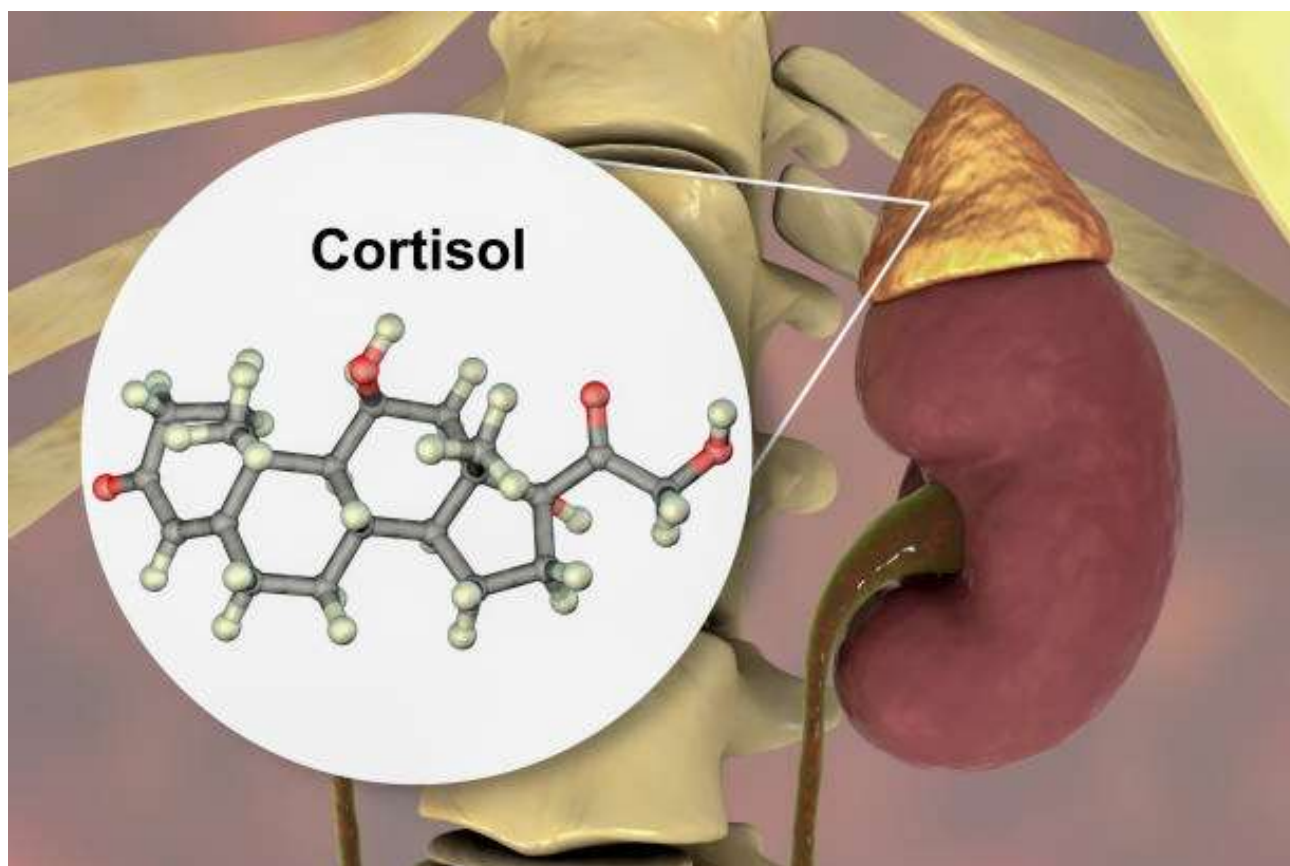


Рішко М.В., Кедик А.В., Прилипко Л.Б., Куцин О.О.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

*Методичні рекомендації*



Ужгород 2022

**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»**

**Медичний факультет**

**Кафедра госпітальної терапії**

**ВИКОРИСТАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ  
ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

*Методичні рекомендації*

*Ужгород – 2022*

**УДК 616-002.77:615.357**

Методичні рекомендації призначені для студентів V, VI курсів медичного факультету, лікарів-інтернів та практикуючих лікарів.

**УКЛАДАЧІ:**

**РІШКО Микола Васильович** – доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії

**КЕДИК Антоніна Володимирівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри госпітальної терапії

**ПРИЛИПКО Любомира Богданівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри госпітальної терапії

**КУЦИН Олександр Олександрович** - кандидат медичних наук, доцент кафедри госпітальної терапії

**Рецензенти:**

**Чендей Т. В.** – кандидат медичних наук, доцент кафедри госпітальної терапії медичного факультету

**Когутич І. І.** – кандидат медичних наук, доцент кафедри госпітальної терапії медичного факультету

Затверджено і рекомендовано до друку на засіданні кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №1 від 30 серпня 2022 р.), засіданні методичної комісії (протокол №2022-2 від 26 вересня 2022 р.) та на Вченій раді медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №9 від 20 жовтня 2022 р.).

## **Зміст**

|  |    |
|--|----|
| Список умовних скорочень.....  | 4  |
| Загальні відомості про глюкокортикоїди.....  | 6  |
| Пульс-терапія глюкокортикоїдами.....   | 11 |
| Застосування глюкокортикоїдів при ревматоїдному артриті.....                       | 13 |
| Застосування ГК у лікуванні СЧВ та люпус-нефриту.....                              | 14 |
| ГК у лікуванні ревматичної поліміалгії.....  | 17 |
| ГК у терапії подагри.....  | 18 |
| Глюкокортикоїди у лікуванні системних васкулітів.....                              | 20 |
| Місце глюкокортикоїдів у лікуванні інших ревматичних захворювань.....              | 23 |
| Побічні явища глюкокортикоїдної терапії.....                                       | 25 |
| Рекомендації щодо системного безпечного застосування глюкокортикоїдів (EULAR)..... | 35 |
| Додатки.....   | 36 |
| Список використаної літератури.....  | 45 |

## **Список умовних скорочень**

АГ – артеріальна гіпертензія;  
АКТГ – адренокортикотропний гормон;  
В/в – внутрішньовенне введення;  
В/с – внутрішньосуглобове введення;  
ВАШ – візуально аналогова шкала;  
ГГН – гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози;  
ГК – глюкокортикоїди;  
ГКА – гігантоклітинний артеріїт;  
ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид 1;  
ГТГ – гонадотропний гормон;  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;  
ЛФК – лікувальна фізкультура;  
ММФ – мофетилу мікофенолат;  
МП – метилпреднізолон;  
МТ – метотрексат;  
МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини;  
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;  
ОА – остеоартрит;  
ОП – остеопороз;  
П/о – пероральний прийом;  
ПТ – пульс-терапія;  
РА – ревматоїдний артрит;  
РМП – ревматична поліміалгія;  
СВ – системний васкуліт;  
СІ ЦД – стероїд-індукований цукровий діабет  
ССЗ – серцево-судинні захворювання;  
СЧВ – системний червоний вовчак;  
УЗТ – уратзнижуюча терапія;

ХМП – хворобомодифікуючі препарати;  
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;  
цГКр- $\alpha$  – цитоплазматичним ГК-рецептором- $\alpha$ ;  
ЦД – цукровий діабет;  
ЦНС – центральна нервова система;  
ЦФ – циклофосфамід;  
ЧСС – частота серцевих скорочень;  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;  
AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons;  
ACR – American College of Rheumatology;  
BSR/BHPR – British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology;  
Can Vasc – Canadian network for research on vasculitides;  
ERA-EDTA –European renal Association-European dialysis and transplant association;  
ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases;  
EULAR – European League Against Rheumatism;  
FDA – Food and Drug Administration;  
GRE – glucocorticoid-response elements;  
IL – інтерлейкін;  
JBDS – Joint British Diabetes Societies;  
NF- $\kappa$ B – ядерний фактор  $\kappa$ B;  
OARSI – Osteoarthritis Research Society International;  
SBR – Brazilian Society of Rheumatology;  
SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index;  
TNF – tumour necrosis factor.

# ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

## Класифікація

Глюкокортикоїди (ГК) поділяються на *природні* – кортизон та гідрокортизон (кортизол), та на їх *синтетичні аналоги*: не галогенізовані – преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, клобетазол, мезиредон та галогенізовані (фторовані синтетичні похідні) — триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, флутиказон, флуоцинолон ацетонід. Додавання фтору до молекули ГК знижує мінералокортикоїдну властивість гормону, проте асоціюється з ризиком розвитку міопатії. Синтетичні глюкокортикоїди набагато активніші, ніж природні, тому еквівалентний ефект досягається при застосуванні менших доз.

Залежно від періоду напіввиведення розрізняють препарати *короткої дії* (гідрокортизон), *середньої тривалості* (преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон) та *тривалої дії* (дексаметазон, бетаметазон). Для тривалого прийому не рекомендовано призначати ГК тривалої дії.

За хімічною будовою всі глюкокортикоїди мають схожість з гідрокортизоном і відрізняються хімічними групами, приєднаними до його молекули, що призводить до суттєвих змін їх властивостей. Сам кортизол (гідрокортизон) утворюється шляхом перетворення прогормону кортизону в печінці. Синтетичні ГК мають різне співвідношення глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних ефектів, відповідно відрізняються як вираженістю протизапальної активності, так і профілем побічних реакцій. Мінералокортикоїдна активність практично відсутня у метилпреднізолоні, дексаметазоні та бетаметазоні, незначно виражена у преднізолоні і є найвищою у гідрокортизоні.

## Механізм дії та основні фармакодинамічні ефекти

Ефекти ГК є численними, включаючи підтримку гомеостазу, вплив на метаболізм та стан імунної системи, вони впливають на експресію близько 10% генів в організмі (див. табл. 1).

**Таблиця 1. Вплив глюкокортикоїдів на організм**

| На які ланки та процеси впливають | Характер впливу  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Імунна система</b>             | <ul style="list-style-type: none"><li>- Протизапальна дія (переважно при алергічних та аутоімунних реакціях) внаслідок пригнічення синтезу простагландинів, лейкотрієнів і простаглінінів, зменшення проникності капілярів, зниження хемотаксису імунокомпетентних клітин і активності фібробластів.</li><li>- Пригнічення клітинного імунітету, зниження активності Т-лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів, блокування аутоімунних реакцій при трансплантації органів.</li></ul> |
| <b>Водно-електролітний обмін</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Затримка в організмі іонів натрію і води (збільшення реабсорбції в дистальних відділах ниркових каналців), активне виведення іонів калію (для препаратів з мінералокортикоїдною активністю), збільшення маси тіла.</li><li>- Зменшення всмоктування іонів кальцію з їжею, зменшення їх вмісту в кістковій тканині (остеопороз), підвищення екскреції кальцію з сечею.</li></ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Вплив на метаболізм</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- На ліпідний обмін - перерозподіл жирової тканини (підвищене відкладення жиру в ділянці обличчя, шиї, плечового пояса, живота), гіперхолестеринемія.</li> <li>- На вуглеводний обмін - стимуляція глікоконєогенезу в печінці, зменшення проникності клітинних мембран для глюкози (можливий розвиток стероїдного діабету).</li> <li>- На білковий обмін - стимуляція анаболізму в печінці і катаболічних процесів в інших тканинах, зменшення вмісту глобулінів в плазмі крові.</li> </ul> |
| <b>Серцево-судинна система</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- підвищення артеріального тиску (стероїдна артеріальна гіпертензія) внаслідок затримки рідини в організмі</li> <li>- збільшення кількості і чутливості адренорецепторів в серці і судинах</li> <li>- посилення пресорної дії ангіотензину II.</li> </ul>   |
| <b>Вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози</b>  | - пригнічення внаслідок механізму негативного зворотного зв'язку.  |
| <b>Вплив на показники загального аналізу крові</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- прийом ГК супроводжується лейкоцитозом за рахунок зсуву формули вліво, що одночасно супроводжується лімфоцитопенією, моноцитопенією і еозинопенією; вони стимулюють еритроцитоз та тромбоцитоз.</li> <li>- зміни в гемограмі виявляються вже через 6-12 годин після прийому ГК і зберігаються при тривалому застосуванні цих ЛЗ протягом декількох тижнів</li> </ul>  |

У дорослої людини у нормі протягом доби виробляється близько 10-20 мг гідрокортизону (кортизолу), при стресі його продукція може підвищуватися до 200 мг/добу. Кортизол виділяється наднирниками у вигляді 8-12 порцій та має циркадний ритм секреції. Максимальна секреція кортизолу відбувається зранку (о 6-8 годині) та поступово знижується до базального рівня до 12-ої години, після чого йде різке зниження продукції гормону до вечора та у нічний час. Цей циркадний ритм секреції потрібно враховувати, призначаючи ГК (вся доза препарату має бути призначена зранку, або розділена на 2 прийоми до обіду), щоб екзогенні ГК меншою мірою впливали на роботу наднирників та вироблення ними ендогенних ГК.

Механізм дії глюкокортикоїдів обумовлений реалізацією геномних та негеномних ефектів.

**Геномні ефекти** глюкокортикоїдів призводять до зміни експресії генів на етапі транскрипції та післятранскрипційного процесингу, внаслідок чого здатні стимулювати синтез одних (процес трансактивації) та пригнічувати синтез інших (процес трансрепресії) клітинних білків. У фізіологічних або в низьких дозах ГК вільно проникають через клітинну мембрану та зв'язуються з цитоплазматичним ГК-рецептором- $\alpha$  (цГКр- $\alpha$ ). Після утворення комплексу «кортизол-цГКр- $\alpha$ » він транспортується до ядра. Даний комплекс зв'язується із акцепторними локусами – glucocorticoid-response elements (GRE) на промоторній ділянці ГК-залежного гена, що веде до активації транскрипції та підвищення синтезу регуляторних протеїнів (процес трансактивації). Саме завдяки процесу трансактивації ГК стимулюють вироблення ліпокортину, який блокує фосфоліпазу A2, не відбувається розпад фосфоліпідів з утворенням арахідонової кислоти і, відповідно, не синтезуються лейкотрієни та простагландини.



Взаємодія комплексу «кортизол-цГКр- $\alpha$ » із прозапальними факторами транскрипції (білок-активатор-1, регуляторний фактор інтерферонів-3 і ядерний фактор NF- $\kappa$ B), блокує їхнє зв'язування з регуляторними локусами дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що веде до пригнічення транскрипції відповідних прозапальних білків (процес трансрепресії). Так, наприклад, блокада NF- $\kappa$ B пригнічує синтезу інтерлейкіну-1, -6 та фактора некроза пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), знижує активність NO-синтази (див. рис. 1) [3].

Хоч геномні ефекти в ядрі клітини розпочинаються вже через 30 хвилин після прийому ГК, проте достатній терапевтичний ефекту на рівні органів і систем досягається через декілька днів.

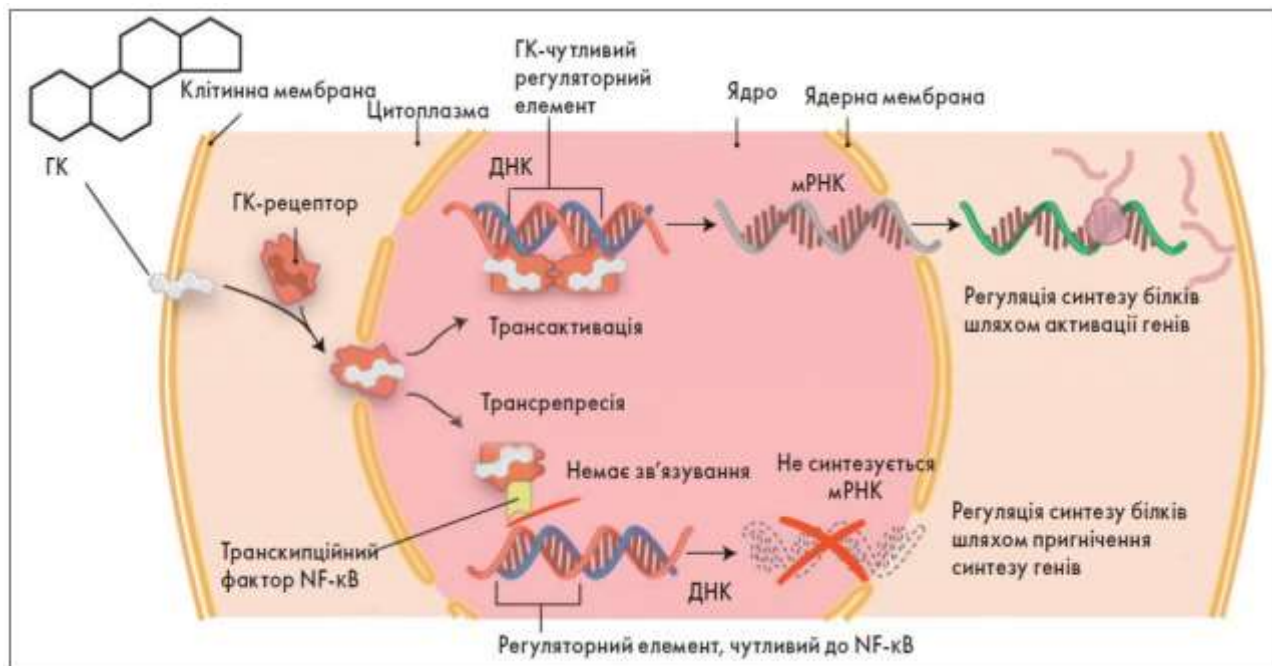


Рисунок 1 – Вплив глюкокортикоїдів на експресію генів (адаптовано за Huisman et al., 2006 та О.О. Гарміш, 2019)

**Негеномні ефекти** розвиваються протягом декількох секунд чи хвилин від початку застосування ГК у високих та надвисоких дозах.

*Виділяють два механізми виникнення негеномних ефектів ГК:*

- специфічні – зумовлені активацією мембранних ГК-рецепторів (які у фізіологічних умовах не залучаються);
- неспецифічні – виникають за умови, коли ГК у дуже високих дозах зв'язують всі існуючі ГК-рецептори у клітинній мембрані, у мембранах мітохондрій, активуючи при цьому внутрішньоклітинні зміни метаболізму.

*Виділяють чотири групи негеномних ефектів:*

- стабілізація клітинної мембрани та мембрани органел, зниження проникності ендотелію капілярів, захист клітин від цитотоксичної дії;
- пригнічення активності моноцитів;
- пригнічення міграції лейкоцитів у зону запалення;

- зниження функціональної активності моноцитів, макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів та фібробластів.

Найбільший негеномний ефект забезпечують дози, починаючи з 60 мг до 250 мг та вище за преднізолоновим еквівалентом.

**Градація доз системних ГК** згідно рекомендацій I Європейського симпозиуму по ГК терапії, 2001 (дозування представлені у еквіваленті по преднізолону):

- **низькі дози  $\leq 7,5$  мг/добу.** При використанні низьких доз негеномні ефекти не реалізуються. Побічні ефекти майже відсутні. Застосовуються зазвичай у якості підтримуючої терапії.

- **середні дози  $> 7,5$  мг та  $\leq 30$  мг/добу.** Негеномні ефекти середніх доз виражені незначно. Побічні ефекти значні та дозозалежні. ГК у середніх дозах використовують у якості початкового лікування первинних хронічних ревматичних захворювань.

- **високі дози  $> 30$  мг та  $\leq 100$  мг/добу.** Негеномні ефекти виражені (+). Виражені побічні ефекти при довготривалому лікуванні (від 1,5-2 міс.). Високі дози ГК використовують у якості початкового лікування підгострих захворювань, що не загрожують життю, або наявності вісцеральних уражень при РА та інших ревматологічних захворювань.

- **дуже високі дози  $> 100$  мг/добу.** Негеномні ефекти значні (+++). Побічні ефекти виражені, дуже високі дози не використовують для довготривалого лікування ( $>4$  тиж). Застосовують у разі початкового лікування захворювань або загострень хвороб сполучної тканини, що загрожують життю, системних васкулітів та ревматоїдному артриті (РА).

- **пульс-терапія  $\geq 250$  мг/добу** однократно чи протягом декількох днів. Негеномні ефекти значно виражені (+++). Побічних ефектів відносно небагато при лікуванні до 5 днів. Використовують ударну терапію при гострому чи небезпечному для життя перебігу хвороб сполучної тканини, системного васкуліту чи РА.

#### **Еквівалентні дози глюкокортикоїдів:**

Преднізолон 5 мг = метилпреднізолон 4 мг = триамцинолон 4 мг = дексаметазон 0,75 мг = гідрокортизон 20 мг = бетаметазон 0,6 мг

Глюкокортикоїди відрізняються за наявністю глюко- та мінералкортикоїдних ефектів і за здатністю пригнічувати вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники ( вісь ГГН, див. табл. 2).

**Таблиця 2. Порівняльна характеристика глюкокортикоїдів в еквівалентах** (адаптовано за Н.М.Шуба)

| Лікарський засіб (доза) | ГК-активність | Мінералкортикоїдна активність | Пригнічення осі 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 |

Примітки: ГГН- гіпоталамус-гіпофіз-наднирники

### Види глюкокортикоїдної терапії:

- **замісна** – поповнення нестачі ГК в організмі, які повинні імітувати як базальну секрецію, так і збільшення ГК при стресі. Застосовується при первинній (сепсис, крововилив у наднирники, туберкульозне ураження наднирників) та вторинній наднирниковій недостатності. ГК вводять з урахуванням їх добового ритму: 2/3 дози – в 7-8 год. зранку, 1/3 дози – в 14-15 год.
- **супресивна** – пригнічення стероїдогенезу в корі наднирників шляхом гальмування вироблення адренокортикотропного гормону (АКТГ) і кортиколиберину. Застосовують при вродженій дисфункції наднирників – адрено-генітальному синдромі.
- **патогенетична (фармакодинамічна)** – використання позаметаболічних фармакотерапевтичних ефектів ГК (протизапальний, імуносупресивний, протиалергічний). Застосовують при лікуванні запальних, аутоімунних та алергічних процесів.

## ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ

*Пульс-терапія* (ПТ) із застосуванням глюкокортикоїдів – це внутрішньовенне (в/в) введення надвисоких доз (>250 мг/добу) ГК для досягнення швидкого терапевтичного ефекту та зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів.

Найчастіше для ПТ застосовують метилпреднізолону (МП) натрію сукцинат. Преднізолон поступається МП за клінічною ефективністю під час проведення ПТ, оскільки має більш виражений мінералокортикоїдний ефект (затримка рідини та підвищення артеріального тиску). Концентрація МП в крові пропорційна дозі введеного препарату, тривалість біологічної дії становить 24-72 год після інфузії. Імуносупресивна та протизапальна активність ПТ залежить від дозування, так внутрішньовенне введення МП  $\geq 1$  г сприяє взаємодії з усіма ГК-рецепторами.

*Мета пульс-терапії* – швидше досягнення лікувального ефекту та зниження потреби в тривалому застосуванні стероїдів і, як наслідок, зменшення кількості та ступеня виразності побічних ефектів. При проведенні ПТ відсутній тривалий пригнічуючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему, що забезпечує від розвитку недостатності надниркових залоз.

*Класична схема ПТ:* швидка інфузія надвисоких доз МП 15-20 мг/кг/добу (до 1000 мг/м<sup>2</sup>) за 30 хв, курс лікування становить 3 дні. Препарат розчиняють у 250 мл 0,9% натрію хлориду або 5% глюкози і вводять упродовж 35-45 хв. Більш повільне введення суттєво знижує клінічну ефективність, переважно за рахунок зниження імуносупресивного ефекту. Швидке введення (за 10-15 хв) може призвести до тяжких ускладнень, навіть до розвитку гострої серцевої недостатності [1]. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), осіб похилого віку можливе зниження дози МП до 10 мг/кг та більш тривале введення (протягом 3 годин). Максимальна концентрація МП у плазмі крові після такої інфузії спостерігається протягом 1-ї години, після чого препарат швидко перерозподіляється в організмі, а вже через добу у сироватці визначається його мінімальна концентрація. Інші варіанти застосування МП у режимі пульс-терапії наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3. Види пульс-терапії із використанням метилпреднізолону (адаптовано за Федьков Д. Л. та ін.)**

| Види ПТ        | Дозування  |
|----------------|--|
| Міні-ПТ        | 250 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів  |
| Міді-ПТ        | 500 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів  |
| Комбінована ПТ | 1000 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів + 15-20 мг/кг (1000 мг) циклофосфаміду (ЦФ) в/в крапельно на другий день  |
| Синхронна ПТ   | Проведення плазмаферезу курсом (3-6 процедур) із подальшою комбінованою ПТ із ЦФ. Одразу після першої процедури плазмаферезу проводиться послідовне введення 1000 мг МП і 1000 мг ЦФ, після всіх сеансів плазмаферезу вводять тільки МП у дозі 500-1000 мг |

Примітки: ПТ – пульс-терапія; МП – метилпреднізолон; ЦФ – циклофосфамід.

*Рекомендації щодо проведення пульс-терапії:*

- здійснювати жорсткий відбір кандидатів (із тяжкими формами захворювань, які не піддаються звичайному лікуванню ГК, вісцеральними формами ревматичних захворювань);
- інфузію МП у дозі 1000 мг проводити протягом 30-40 хв;
- контролювати загальний стан хворого, частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск, частоту дихання 1 раз до інфузії й не менш як 3 рази протягом доби після інфузії;
- негайно реагувати на будь-які скарги хворого, що виникли під час або після інфузії, з продовженням спостереження до їх зникнення;
- особливу увагу приділяти хворим із захворюваннями серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, порушення ритму та провідності) й цукровим діабетом.

*Побічні ефекти пульс-терапії метилпреднізолоном.* Відомо, що частота розвитку інфекційних ускладнень є дозозалежною. ПТ МП у рідкісних випадках може спричинити гостре ураження печінки, так у літературі описано всього 12 випадків ушкодження печінки після лікування хворих із розсіяним склерозом ПТ МП [10]. Інші побічні реакції ПТ та дослідження, у яких вони були виявлені, наведено у таблиці 4.

Основними протипоказаннями до ПТ МП є системні інфекції, в тому числі грибовий сепсис, неконтрольована гіпертензія, а також гіперчутливість до стероїдних препаратів.

**Таблиця 4. Побічні реакції ПТ виявлені у клінічних дослідженнях**

| Тип дослідження  | Виявлені побічні реакції   |
|--|--|
| Мета-аналіз 8 досліджень (344 пацієнти які отримували лікування ПТ ГК)                         | Частота всіх побічних ефектів ПТ становила 35 випадків на 100 осіб   |
| 4 плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з РА, системним склерозом [29]               | Виявлені побічні реакції: гіперемія, розлади серцевого ритму, порушення смаку, респіраторні інфекцій і головний біль   |
| М. Ohshima та співавт. досліджували вплив ПТ МП на діяльність серця [25]                       | Виявлено достовірне зниження ЧСС на 30% під час проведення ПТ. Таке зниження ЧСС тривало протягом 169 год після ПТ.  |
| Дослідження, яке вивчало побічні ефекти ПТ у 213 дітей, хворих на ревматичні захворювання [21] | У 22% пацієнтів спостерігали побічні реакції. У 10% пацієнтів спостерігали аномальну поведінку (зміни настрою, гіперактивність, психози, дезорієнтація, порушення сну). Іншими побічними ефектами були головний біль (5,2%), диспепсичні розлади (4,7%), свербіж (4,2%), блювання (3,8%), гіпертензія (2,3%), біль у кістках (1,5%), запаморочення (1,5%), втома (1%), гіперглікемія (1%), спонтанні переломи (1%) й анафілаксія |

*Примітки:* ПТ – пульс-терапія; РА – ревматоїдний артрит; ЧСС – частота серцевих скорочень; ГК – глюкокортикоїди.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Відповідно до актуальних рекомендацій *American College of Rheumatology (ACR, 2021 р.)* використання ГК при РА рекомендоване [16]:

### 1. Симптоматичний ранній РА:

- якщо зберігається помірна/висока активність хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних хворобо-модифікуючих препаратів (ХМП), до лікування необхідно додати ГК;
- у разі загострення слід розпочати прийом ГК коротким курсом у найменших дозах.

### 2. Пізній РА:

- за наявності помірної/високої активності хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних ХМП до терапії варто додати ГК;
- у разі загострення РА під час прийому синтетичних та біологічних ХМП потрібно використовувати ГК коротким курсом у найменших дозах (надавати перевагу таблетованим формам).

Згідно з рекомендаціями *European League Against Rheumatism (EULAR, 2019 р.)*, ГК можна призначати як міст-терапію ("bridge-terapia") [30]:

- первинно після встановлення клінічного діагнозу РА;
- у разі загострення;
- при заміні базисного препарату;
- за неможливості використання іншої терапії.

Безпечним вважається застосування низьких доз ГК протягом певного часу (до 6 місяців), необхідного для досягнення ремісії. Перевагу надають стабільному прийому ГК у таблетованій формі перед епізодичним парентеральним використанням препаратів тривалої дії. Дозу ГК слід поступово знижувати аж до відміни відповідно до ступеню активності РА. Внаслідок аналізу ефективності різних схем прийому ГК варто зауважити, що стартову дозу 15 мг/добу протягом місяця із поступовою відміною через 10 тижнів можна рекомендувати пацієнтам із помірною активністю РА без системних проявів. У разі високої активності РА, наявності системних ознак, факторів несприятливого перебігу та швидко прогресуючого ерозивного процесу після прийому стартової дози 15-30 мг/добу доцільно проводити тривалішу терапію ГК у низьких дозах (<7,5 мг/добу до шести місяців) [2].

За наявності моно- або олігоартриту перевагу перед системним призначенням має внутрішньосуглобове (в/с) введення глюкокортикоїдів.

В сучасній науковій літературі немає даних щодо використання бетаментазону та дексаметазону в/м для лікування РА. Не рекомендовано використовувати ГК тривалої дії частіше ніж 1 раз на 3 місяці.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГК У ЛІКУВАННІ СЧВ ТА ЛЮПУС-НЕФРИТУ

У 2019 р. опубліковані рекомендації з лікування системного червоного вовчака (СЧВ), згідно яких є два підходи щодо використання ГК при СЧВ (Fanouriakis, 2019):

1. Пульс-терапія МП у різних дозах (залежно від активності захворювання та ваги хворого), яка дозволяє у подальшому застосовувати нижчі стартові дози ГК *per os*. Високі дози МП в/в (250-1000 мг/добу три дні) зазвичай використовують у разі розвитку гострих, загрозливих для життя станів (наприклад нефрит, нейролюпус) після виключення інфекцій.

2. Ініціація імуносупресивної терапії (гідроксихлорохін, метотрексат (МТ), азатіоприн, мофетилу мікофенолат) одночасно із призначенням ГК у таблетках.

Рекомендоване фармакологічне лікування при СЧВ без ураження нирок наведено на рис. 2 (EULAR 2019) [5].



Рисунок 2 – Алгоритм лікування СЧВ без ураження нирок відповідно до рекомендацій EULAR 2019

*Примітки:*

- Легкий: легкий артрит; висипка на  $\leq 9\%$  поверхні тіла; тромбоцити  $50-100 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ; SLEDAI  $\leq 6$ .
- Середньої тяжкості форма: артрит; висипка на  $9-18\%$  поверхні тіла; шкірний васкуліт  $\leq 18\%$ ; тромбоцити  $20-50 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ; SLEDAI  $7-12$ .
- Тяжкий: загроза життєво важливим органам; тромбоцитопенія ( $< 20 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ); SLEDAI  $> 12$ .

ЛФК – лікувальна фізкультура; ГК – глюкокортикоїди; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Глюкокортикоїди показані всім пацієнтам із СЧВ для тривалого прийому. Доза обраного ГК залежить від активності захворювання відповідно до отриманого індексу Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI або SLEDAI-2K, див. додаток 5):

1. *низька активність* (1–5 балів) –  $\leq 7,5$  мг/добу (в перерахунку на преднізолон);
2. *середня активність* (6–10 балів) – 7,5–30 мг/добу впродовж 4 тижнів із поступовим зниженням до підтримуючої терапії низькими дозами;
3. *висока* (11–20 балів) і *дуже висока* ( $>20$  балів) – 30–100 мг/добу або 0,5–1 мг/кг/добу протягом 4–12 тиж (можна поєднувати із цитостатиками) із поступовим зниженням до низьких доз.

Абсолютне показання для призначення високих доз ГК – швидко-прогресуюче ураження життєво-важливих органів (ураження нирок, альвеоліт, ураження центральної нервової системи (ЦНС), системний васкуліт, гематологічні кризи). За умови досягнення клінічного покращення, зниження активності хвороби, доза ГК може бути поступово зменшена (зазвичай на 1 мг протягом 7-10 днів) до підтримуючої низької дози, яку необхідно приймати впродовж багатьох років [6]. Зниження дози ГК слід здійснювати під ретельним клініко-лабораторним контролем. Доза ГК може варіювати залежно від перебігу хвороби, активності захворювання, ураження того чи іншого органу або системи, ризику розвитку загострення, коморбідних станів та наявності ускладнень.

*Місце глюкокортикоїдів у лікуванні люпус-нефриту.*

При III і IV класах люпус-нефриту застосовують:

- ГК: пульс-терапія (метилпреднізолон у дозі 500–2500 мг) з подальшим переходом на пероральні форми у дозі 0,3–0,5 мг/кг/добу (у перерахунку на преднізолон). Дозу поступово знижують до  $\leq 7,5$  мг/добу протягом 3–6 місяців;
- цитостатики: мофетилу мікофенолат (ММФ) 2–3 г/добу або ЦФ в/в у низькодозовому режимі (6 доз по 500 мг кожні 2 тижні).

При наявності у пацієнта несприятливих прогностичних факторів (наявність півмісяців або фібриноїдних некрозів у біоптаті, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) рекомендована пульс-терапія з подальшим переходом на високі дози ГК (per os) у поєднанні із ЦФ у високих дозах (6 доз по 0,5–0,75 г/м<sup>2</sup> з інтервалом в 1 місяць).

При ВН V класу препаратом вибору є ММФ у добовій дозі 2–3 г у поєднанні із пульс-терапією метилпреднізолоном (500–2500 мг) та наступним переходом на преднізолон у дозі 20 мг/добу (per os) і поступовим зниженням до  $\leq 5$  мг/д протягом 3 місяців. Альтернативним варіантом рекомендовані інгібітори кальциневрину (зокрема, такролімус) у вигляді монотерапії чи у поєднанні з ММФ, а також ЦФ.

У випадку неефективності індукційної терапії через 6 місяців або ж розвитку загострення протягом 3 місяців рекомендована зміна цитостатичного препарату та застосування пульс-терапії. У разі відсутності ефекту від однієї чи двох схем рекомендоване використання ритуксимабу у дозі 500–1000 мг з інтервалом 2 тижні або ж інгібітора кальциневрину у поєднанні з ГК.



Дозу, тривалість прийому, лікарську форму та шлях введення ГК у будь-якому випадку безпосередньо визначає лікар з огляду на індивідуальний клінічний сценарій та дані останніх наукових досліджень і рекомендацій.

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНОЇ ПОЛІМІАЛГІЇ

*Принципи лікування ревматичної поліміалгії (РПМ) згідно з рекомендаціями ACR (2015) [13]:*

1. Для кожного пацієнта із РПМ необхідно скласти індивідуальний план лікування, враховуючи активність захворювання, супутні патології, уподобання хворого.

2. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не призначають для лікування РПМ, можливе використання коротких курсів НПЗП тільки за наявності інших супутніх захворювань (наприклад, остеоартрозу). Специфічних рекомендацій щодо прийому анальгетиків немає.

3. Базисним лікуванням РПМ є монотерапія ГК, яка призначається відразу після встановлення діагнозу.

4. Добова доза ГК приймається вранці одноразово, за винятком індивідуальних потреб пацієнта (інтенсивний нічний біль).

5. Початкова доза ГК у період індукції ремісії знаходиться в діапазоні 12,5-25 мг/добу в еквіваленті за преднізолоном і не повинна перевищувати 30 мг/добу.

6. Після досягнення терапевтичного ефекту рекомендовано знижувати дозу до 10 мг/добу протягом 4-8 тижнів.

7. Зниження дози ГК при досягненні ремісії: знижувати дозу МК на 1 мг один раз на чотири тижні; преднізолону – на 1,25 мг один раз на чотири тижні або на 2,5 мг один раз на 10 тижнів до повної відміни за наявності збереження ремісії. Зниження дози можливо проводити в альтернуючому режимі, наприклад 10/7,5 мг через день, 7,5/5 мг через день і т.д. При РПМ строго не рекомендовано приймати подвійну дозу ГК через день.

8. Терапія загострень: підвищити дозу до попереднього рівня на період 4-8 тижнів і при стабілізації стану продовжувати зниження за стандартною схемою.

9. Мінімальна тривалість лікування становить 12 місяців і може продовжуватись до п'яти років. Тривалість прийому та швидкість зниження дози в період розвитку та підтримання ремісії розраховується індивідуально залежно від активності хвороби та наявності факторів ризику ГК-залежних побічних реакцій. Факторами ризику загострень є жіноча стать, ШОЕ понад 40 мм/г та наявність периферичного артриту. Предиктором менш тривалого прийому ГК є можливість підняти руки за голову в дебюті РПМ (Morton, 2019).

10. Ефективність метилпреднізолону у лікуванні РПМ дорівнює ефективності преднізолону. За індивідуальної потреби можливе додавання МТ до ГК як на етапі індукції ремісії, так і протягом підтримуючого лікування.

Для визначення активності РМП використовують запропонований у 2012 р. індекс активності ревматичної поліміалгії (див. додаток 1) і критерії ремісії та загострення, визначені методом Делфі (див. додаток 2).

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ У ТЕРАПІЇ ПОДАГРИ

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

Препаратами для усунення подагричної атаки є колхіцин, НПЗП, глюкокортикоїди, які у важких випадках можна приймати сумісно. Ці медикаменти є найдієвішими при ранньому використанні (найдоцільніше у перші 24 год від початку нападу). За наявності протипоказань до призначення колхіцину, НПЗП, глюкокортикостероїдів рекомендується розглянути доцільність застосування блокаторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1, див. рис. 4) [7].

Основний критерій вибору терапії – це вираженість больового синдрому, яка оцінюється за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Якщо біль слабкий і помірний, рекомендовано починати лікування з монотерапії. Якщо біль перевищує 6 балів, то потрібно стартувати з комбінованої терапії. При цьому можливе поєднання будь-яких препаратів між собою, наприклад: колхіцин можна поєднувати з НПЗП, з ГК; ГК пероральні і внутрішньосуглобові; ГК і НПЗП тощо. Ефективність призначень оцінюємо через 24 години шляхом оцінки рівня больового синдрому за ВАШ. Якщо терапія вибрана вірно і препарати призначені в адекватних дозах, то рівень больового синдрому за ВАШ знижується на 50 %.

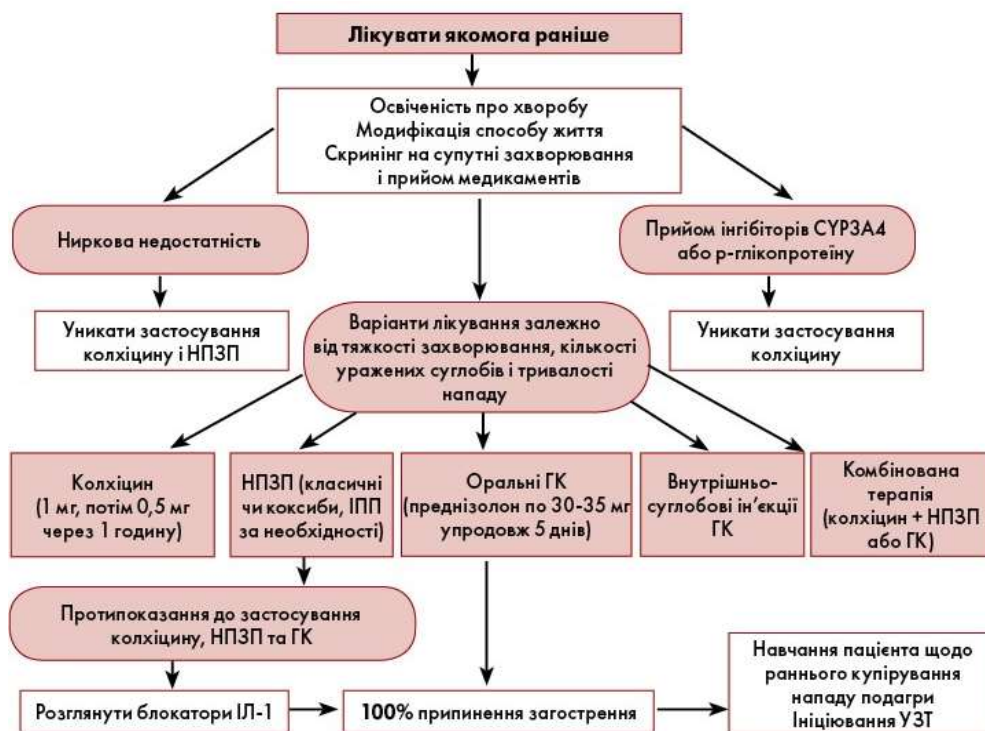


Рисунок 3 – Рекомендації EULAR щодо лікування гострого подагричного нападу (адаптовано за Richette P. et al., 2016) [4]

*Примітки:* НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ГК – глюкокортикоїди; УЗТ – уратзнижуюча терапія; ІЛ-1 – інтерлейкін 1.

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ У ЛІКУВАННІ ВАСКУЛІТІВ

*Системні васкуліти (СВ)* – група захворювань, при яких ішемія та некроз тканин виникають внаслідок запалення кровоносних судин, а клінічні прояви залежать від типу, розміру та локалізації уражених судин, а також від активності системного запалення. Детально класифікацію, етіологію, діагностику та принципи лікування васкулітів дивись додаток 3.

Згідно із сучасними рекомендаціями провідних наукових товариств з вивчення васкулітів, першою лінією індукції ремісії при тяжких формах АНЦА-васкулітів є призначення циклофосфаміду (якщо є непереносимість циклофосфаміду його замінюють на ритуксимаб) із високими дозами глюкокортикоїдів (دوزи та шляхи введення ГК різняться у різних рекомендаціях, див. табл. 5).

**Таблиця 5. Глюкокортикоїдна терапія у лікуванні АНЦА-васкулітів згідно актуальних світових рекомендацій [14]**

| Світові товариства<br><br>Призначення ГК                         | Британське товариство ревматологів (BSR/BHPR, 2014)  | Канадське наукове товариство з вивчення васкулітів (Can Vasc, 2016)  | Європейська антиревматична ліга / Європейська ниркова асоціація та Європейська асоціація діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA, 2015)      | Бразильське товариство ревматологів (SBR, 2017)  |
|--|--|--|---|--|
| Тяжке захворювання/загрозливі для життя стани                    | Пульс-терапія МП в/в по 200-500 мг/д до або у поєднанні з першими двома дозами циклофосфаміду з переходом на п/о форми ГК 1 мг/кг/д (макс. 60 мг/добу) | Пульс-терапія МП в/в 500-1000 мг/добу № 1-3 (клас рекомендацій В) Перехід на ГК 1,0 мг/кг/добу (макс. 60-80 мг/добу) | Не дає конкретних рекомендацій щодо в/в МП. Рекомендують ГК у таблетках в дозах 0,5-1 мг/кг/добу за преднізолоном із максимумом 60-80 мг/добу | Пульс-терапія МП в/в 500-1000 мг/добу або 15 мг/кг/добу № 1-3 (клас рекомендацій С), перехід на п/о ГК 0,5-1,0 мг/кг/д (макс. 80 мг/добу)            |
| Тривалість високодозованої ГК терапії та швидкість зниження дози | Знизити дозу ГК до 10-15 мг/добу необхідно через 12 тижнів лікування   | Максимальна тривалість високодозової терапії ГК не повинна перевищувати 1 місяць                                     | Знизити дозу ГК до 10-15 мг/добу необхідно через 12 тижнів лікування  | Тривалість складає від 1 до 4 тижнів. Зменшувати дозу на 10 мг кожні 2-4 тижні до 20 мг/добу, потім – на 2,5-5 мг кожні 2-4 тижні до повної відміни. |
| Тривалість підтримуючого лікування низькими дозами ГК            | Більшу тривалість терапії (>2 років) потребують пацієнти з рецидивами  | Відсутність доказової бази щодо цього пункту   | Не надає рекомендацій   | Мінімальна тривалість 6 міс., за клінічної потреби може бути продовжена до 1-2 років   |

*Примітки:* ГК – глюкокортикоїди; МП – метилпреднізолон; Can Vasc – Canadian network for research on vasculitides; BSR/BHPR – British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology; EULAR/ERA-EDTA – European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association; SBR – Brazilian Society of Rheumatology.

*Гігантсклітинний артеріїт (ГКА).* За наявності серйозних підозр на ГКА рекомендовано негайно призначити високі дози глюкокортикостероїдів. Стандартна початкова доза глюкокортикостероїдів при ГКА становить 40–60 мг один раз на добу (необхідно призначати разову добову дозу ГК, а не коригувати чергову або розділену добову дозу).

Пацієнтам із ГКА з гострою або переривчастою втратою зору на початку терапії рекомендовано призначити пульс-терапію метилпреднізолоном 500–1000 мг в/в протягом 3 днів поспіль, після чого пацієнта рекомендовано перевести на пероральний прийом преднізолону. Якщо внутрішньовенне введення ГК неможливе, альтернативою є призначення преднізолону 60–100 мг п/о протягом 3 днів поспіль.

Рекомендовано знижувати дозу ГК до повної відміни протягом 12–18 місяців за умови, що відсутні клінічні та лабораторні ознаки рецидиву ГКА. Приклад зниження дози ГК та тактика дій у разі симптомів рецидиву див. табл. 6.

У пацієнтів з ГКА наразі недостатньо доказів щодо ефективності застосування преднізолону з модифікованим вивільненням, тому така терапія не може бути рекомендована.

Додавання метотрексату при ГКА може розглядатися у пацієнтів з високим ризиком розвитку токсичності на фоні прийому ГК або його рецидиву. Відсутні докази, які б підтверджували ефективність застосування будь-якого перорального імуносупресивного препарату при ГКА (наприклад азатиоприну, лефлуноміду, мофетилу мікофенолату).

У 2017 році Food and Drug Administration (FDA) затвердила тоцилізумаб до застосування при ГКА. Наразі його можна розглядати при ГКА у поєднанні із глюкокортикостероїдами, особливо у пацієнтів з високим ризиком розвитку токсичності на фоні прийому ГК або рецидиву захворювання.

Пацієнтам з ГКА не рекомендовано рутинне застосування антикоагулянтних/антиагрегантних препаратів та статинів [23].

**Таблиця 6. Приклад зниження дози ГК та тактика дій у разі рецидиву ГКА** (адаптовано за Sarah L. Maskie et all, згідно рекомендацій BSR 2020 р. щодо лікування гігатоклітинного артеріїту) [23]

| Добова доза преднізолону   | Приклад зниження дози преднізолону   | Примітки  |
|--|--|---|
| 40-60 мг перорального преднізолону; початкова доза для пацієнтів з активним ГКА        | Необхідно продовжувати терапію в цій дозі, поки вираженість симптомів та маркерів гострої фази ГКА не зменшиться | Індукція клінічної ремісії  |
| При клінічній ремісії рекомендовано знизити дозу преднізолону до рівня не менше 20 мг  | Знижувати добову дозу преднізолону на 10 мг кожні 2 тижні  | Під час клінічної ремісії рекомендовано досягти добової дози 20 мг протягом 4-8 тижнів. Якщо при зниженні добової дози преднізолону, виникає рецидив, то тактика залежить від симптомів рецидиву: |
| При клінічній ремісії рекомендовано дозу преднізолону знизити до рівня від 10 до 20 мг | Рекомендовано зменшувати добову дозу преднізолону на 2,5 мг кожні 2-4 тижні                                      |   |
| При клінічній ремісії рекомендовано дозу преднізолону зменшити $\leq 10$ мг            | Рекомендовано знижувати добову дозу преднізолону на 1 мг кожні 1-2 місяці  |   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Повернення симптомів головного болю         | Відхилення щелепи або язика                      | Зменшення маси тіла, нічне потовиділення, лихоманка, анемія, біль у животі або спині      |
| Повернення до попередньої дози преднізолону | Призначення високої дози преднізолону (40-60 мг) | Розглянути можливість підвищення дози перорального преднізолону та/або додавання інших ГК |

*Примітки:* ГКА – гігатоклітинний артеріїт; ГК – глюкокортикоїди.

## МІСЦЕ ГЛКОКОРТИКОЇДІВ У ЛІКУВАННІ ІНШИХ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Системна склеродермія.* У лікуванні системної склеродермії глюкокортикоїди (низькі дози) рекомендовані у разі залучення у патологічний процес суглобів як терапії другої лінії при недостатній ефективності метотрексату [15].

*Остеоартрит (ОА).* European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) та Osteoarthritis Research Society International (OARSI) рекомендують внутрішньосуглобові інекції ГК пацієнтам з протипоказами до лікування пероральними НПЗП або при збереженні симптомів на фоні прийому НПЗП. Вони мають найбільшу ефективність у перші кілька тижнів після ін'єкції, проте тривалість знеболюючого ефекту відносно коротка (до 3 тижнів). Глюкокортикоїди, схвалені FDA для внутрішньосуглобового введення: метилпреднізолону ацетат, триамцинолону ацетат, триамцинолону гексацетонід, бетаметазону ацетат, бетаметазону натрію фосфат, дексаметазон. Внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів віднесено до слабких рекомендацій за ESCEO та OARSI та мають сильну рекомендацію за ACR, American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) при лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів [35].

*Анкілозуючий спондилоартрит.* Основою фармакологічного лікування є нестероїдні протизапальні препарати та інгібітори фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (іФНП- $\alpha$ ). Додаткові методи лікування включають біологічні препарати. Місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів, можуть бути варіантом лікування ентезопатії та артрити при анкілозуючому спондилоартриті. Ін'єкції глюкокортикоїдів в уражені периферичні суглоби, крижово-клубові суглоби або ентезиси можуть забезпечити негайне полегшення симптомів. Тривале використання системних глюкокортикоїдів не рекомендоване для застосування через підвищений ризик остеопорозу, гіперліпідемії та інсулінорезистентності [10]. Стратегію лікування анкілозуючого спондилоартриту розглянуто у ДОДАТКУ 5.

Частота застосування та місце глюкокортикоїдів у лікуванні різних ревматологічних захворювань зображені у таблиці 7.

**Таблиця 7. Загальне застосування глюкокортикоїдів у ревматології (адаптовано за Jacobs et al., 2012)**

| Захворювання                   | Початкова доза ГК (п/о) |         |        | В/в, дуже висока доза або пульс-терапія | В/с ін'єкції |
|--------------------------------|-------------------------|---------|--------|---|--------------|
|                                | низька                  | середня | висока |   |              |
| <b>Артрити</b>                 |                         |         |        |   |              |
| Гострий подагричний артрит     | -                       | 2       | 2      | -                                       | 2            |
| Ювенільний ідіопатичний артрит | -                       | 1       | 1      | -                                       | 1            |
| Остеоартрит                    | -                       | -       | -      | -                                       | 1            |
| Псоріатичний артрит            | -                       | 1       | -      | -                                       | 2            |
| Реактивна артропатія           | -                       | -       | -      | -                                       | 1            |
| Гостра ревматична лихоманка    | -                       | 1       | 1      | -                                       | -            |

|                                    |   |   |   |   |   |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Ревматоїдний артрит                | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| <b>Порушення колагеноутворення</b> |   |   |   |   |   |
| Дерматоміозит, поліміозит          | - | - | 3 | 1 | - |
| Змішане ураження сполучної тк.     | - | 1 | - | 1 | 1 |
| Ревматична поліміалгія             | - | 3 | - | 1 | - |
| Синдром Шегрена, первинний         | - | - | 1 | - | - |
| Системний червоний вовчак          | - | 2 | 1 | 1 | - |
| Системна склеродермія              | - | 1 | - | - | - |
| <b>Системні васкуліти</b>          |   |   |   |   |   |
| Загалом                            | - | - | 3 | 1 | - |

*Примітки:* «-» – використовуються рідко; «1» – використовуються рідко, для лікування резистентних до традиційної терапії захворювань, ускладнень, раптових/тяжких загострень, як міст-терапія; «2» – часто використовують як основну або додаткову терапію; «3» – основна частина терапевтичної стратегії; ГК – глюкокортикоїди; В/в – внутрішньовенне введення; В/с – внутрішньосуглобове введення; п/о – пероральний прийом.



## ПОБІЧНІ ЯВИЩА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Побічні явища терапії ГК включають: серцево-судинні порушення, пригнічення вироблення гормонів по осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, м'язова слабкість, порушення вуглеводного обміну, шкірні прояви, ураження центральної нервової системи, інфекційні ускладнення тощо. Частота виникнення окремих побічних явищ залежить від добової та від кумулятивної дози ГК, активності ГК та тривалості їх застосування (див. табл. 8). Крім того, розвиток деяких побічних явищ може залежати від особливості патологічних змін на фоні основного захворювання.

**Таблиця 8. Побічні ефекти терапії ГК** (адаптовано за O'Connor K.A. et al., 2003)

| Характер побічних явищ   | Препарати ГК  |             |                  |              |              |
|--------------------------|---------------|-------------|------------------|--------------|--------------|
|                          | Гідрокортизон | Преднізолон | Метилпреднізолон | Дексаметазон | Триамценолон |
| Остеопороз               | ++            | ++          | ++               | +++          | ++           |
| Стероїдна виразка шлунка | ++            | +++         | +-               | ++           | ++           |
| Пригнічення кори НЗ      | ++            | ++          | +++              | +++          | ++           |
| Затримка Na та рідини    | +++           | +-          | +-               | +            | +-           |
| Втрата Ca <sup>++</sup>  | ++            | +-          | +-               | ++           | +            |
| Міопатія                 | ++            | +-          | +-               | ++           | +++          |
| Активація інфекції       | ++            | ++          | +++              | +++          | +++          |
| Психотропний ефект       | ++            | ++          | +++              | +++          | +-           |
| Синдром Іценко-Кушинга   | ++            | ++          | +-               | +++          | +++          |
| Гірсутизм                | ++            | ++          | +-               | ++           | ++           |
| Пурпура                  | ++            | ++          | ++               | +++          | +++          |
| Стрії                    | +             | +           | -                | +            | ++           |
| Вугрі                    | ++            | ++          | +                | +            | ++           |
| Підвищення апетиту       | ++            | ++          | +                | +++          | +-           |
| Стероїдний діабет        | ++            | ++          | +                | +++          | +            |

*Примітки:* побічні явища – відсутні; +рідко; ++незначно; +++значно.

Зазвичай після початку прийому ГК *досить швидко виникають* наступні побічні ефекти: інсомнія, підвищений апетит, психічна лабільність, збільшення маси тіла. При *тривалій ГК-терапії у високих дозах* виникають кушингоїдний синдром, гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, підвищений ризик інфекцій, міопатія, остеонекроз, повільне загоєння ран. *Пізні та поступові побічні явища*, ймовірно, такі, що залежать від кумулятивної дози ГК включають остеопороз, атрофію шкіри, катаракту, атеросклероз, затримку росту, стеатоз печінки. До побічних явищ, які *рідко* трапляються відносять психози, псевдопухлину мозку, глаукому, панкреатит. *За наявності факторів ризику* чи використанні інших медикаментів можуть виникати: артеріальна

гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), акне, виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки.

### ***Порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет (ЦД).***

Стероїдіндукований ЦД (СІ ЦД)— це стан, який характеризується збільшенням рівня глюкози в крові, пов'язаний з екзогенним введенням ГК у пацієнтів, у яких в анамнезі не було ЦД 2-го типу. Критерії діагностики стероїдіндукованого ЦД і ЦД 2-го типу не відрізняються. Ризик розвитку стероїдіндукованої гіперглікемії залежить від тривалості прийому ГК, їх дози, способу введення та класичних факторів ризику цукрового діабету. Зокрема, він збільшується при використанні преднізолону в дозі >20 мг, гідрокортизону >50 мг, дексаметазону >4 мг. Згідно результатів мета-аналізу, що залучив 11 855 пацієнтів, які отримували терапію ГК, ризик розвитку ЦД зростав у 3,02, 5,82 і 10,35 рази за умов прийому гідрокортизону в дозах 50, 100, 120 мг відповідно [18]. Поширеність СІ ЦД на тлі системної терапії ГК перевищує частоту у загальній популяції і становить 12,7 % у хворих на СЧВ, 14,7 % — у пацієнтів із респіраторними захворюваннями, 23,5 % — із захворюваннями шкіри [26].

Фактори ризику щодо виникнення стероїдіндукованої гіперглікемії:

- вже існуючий ЦД 1, 2 типу;
- порушена толерантність до глюкози (HbA1c 5,7-6,5%);
- високий ризик розвитку ЦД (ожиріння, гестаційний ЦД у анамнезі, спадкова схильність, приналежність до певних етнічних груп, чорний акантоз, синдром полікістозних яєчників);
- особи, які раніше застосовували стероїдну терапію, що супроводжувалася тимчасовою гіперглікемією.

На фоні застосування ГК гіперглікемія обумовлена наступними механізмами:

- розвитком вісцерального ожиріння та розвитку інсулінорезистентності;
- пригнічення синтезу інсуліну (прямий вплив ГК на  $\beta$ -клітин підшлункової залози та зниження активності глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) [32].

Вклад у розвиток стероїдіндукованої гіперглікемії того чи іншого механізму залежить від дози та тривалості застосування ГК; доведено, що високі дози преднізолону (75 мг), введені одноразово, пригнічують секрецію інсуліну, тоді як тривале використання преднізолону 30 мг протягом 15 днів призводить до збільшення інсулінорезистентності без пошкодження секреторної здатності  $\beta$ -клітин [31].

Порушення вуглеводного обміну на тлі терапії ГК насамперед проявляються підвищенням постпрандіального рівня глікемії, в той час як рівень глюкози натще зазвичай залишається без змін. При дослідженні впливу терапії системними ГК на добовий ритм глікемії у хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) було виявлено, що через 8

годин після ранкового введення/вживання 20 мг преднізолону відбувається збільшення рівня глюкози як в осіб з нормоглікемією, так і у хворих на ЦД 2-го типу [28]. Оскільки ГК можуть вводитися в різних режимах, дозах та формах, час появи гіперглікемії може змінюватися. Зокрема, введення преднізолону одноразово вранці призводить до збільшення рівня глікемії опівдні і ввечері, в той час як протягом ночі і вранці рівень глюкози крові буде нормальним; при такому режимі введення ГК рекомендується досліджувати рівень глюкози перед обідом і перед вечерею.

Єдиних підходів щодо діагностики та лікування СІ ЦД не розроблено. За рекомендаціями Канадської діабетичної асоціації, моніторинг рівня глікемії необхідно проводити через 48 годин після початку терапії ГК. Діабетична асоціація Великобританії (Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care) рекомендує проводити контроль рівня глюкози в крові не менше одного разу на добу, бажано перед обідом або вечерею або через 1–2 години після обіду або вечері. Якщо рівень глюкози не перевищує 12 ммоль/л, частіший контроль глікемії та ініціація терапії не рекомендуються. Якщо ж рівень глюкози перевищує 12 ммоль/л, то проводиться моніторинг глікемії 4 рази на добу, а саме перед кожним основним прийомом їжі і на ніч. Якщо рівень глюкози за добу двічі перевищує 12 ммоль/л, то пацієнту виставляється діагноз стероїдіндукований ЦД [28].

Після постановки діагнозу СІ ЦД першим кроком у поліпшенні глікемічного контролю є модифікація способу життя. Дотримуватися дієтичних рекомендацій пацієнтам, що застосовують ГК, досить непросто, оскільки ГК посилюють апетит, а фізичні обмеження внаслідок тяжкості основного захворювання (наприклад, при СЧВ чи РА) не дозволяють збільшити фізичні навантаження. У зв'язку з цим медикаментозна терапія СІЦД стає основним компонентом лікування.

Зважаючи на збільшення глікемії в постпрандіальний період і нормалізацію показників глюкози крові в нічні та ранкові години, цукрознижувальна терапія має бути спрямована на досягнення нормоглікемії в постпрандіальний період і не призводити до гіпоглікемії в нічний і ранковий час. Згідно рекомендацій JBDS 2022 р., якщо пацієнт приймає ГК один раз на день, то контролювати глікемію можна ранковим прийомом сульфонілсечовини (наприклад, гліклазиду) або базальний інсулін середньої тривалості дії. За консенсусом, похідні сульфонілсечовини, такі як гліклазид, які приймаються один раз на день, можуть найкраще контролювати гіперглікемію, спровоковану щоденним одноразовим прийомом пероральних стероїдів.

Метформін може зменшити довгострокові побічні ефекти від використання стероїдів, але доказів його користі при гострій гіперглікемії, спричиненій стероїдами, немає [27].

Піоглітазону потрібно кілька тижнів, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту, а існуюча доказова база не дозволяє його рекомендувати [19, 34].

Наразі немає доказів на підтримку використання інгібіторів дипептилпептидази-IV, агоністів ГПП-1 або інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 у лікуванні індукованого стероїдами діабету/гіперглікемії [17].

**Перерозподіл жирової тканини та маса тіла.** В середньому за 2 роки низькодозової ГК-терапії вага пацієнтів зростає на 1–4 кг. На фоні тривалого прийому ГК у високих дозах спостерігається перерозподіл жирової тканини за центральним типом із помірним її накопиченням у ділянках кінцівок, хоча такі зміни можуть спостерігатися і при низькодозовій терапії ГК. Дія ГК на клітини гіпоталамуса, зокрема активація нейропептидів Y, призводить до збільшення апетиту, а вплив ГК на рецептори преадипоцитів підвищує диференціювання останніх в адипоцити, що і визначає збільшення кількості жирової тканини. За даними мета-аналізу чотирьох проспективних досліджень у хворих на РА, які отримують ГК у низьких дозах, підтверджено, що зазначена терапія асоціюється зі зростанням середньої маси тіла у межах 4–8% за 2 роки.

**Пригнічення секреції статевих гормонів.** ГК у високих дозах знижують секрецію гонадотропного гормону (ГТГ), базальну та ГТГ-індуковану секрецію лютеїнезуючого гормону, знижують ступінь відповіді гонадних клітин на впливи лютеїнезуючого гормону, викликаючи таким чином зниження рівня естрогенів та тестостерону. Можливі лабораторні відхилення не супроводжуються клінічною симптоматикою гіпогонадізму. Зниження лібідо не є типовим побічним явищем у хворих, які приймають ГК у низьких дозах [20].

***Дисліпідемія, атеросклероз та серцево-судинні захворювання.***

Знайдено суперечливі дані щодо впливу ГК терапії на прогресування атеросклерозу. Існують повідомлення, що тривале застосування ГК хворими на СЧВ достовірно асоціюється з ураженням коронарних артерій, так само, як і ранній початок терапії ГК при РА підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця [24]. У той же час, у великих когортних дослідженнях за участю пацієнтів із РА встановлено, що саме висока активність хвороби несприятливо впливає на ліпідний профіль крові, а терапевтичні заходи (включаючи терапію ГК) модифікують такі впливи [9]. У дослідженні, в якому порівнювали показники 68781 особи, які приймали ГК (серед них — 1115 хворих на ревматичні захворювання) та 82 202 осіб, які не приймали ГК, встановлено, що захворюваність на серцево-судинні хвороби, включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність та церебро-васкулярні хвороби, не зростала серед пацієнтів, які тривало приймали ГК в дозі  $\leq 7,5$  мг/добу (еквівалент преднізолону). В той же час показники захворюваності зростали у пацієнтів, які отримували ГК в дозі  $\geq 7,5$  мг/добу: відносний ризик з урахуванням усіх факторів ризику становив 2,6 [33].

**Водно-електролітний баланс, набряки, функція нирок.** У супрафізіологічних концентраціях ендogenous ГК (при синдромі Іценко-Кушинга) призводять до гіпернатріємії, гіпокаліємії, збільшення ОЦК. Ці ефекти спричинюють розвиток набряків та є патофізіологічною передумовою формування вторинної гіпертензії та серцевої недостатності. Синтетичні ГК (преднізолон, дексаметазон, метилпреднізолон) виявляють незначні мінералокортикоїдні впливи, їх призначення асоціюється з підвищенням рівня клубочкової фільтрації, зростанням виділенням калію та натрію з сечею без впливу на їх концентрацію у плазмі крові.

Майже у 20% пацієнтів, які приймають екзогенні ГК *розвивається АГ*, проте точний механізм підвищення артеріального тиску вивчений не достатньо. ГК-індукована АГ є дозозалежним побічним явищем, менш характерним у разі прийому ГК у низьких та середніх дозах, у розвитку якої мають значення й інші фактори, зокрема вихідні показники артеріального тиску, рівень щоденного вживання солі, супутні захворювання та застосування інших лікарських препаратів.

**Дерматологічні ускладнення.** Відомо, що на тлі ГК-терапії спостерігаються типові зміни зовнішності (кушингоїд), виникають атрофія шкіри, пурпура, стрії, схильність до крововиливів, порушується загоєння ран, з'являються акне, гірсутизм або випадіння волосся (алопеція). Ятрогенний синдром Кушинга є дозозалежним і може розвиватися протягом щонайменше 1 міс від початку прийому ГК. Кушингоїдний фенотип розвивається у близько 5% пацієнтів, які отримують  $\geq 5$  мг/добу (еквівалент преднізолону) протягом щонайменше 1 року. Катаболічні шкірні ефекти можуть розвиватись як при місцевому, так і при системному застосуванні ГК. Атрофія шкіри розвивається внаслідок впливу ГК на кератоцити та фібробласти. Зниження міцності судинної стінки є причиною формування пурпури та легкої кровоточивості у хворих, які отримують ГК.

**Офтальмологічні побічні явища.** ГК можуть призводити до розвитку задньої субкапсулярної катаракти, що характеризується повним порушенням дозрівання фібрил кришталика, при цьому останні в результаті акумулюються на передній поверхні його задньої капсули. Розвиток кортикальної катаракти є також характерною рисою прийому ГК. *Розвиток ГК-індукованої катаракти є незворотним процесом, а зниження дози ГК або припинення терапії може не приводити до сповільнення прогресування патологічних змін.*

ГК можуть посилити відкритокутову глаукому, особливо у осіб з обтяженим родинним анамнезом. Вища захворюваність на глаукому внаслідок прийому ГК спостерігається у хворих з генетичною схильністю до неї. Значно більш чутливими є особи, які вже мають типові для глаукоми зміни, а також хворі на ЦД та міопатію. *Підвищення внутрішньоочного тиску є зворотним процесом після припинення терапії ГК, хоча регрес симптоматики може займати до декількох тижнів. Пацієнту, який отримує ГК у високих дозах тривалий час,*

рекомендується проводити регулярні вимірювання внутрішньоочного тиску. Пацієнтам, які отримують ГК у низьких дозах та не мають додаткових факторів ризику розвитку глаукоми, проведення регулярних вимірів внутрішньоочного тиску недоцільне.

**Гастроінтестинальні побічні ефекти.** ГК є значно менш ульцерогенними, ніж НПЗП. Асоціація між прийомом ГК та ризиком розвитку пептичних виразок залишається об'єктом дискусій серед дослідників, через суперечливу доказову базу щодо цього питання. Підвищення ризику виразкування асоціюється із супутнім застосуванням НПЗП. Доведено, що у хворих, які отримували одночасно терапію ГК та НПЗП, ризик розвитку пептичних виразок становив 4,4 (95% ДІ 2,0–9,7), а у тих, які отримували лише ГК, достовірного підвищення ризику виразкування слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) не відзначалося — 1,1 (95% ДІ 0,5–2,1) відповідно. За даними іншого дослідження ризик розвитку виразкування верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, які отримують ГК, становив у середньому 1,8 (95% ДІ 1,3–2,4) порівняно з особами, які ГК не приймають [12]. За даними того самого дослідження ризик розвитку пептичних виразок мав тенденцію до підвищення при прийомі ГК у високих дозах, а також був у 12 разів вищий у разі супутнього застосування НПЗП. Слід відзначити, що *хворим, яким призначається терапія ГК без супутнього прийому НПЗП, за умови відсутності інших факторів ризику розвитку пептичних виразок ШКТ, потреби у призначенні гастропротекторних засобів немає* [12].

Прийом ГК входить до переліку факторів ризику розвитку панкреатиту, але доказова база на користь підтвердження такого твердження є надзвичайно слабкою, адже у більшості випадків важко диференціювати його виникнення від впливу основного захворювання (особливо СЧВ, васкуліти).

**Інфекційні ускладнення.** Прийом ГК викликає підвищення схильності пацієнтів до інфекцій (вірусних, бактеріальних, грибкових та паразитарних). Механізми, що лежать в основі зазначеного явища, полягають у зниженні функціональної активності моноцитів, яка швидко зникає після припинення терапії ГК. Ризик розвитку інфекційних ускладнень зростає зі збільшенням дози та тривалості терапії, проте є нижчим у разі призначення нижчих доз навіть за умови високої кумулятивної дози у подальшому [12]. У мета-аналізі 71 клінічного дослідження (2000 осіб, які отримували ГК у різних дозах), середній ризик розвитку інфекційних ускладнень становив 2,0. У жодному з них не було продемонстровано достовірного підвищення ризику виникнення інфекційних ускладнень. У клінічній практиці пацієнтам, які отримують ГК тривалий час, необхідно періодично проводити ретельний огляд на наявність інфекційних ускладнень, адже прийом ГК призводить до маскування та зміни класичної клінічної картини перебігу інфекційної хвороби і в результаті — до несвоєчасно встановлення діагнозу.

**Порушення психіки та поведінки.** Стероїдний психоз характеризується виникненням галюцинацій та/або маній. Дані щодо захворюваності на

стероїдний психоз мають велику варіабельність (0–60%) [22]. У більшості випадків частота розвитку зумовлена застосуванням ГК у високих дозах та захворюваністю на СЧВ. За даними M.F. Gourley та співавторів (1996), ризик розвитку стероїдного психозу у пацієнтів, які отримували преднізолон у дозі 40 мг/добу становив 1,3%, 41–80 мг/добу – 4–5% та при застосуванні вищого дозування – >18%. У дослідженнях, в яких аналізували застосування ГК у дозі <20 мг/добу не описано жодного випадку психозу.

Терапія ГК (переважно у дозі понад 30 мг/добу у перерахунку на преднізолон) асоціюється з порушеннями настрою, такими як депресія чи ейфорія, дратівливість або емоційна лабільність, тривожні стани, безсоння, порушення пам'яті та когнітивні порушення. Доказова база щодо частоти їх розвитку є незначною. Вважається, що дози <20–25 мг/добу (еквівалент преднізолону) достовірно не асоціюються з розвитком описаних побічних явищ. Індивідуальна схильність до зазначених станів має вирішальне значення і описана у декількох клінічних випадках при застосуванні ГК у низьких дозах.

**Остеонекроз.** Асептичний некроз кістки тривалий час вважали найчастішим побічним явищем при застосуванні ГК у високих дозах. Досить часто важко диференціювати, чи терапія ГК чи безпосередньо саме ревматичне захворювання (особливо СЧВ) є причиною виникнення остеонекрозу. У дослідженнях щодо вивчення ефективності та безпеки ГК у низьких дозах у хворих на РА не описано жодного випадку остеонекрозу.

**Остеопороз (ОП).** Запальна активність ревматичного захворювання є незалежним фактором ризику розвитку ОП. Відомо, що РА пов'язаний з підвищенням ризику виникнення ОП і падінь, а хронічне застосування ГК підвищує цей ризик щонайменше у 2 рази. Активність ревматичної хвороби веде до зниження фізичної активності та спричинює зростання рівнів прозапальних цитокінів. Відомо, що ФНП- $\alpha$  стимулює диференціацію остеокластів як безпосередньо, так і опосередковано через RANKL, спричинюючи таким чином втрату кісткової тканини. Лікування ГК має негативний вплив як на процеси кісткового ремоделювання – остеобласт-опосередковане формування і остеокласт-опосередковану резорбцію кісткової тканини. Відомо, що найінтенсивніша втрата кісткової тканини відбувається впродовж перших 6 місяців ГК-терапії.

Частота розвитку остеопорозу у пацієнтів, які застосовують ГК понад 6 місяців, становить близько 50 %, а 30 % пацієнтів при тривалому застосуванні ГК мають переломи кісток різної локалізації (вертебральні переломи, перелом шийки стегнової кістки).

ГК-індукований остеопороз є найчастішою формою вторинного остеопорозу. Переломи кісток при ньому розвиваються при більш високій мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ), ніж при первинному остеопорозі. Часто переломи хребців розвиваються безсимптомно, перебігають субклінічно, як наслідок не діагностуються. При відміні ГК можлива

нормалізація мінеральної щільності кістки. Рекомендації різних міжнародних товариств щодо глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу дещо відрізняються, порівняння рекомендацій див. у додатку 6.

**Рекомендації ACR щодо профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу.**

1. Стартова оцінка ризику переломів має бути проведена перед призначенням ГК або не пізніше 6 місяців від початку тривалої терапії ГК. Вона включає наступні етапи:

- клінічна оцінка ризику переломів: з'ясування анамнезу (генетичні фактори – наявність переломів у батька та матері, їх конституція), розрахунок індексу маси тіла, оцінка сили м'язів, гінекологічне обстеження із встановленням особливостей менструальної функції (час настання менархе, фертильність, регулярність менструального циклу, час настання менопаузи), оцінка способу життя пацієнта (вживання алкоголю та кави, куріння, заняття фізкультурою чи спортом). Потрібно мотивувати пацієнта корегувати модифіковані фактори ризику (наприклад кинути палити, знизити вагу і т. д.). Також з'ясовують деталі прийому ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінка падінь. Обов'язково проводять пошук симптомів недіагностованого хребцевого перелому (болючість спини, деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза).

- якщо пацієнт молодше 40 років немає обтяженого анамнезу щодо остеопоротичних переломів та інших вагомих чинників ризику розвитку остеопорозу, то оцінку МЦКТ оцінювати не рекомендовано; якщо такі фактори ризику наявні або пацієнт старше 40 років, тоді денситометрію рекомендовано проводити не пізніше ніж через 6 міс після початку ГК-терапії;

- всім пацієнтам старше 40 років рекомендована стратифікація пацієнтів за ступенем ризику виникнення переломів використовуючи електронний інструмент FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/Tool.jsp>). Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструменту FRAX слід збільшити в 1,15 рази, а ризик перелому стегна – в 1,2 рази, якщо доза преднізолону становить >7,5 мг/добу. Стратифікацію пацієнтів за ризиком виникнення переломів див. табл. 9.

**Таблиця 9. Стратифікація пацієнтів, які отримують ГК-терапію, за ризиком виникнення переломів.**

|                          | Дорослі віком $\geq 40$ р.  | Дорослі віком $< 40$ р.  |
|--------------------------|---|--|
| Високий ризик переломів  | Попередній остеопоротичний перелом<br>T-індекс $\leq -2,5$ SD у ділянці стегна чи поперека в чоловіків $\geq 50$ р. та в постменопаузальних жінок<br>FRAX 10-річний ризик великих остеопоротичних переломів $\geq 20\%$<br>FRAX 10-річний ризик переломів шийки стегна $\geq 3\%$ | Попередній остеопоротичний перелом   |
| Середній ризик переломів | FRAX 10-річний ризик великих остеопоротичних переломів 10-19%<br>FRAX 10-річний ризик переломів шийки стегна від 1 до 3%  | Z-індекс $< -3,0$ SD у ділянці стегна чи поперека або швидка втрата кісткової маси ( $\geq 10\%$ у |



|                         |  |   |
|-------------------------|--|---|
|                         |  | ділянці стегна чи поперекових хребців упродовж року)<br>Тривалий прийом ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/д впродовж 6 міс. |
| Низький ризик переломів | FRAX 10-річний ризик великих остеопоротичних переломів $< 10\%$<br>FRAX 10-річний ризик переломів шийки стегна більше $\leq 1\%$ | Жоден із вище вказаних факторів ризику, крім лікування ГК   |

Примітки: ГК – глюкокортикоїди.

## **2. Рекомендації щодо стартового лікування та профілактики розвитку ГК-індукованого остеопорозу при тривалому лікуванні ГК:**

- усім дорослим пацієнтам, що приймають ГК у дозі  $\geq 2,5$  мг/добу протягом щонайменше 3 місяців, незалежно від вихідного ризику переломів або показника МЦКТ рекомендована оптимізація споживання кальцію (1000-1200 мг/добу) та вітаміну D (600-800 МО/добу при нормальних рівнях вітаміну D у крові) поряд з модифікацією способу життя. Бажаний рівень 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові має бути не нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальний рівень – не нижче 30 нг/мл (75 нмоль/л). Модифікація способу життя передбачає збалансоване харчування, підтримання ваги в оптимальному діапазоні, припинення куріння та регулярні фізичні тренування, обмеження вживання алкоголю.

- *пацієнти низького ризику* не потребують подальшого лікування, рекомендовано проводити щорічний моніторинг з оцінкою ризиків перелому та оцінка МЦКТ кожні 2-3 роки залежно від наявних факторів ризику;

- *дорослим пацієнтам середнього/високого ризику*  $< 40$  років (історія остеопоротичних переломів або Т-індекс  $< -3,0$  SD у ділянці поперека чи стегна та прийому преднізолону  $\geq 7,5$  мг/добу або втрата МЦКТ  $> 10\%$  на рік і прийом преднізолону  $\geq 7,5$  мг/добу або дуже висока доза преднізолону та вік  $\geq 30$  років), жінкам з дітородним потенціалом (без планування вагітності під час лікування остеопорозу) рекомендоване лікування оральними бісфосфонатами, терапія другої лінії – терипаратид. Інша запропонована терапія для жінок високого ризику, якщо попереднє лікування було неефективним – в/в бісфосфонати або деносумаб.

- *дорослим пацієнтам середнього/високого ризику*  $\geq 40$  років (історія остеопоротичних переломів або чоловіки віком  $\geq 50$  років і постменопаузальні жінки з Т-індекс  $\leq -2,5$  SD у ділянці поперека чи стегна або 10-річний ризик великих остеопоротичних переломів за FRAX  $\geq 10\%$  або 10-річний ризик переломів шийки стегна за FRAX  $> 1\%$  або дуже висока доза ГК), жінкам без дітородного потенціалу рекомендоване лікування оральними бісфосфонатами. Інша запропонована терапія (у порядку переваги) – в/в бісфосфонати або терипаратид, деносумаб, ралоксифен для постменопаузальних жінок, якщо інша терапія недоступна.

**3. Клінічна переоцінка ризику переломів.** Якщо ГК-терапія триває, повторну оцінку ризику переломів слід здійснювати в усіх пацієнтів кожні 12 міс.

Для пацієнтів *старше 40 років*, які продовжують прийом ГК і не отримують протиостеопоротичних препаратів, окрім кальцію та вітаміну D, переоцінка ризику переломів за допомогою FRAX і визначення МЦКТ має

виконуватися кожні 1-3 роки. Для пацієнтів, що отримують дуже високі дози ГК або мали в анамнезі остеопоротичні переломи, повторну оцінку необхідно проводити раніше вказаного терміну.

У пацієнтів віком *старше 40 років*, які продовжують ГК-терапію, а також *отримують протиостеопоротичне лікування* сумісно з препаратами кальцію та вітаміну D, визначення МЩКТ слід здійснювати кожні 2-3 роки.

Для пацієнтів, які завершили протиостеопоротичне лікування, визначення МЩКТ слід проводити кожні 2-3 роки.

Для пацієнтів віком молодше 40 років, які продовжують прийом ГК, перебувають у зоні середнього чи високого ризику переломів, при визначенні МЩКТ мають показник Z-індексу  $< -3,0$  SD у ділянці стегна чи поперекової ділянки хребта, отримують дуже високі дози ГК і додатково мають інші фактори ризику остеопорозу, рекомендовано виконувати тестування з визначенням МЩКТ кожні 2-3 роки.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СИСТЕМНОГО БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ (EULAR) [8]

1. Перед призначенням ГК терапії необхідно інформувати пацієнта щодо особливостей лікування і можливих побічних ефектів. Якщо планується тривала ГК терапія, бажано ведення так званої «глюкокортикоїдної карти» (Щоденник), в яку заноситимуться всі дані щодо застосування ГК (дата початку терапії, доза, тривалість, побічні ефекти, зниження дози і підтримуючий режим).

2. Початкова доза, подальше зниження і тривала підтримуюча доза залежить від ревматичного захворювання, його активності, факторів ризику прогресування та індивідуальної відповіді пацієнта. Вибір певного часу прийому ГК є важливим, зважаючи на циркадність як самої хвороби, так і природної секреції ГК.

3. У разі початку ГК терапії необхідно своєчасно виявляти і лікувати супутні захворювання і фактори ризику можливих побічних ефектів. У цей перелік входять **АГ, пептичні виразки в анамнезі, нещодавні переломи кісток, катаракта або глаукома, дисліпідемії, перенесений інфаркт міокарда, хронічні інфекції, прийом НПЗП.**

4. При тривалому лікуванні необхідно дотримуватися **концепції «мінімальної ефективної дози ГК»**. Причини, з яких терапія ГК продовжується, повинні регулярно переглядатися і контролюватися.

5. При лікуванні ГК необхідно індивідуально моніторувати чинники ризику побічних ефектів, що залежать від дози і тривалості прийому ГК: **маса тіла, АТ, периферичні набряки, серцева недостатність, рівень глюкози в крові, внутрішньоочний тиск.**

6. Якщо пацієнт приймає преднізолон у дозі >7,5 мг/добу протягом 3 місяців і більше, йому додатково мають бути призначені **препарати кальцію і вітаміну Д**. Антирезорбтивна терапія бісфосфонатами має ґрунтуватися на наявних факторах ризику і результатах денситометрії.

7. Пацієнти, що одночасно приймають ГК та НПЗП, повинні отримувати гастропротективну терапію (інгібітори протонної помпи) із заміною НПЗП на селективний інгібітор ЦОГ-2.

8. Пацієнти, які отримують ГК терапію більше 1 місяця, у разі планування хірургічного втручання потребують збільшення дози ГК для запобігання розвитку наднирникової недостатності.

## ДОДАТКИ

**Додаток 1. Індекс активності ревматичної поліміалгії** (адаптовано за В.Ф. Leeb, Н.А. Bird, 2004).

$$\text{РПМ-ІА} = \text{біль за оцінкою лікаря (ВАШ)} + \text{біль за оцінкою пацієнта (ВАШ)} + \text{СРБ (мг/дл)} + (\text{ранкова скутість} \times 0,1) + \text{ПВК}$$

**ПВК:**

0 – вище рівня плечей  
 1 – до рівня плечей  
 2 – нижче рівня плечей  
 3 – неможливо

За відсутності даних СРБ можна використовувати ШОЕ  $\times 0,1$



**Оцінка активності:**

$< 7$  – низька  
 7-17 – помірна  
 17 та більше – висока  
 0-1,5 – ремісія  
 $\geq 10$  у практиці критичний рівень для підвищення дози ГК

*Примітки:* ІА – індекс активності; ВАШ – візуально-аналогова шкала; СРБ – С-реактивний білок; ПВК – підйом верхніх кінцівок.

**Додаток 2. Критерії ремісії та загострення щодо РПМ, визначені методом Делфі** (адаптовано за С. Dejaco et al., 2011)

| Показник   | Ремісія      |         | Загострення              |         |
|--|--------------|---------|--------------------------|---------|
|  | Межа         | % згоди | Межа                     | % згоди |
| Ранкова скутість, хв   | < 15         | 94,7    | > 30                     | 94,7    |
| ШОЕ, мм/год  | < 20         | 57,9    | > 40                     | 57,9    |
| СРП, мг/дл   | < 0,5        | 68,4    | > 1                      | 52,6    |
| Біль у шиї, верхніх кінцівках, плечовому, тазовому поясах за ВАШ | < 10         | 58,8    | > 20                     | 93,8    |
| Доза ГК, яка контролює захворювання                              | Не зазначено |         | Будь-яке підвищення дози |         |

### Додаток 3. Відомості щодо класифікації, діагностичних критеріїв та лікування системних васкулітів

| Тип уражених судин               | Нозології та їх визначення   | Клініка   | Діагностика (патогномонічна)   | Лікування  |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| Васкуліти судин великого калібру | <p><b>Гіганськоклітинний артеріїт</b> запалення часто гранулематозного характеру, при якому уражається аорта та/або її великі відгалуження, особливо сонних і вертебральних артерій.</p>   | <p>Типовим вважається залучення у патологічний процес краніальних (скроневої, верхньощелепної) артерій, у осіб старше 50 р. та поєднання з ревматичною поліміалгією. Клініка схожа з Такаясу</p> <p>Типові .Головний біль: раптовий інтенсивний, часто локалізований у темпоральній ділянці. Болючість при пальпації голови, можливо пальпаторно відчуті ущільнені скроневі артерії і їх болючість. Ішемічний біль у м'язах, що виникає після розмови чи жування.</p>   | <p>Критерії для постановки діагнозу: початок хвороби у віці старше 50 р, «новий» головний біль, пат.зміни скроневи артерій, ШОЕ більше 50, позитивні р-ти біопсії скроневи артерій: інфільтрація мононуклеарними клітинами або гранулематозне запалення, зазвичай гіганськими багатоядерними клітинами. Д-оз достовірний якщо є не менше 3 критерії.</p>   | <p>1. ГК, напр. преднізон (преднізолон) п/о 0,5–1 мг/кг до моменту нормалізації ШОЕ (переважно впродовж 4–6 тиж.), з наступним поступовим зниженням дози протягом 2–3 міс., до повної відміни ЛЗ через 1–2 роки. У разі неефективності глюкокортикоїдів → метотрексат, мікофенолату мофетил, азатиоприн, лефлуномід, циклофосфамід та ін.</p> <p>2. Інвазивне лікування (хірургічне або ендovasкулярне): залежно від клінічних симптомів ішемії органів. Хірургічного лікування може вимагати недостатність аортального клапана.</p> |
|                                  | <p><b>Артеріїт Такаясу</b> - запалення, часто гранулематозне, аорти та її гілок, рідше інших артерій, напр. легеневи. Типово з'являються чисельні сегментарні звуження у відгалуженнях аорти; у місцях стенозу можуть виникати тромби, які інколи призводять до тромбоемболії; аневризми переважно формуються в місцях, віддалених від звужень; розшарування або розрив аорти виникає рідко.</p> | <p>На початку хвороби зазвичай виникають псевдогрипоподібні або псевдоревматичні симптоми — субфебрилітет, слабкість, болі в м'язах та суглобах; іноді — болючість сонних артерій, першим проявом захворювання також може бути випадково діагностована велика аневризма грудного відділу аорти; гострі симптоми зазвичай спонтанно регресують. У хронічній фазі — симптоми стенозу та оклюзії артерій.</p> <p>симптоми, які залежать від локалізації стенозу: запаморочення, синкопе, біль голови, порушення зору, транзиторні ішемічні атаки, інсульт, судоми; «переміжна кульгавість» нижньої щелепи; «переміжна кульгавість» верхніх кінцівок; артеріальна гіпертензія (у випадку звуження ниркових артерій); «переміжна кульгавість» нижніх кінцівок; біль у животі; діарея і кровотеча з ШКТ (у випадку ураження брижових артерій і черевного стовбуру); задишка, кровохаркання і біль у грудній клітці (рідко) — можуть вказувати на ураження легеневої</p> | <p>Повинні бути наявні <math>\geq 3</math>-х з 6-ти критеріїв: початок хвороби у віці <math>\leq 40</math> р.; «переміжна кульгавість» однієї з кінцівок, особливо верхньої; ослаблений або відсутній пульс на плечовій артерії; різниця <math>\geq 10</math> мм рт. ст. при вимірюванні систолічного тиску на верхніх кінцівках; шум над підключичною артерією або черевною аортою; зміни при ангіографії — стеноз або оклюзія аорти, її гілок або проксимальних сегментів артерій кінцівок, сегментарні або вогнищеві ураження. Вимірювання артеріального тиску в разі</p> |  |

|   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
|   |   | артерії; симптоми ішемії міокарда, включаючи аритмії; зміни, що нагадують вузлувату еритему.  | стенозу або оклюзії підключичних артерій є абсолютно недостовірним; проведіть вимірювання систолічного тиску на нижніх кінцівках за допомогою доплерівського апарата, який використовують для вимірювань кістчково-плечового індексу. У результатах лабораторних досліджень — прискорена ШОЕ і підвищений рівень СРБ в сироватці.   |  |
| <b>Васкуліти судин середнього калібру</b> | <b>Хвороба Кавасакі (ХК) або слизисто-шкірно-лімфодулярний синдром</b> найчастіше уражаються коронарні судини з утворенням аневризм | <p>Найчастіше хворіють діти віком до 5 років, з піком захворювання в 2 роки. Хлопчики хворіють в 1,5 рази частіше, ніж дівчатка. Сезонність випадків (переважно у весняні та зимові місяці), епідемічні спалахи та самолімітуючий перебіг свідчать на користь інфекційного генезу захворювання.</p> <p>Діагностика ХК базується на 6 основних клінічних симптомах.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лихоманка протягом 5 днів та більше (обов'язковий критерій). В клінічній картині типовою є фебрильна температура тіла (38–40 °С) ремітуючого характеру.</li> <li>2. Зміни на периферії кінцівок – через 3–4 дні від початку лихоманки розвивається дифузний набряк кистей і стоп. Долоні та підшви стають еритематозними. Через два тижні спостерігається десквамація шкіри, яка починається з кінчиків пальців рук та ніг.</li> <li>3. Поліморфна екзантема – локалізується на тулубі та кінцівках. Характерний поліморфізм висипань: уртикарна екзантема з великими еритематозними бляшками, макропапульозний висип, скарлатиноформна еритродерма.</li> <li>4. Білатеральна гіперемія кон'юнктиви – унікальний симптом ХК, зумовлений васкулітом бульбарних артерій. Розвивається протягом 2–3 днів від початку захворювання. Персистує до двох тижнів у хворих, які не отримували внутрішньовенні імуноглобуліни.</li> <li>5. Зміни губ та слизової оболонки ротової порожнини – сухість, тріщини, малиновий язик, почервоніння губ та орофарингеальної слизової оболонки. На обличчі хворих виділяються червоні очі та губи, що має назву «обличчя хвороби Кавасакі».</li> <li>6. Шийна лімфаденопатія – спостерігається у 50–70% хворих. Збільшені щільні лімфовузли можуть локалізуватися з одного боку або з двох боків. При цьому як мінімум один із лімфовузлів перевищує 1,5 см в діаметрі.</li> </ol> | Високі дози людського імуноглобуліну (білкова фракція людської крові, що містить велику кількість антитіл) призначаються внутрішньовенно повільним введенням. Людський імуноглобулін є препаратом вибору для лікування хвороби Кавасакі. Також призначаються високі дози аспірину (ацетилсаліцилової кислоти) разом з людським імуноглобуліном, на весь період, поки зберігається підвищення температури. |  |

|                              |                                    |  |  |  |   |
|------------------------------|------------------------------------|--|--|--|---|
|                              |                                    |  | Найбільш типовим є ураження передніх шийних лімфовузлів над груднино-ключично-соскоподібним м'язом.  |  |   |
|                              |                                    | <b>Вузликовий поліартеріїт</b><br>Некротичний васкуліт артерій середнього калібру, без гломерулонефриту та запалення артеріол, венул і капілярів, не асоційований із ANCA. Хворіють в основному особи віком 40–60 років, частіше — чоловіки. | Розпочинається найчастіше із загальних симптомів (слабкість, біль у м'язах та суглобах, схуднення, лихоманка), а органі ураження можуть маніфестуватись лише через кілька місяців. Шкірні зміни — піднесена еритема, сітчасте ліведо, виразки, підшкірні вузлики <2 см, частіше ураж. н/к. Нирки – розв. АГ. ШКТ – запалення вісцеральних судин.   | У нирках уражені лише юкстагломерулярні судини, ознаки гломерулонефриту відсутні, ураження легень зазвичай не ровивається, немає ANCA Вісцеральна артеріографія — множинні розширення (мікроаневризми) артерій | <b>Індукція ремісії</b><br><b>1. циклофосамід</b> в/в у пульсових дозах 15 мг/кг (макс. 1200 мг/добу), перші 3 курси пульс-терапії кожних 2 тиж., наступних 3–6 курсів — кожних 3 тиж. (у загальній складності 3–6 міс.); або п/о 2 мг/кг/добу (макс. 200 мг/добу), але через нижчу токсичність і кумулятивну дозу перевага надається в/в введенню. У більшості хворих необхідно застосувати профілактику інфекції <i>Pneumocystis jiroveci</i> (котримоксазол);<br><b>2. ритуксимаб</b> 375 мг/м <sup>2</sup> п. т. 1 ×/тиж. протягом 4 тиж. або 1 г 2-разово з інтервалом у 2 тиж.; такий же ефективний, як циклофосамід, може бути ЛЗ вибору в ситуаціях підвищеного ризику інфекції та у молодих пацієнтів, які планують мати дітей, при непереносимості циклофосаміду;<br><b>3) ГК</b> — преднізон 1 мг/кг/добу п/о або в/в (макс. 60 мг) або інший ГК в еквівалентній дозі, яку поступово знижують (до цільової 7,5–10 мг/добу через 3–5 міс. терапії); у тяжких випадках протягом перших 2–3 днів застосовують метилпреднізолон в/в в пульс-терапії 500–1000 мг/добу (250–500 мг/добу згідно з BSR);<br><b>4) плазмаферез</b> — у тяжких випадках із швидко прогресуючим гломерулонефритом і/або загрозливою для життя альвеолярною кровотечею.<br><b>Підтримуюча терапія</b><br>Після досягнення клінічної ремісії (особливо у пацієнтів, у яких зберігаються антитіла ANCA PR-3) протягом ≥2 років (оптимального періоду не визначено) застосовуйте ГК у дозі 5–7,5 мг/добу в комбінації з одним із нижченаведених ЛЗ:<br>1) <b>ритуксимаб</b> 1 г кожні 4–6 міс. (ймовірно має найвищу ефективність у запобіганні рецидивам);<br>2) <b>азатиоприн</b> 2 мг/кг/добу) <b>метотрексат</b> (25–30 мг/тиж.) або <b>мофетилу мікофенолат</b> (2 |
| <b>Васкуліти малих судин</b> | <b>ANCA-асоційовані васкуліти*</b> | <b>Мікроскопічний поліангіт</b><br><i>Некротичний васкуліт без ознак гранулематозного запалення</i>  | Перебіг захворювання може бути повільним, із рецидивуючими загальними проявами (лихоманка, втрата маси тіла, біль м'язів і суглобів; можуть зберігатись протягом кількох місяців або років, перш ніж з'являться симптоми органного ураження) Ураження суглобів - стійкий неерозивний артрит великих суглобів; піднесена еритема, частіше уражаються нирки (гломерулонефрит) і легені (альвеоліти з кровотечами)  | Виявляють антитіла до MPO (pANCA)  |   |
|                              |                                    | <b>Гранулематоз Вегенера</b><br><i>Некротичне гранулематозне запалення, яке зазвичай охоплює верхні і нижні дихальні шляхи та некротичний васкуліт.</i>  | <b>Стадії:</b> 1. Ураження верхніх дихальних шляхів – гнійно-некротичний чи виразково-некротичний риносинусит (виразки безболісні), назофарингіт, ларингіт (рубцювання підязикового відділу гортані), деструкція кісткової та хрящової перегородки носа (сідловидний ніс). 2. Ураження нижніх дих.шляхів – вузлики, інфільтрати чи порожнини в легенях (кашель, задишка, кровохаркання). 3. Генералізоване ураження – крім легень уражаються нирки (частіше гломерулонефрит з сечовим с-ом), шкіра (піднесена еритема, виразки на кінцівках), очі (увеїт, епісклерит, склерит), ШКТ (виразки, кровотечі, діарея, хрон.біль). 4. Термінальна стд. – ЛН чи ХНН рідко СН. | Виявляють антитіла до PR-3 (cANCA). Біопсія (шкіри, легень, нирок) – гранулематозне запалення в стінці артерії або периваскулярному просторі   |   |
|                              |                                    | <b>С-ом Чарджа-Стросс</b><br><i>Некротизуюче гранулематозне запалення з рясною</i>   | До появи васкуліту протягом 3-5 років єдиними симптомами є алергічний риніт чи БА які вперше виникають у зрілому віці.   | Виявляють рANCA, cANCA   |   |

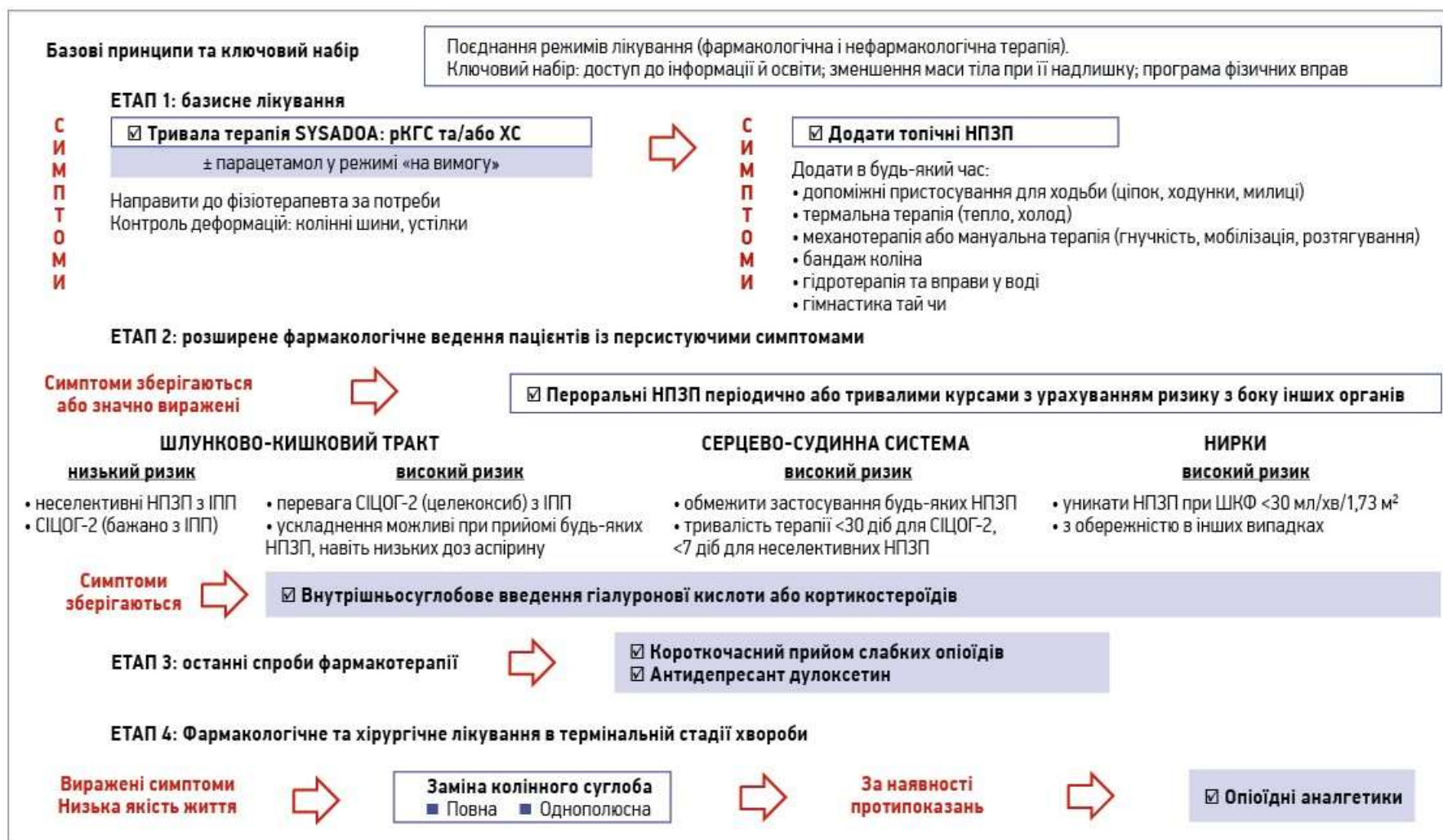
|   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|
|   |  | <i>еозинофільною інфільтрацією</i> в різних тканинах і органах, часто з ураженням дихальних шляхів, а також некротизуючий васкуліт в основному судин дрібного та середнього калібру із бронхіальною астмою та еозинофілією.  | Загальні прояви: лихоманка, схуднення, слабкість. Дих.с-ма: тяжка БА, поліпи носа, алергічний риніт, еозинофільні інфільтрати. Ураж. НС: полінейропатія. Нирки: гломерулонефрит. Серце: еозинофільний ендокардит, міокардит, коронарит. Шкіра: піднесена еритема, кропивянка. | У крові виражена еозинофілія<br>Біопсія – некротизуюче гранулематозне/ негранулематозне запалення судин з вираженою еозинофільною інфільтрацією  | г/добу) (ймовірно менш ефективний, ніж азатіопрін).<br><br>Персистуючий титр ANCA або його підвищення становлять фактори ризику рецидиву захворювання.   |
| <b>Імунокомплексні васкуліти</b>                        | <b>Хвороба Гудпасчера</b><br>Утворення та відкладання антитіл до GBM-білків базальної мембрани клубочків нирок та альвеол.   | Перебіг зазвичай блискавичний. Розвивається швидкопрогресуючий гломерулонефрит з набряками та злоякісною АГ, симптоми альвеолярної кровотечі (задишка, кашель, кровохаркання). Часовий проміжок між появою ниркових і легневих симптомів складає від тижня до року.  | Перебіг у формі загострень (1-2 тиж.) та ремісії (кілька днів чи міс.). Холод провокує появу шкірних уражень (піднесена еритема). Субфебрилітет, втома, гломерулонефрит, полінейропатія, артралгія, міалгія.  | Біопсія нирок – півмісяці<br>У крові антитіла анти-GBM   | Метилпреднізолон 0,5–1 г/добу у в/в інфузіях протягом 3–5 днів, потім преднізон п/о 1 мг/кг/добу протягом місяця, а потім через день, і поступово зменшуйте дозу до 15–20 мг через день протягом 6–9 міс.<br>Під час гострої фази зазвичай необхідна респіраторна підтримка та проведення гемодіалізу. |
|   | <b>Кріоглобулінемічний васкуліт</b><br>Відкладенням депозитів, що містять кріоглобуліни (це IgM, які атакують IgG, ці комплекси випадають в осад при низькій температурі) у дрібних судинах також їх виявляють у крові | Початок захворювання гострий, через 1–2 тижні після ГРВІ, іноді після інфекції ШКТ. Шкірні прояви – кропивянка, шкірна еритема на н/к, сідницях. ШКТ – ураж. мезентеріальних судин – хрон. біль, кривава діарея. Артралгія. Рідко уражається НС та легені. IgA нефропатія - системною і дифузною проліферацією мезангіальних клітин з підвищенням кількості матриксу — накопиченням комплексів IgA в клубочках нирок. Безсимптомна гематурія (мікрогематурія) з невеликою протеїнурією (<0,5 г/добу) | У крові кріоглобуліни<br>Біопсія шкіри — ознаки лейкокластичного васкуліту<br>Біопсія нирки — мембранозно-проліферативний гломерулонефрит   | Лікування як і при інших васкулітах дрібних судин  |  |
|   | <b>IgA-асоційований васкуліт (Шенлейн Геноха)</b> ураження дрібних судин відкладанням депозитів IgA1   | Початок захворювання гострий, через 1–2 тижні після ГРВІ, іноді після інфекції ШКТ. Шкірні прояви – кропивянка, шкірна еритема на н/к, сідницях. ШКТ – ураж. мезентеріальних судин – хрон. біль, кривава діарея. Артралгія. Рідко уражається НС та легені. IgA нефропатія - системною і дифузною проліферацією мезангіальних клітин з підвищенням кількості матриксу — накопиченням комплексів IgA в клубочках нирок. Безсимптомна гематурія (мікрогематурія) з невеликою протеїнурією (<0,5 г/добу) | Біопсія шкіри (забір необхідно провести впродовж 24 год від появи зміни) - депозити IgA в стінці дрібних судин та навколо судин.  | Якщо відсутні тяжкі симптоми ураження ШКТ або нирок — достатньо симптоматичної терапії. Суглобові симптоми → ГК (у хворих із ураженням нирок слід уникати НПЗП); шкірні зміни → дапсон 100 мг/добу. Лікування IgA-нефропатії → <u>залежно</u> від ШКФ. У тяжких випадках, особливо при швидкопрогресуючому гломерулонефриті → ГК та імуносупресивні ЛЗ (азатіопрін, циклофосфамід, мофетил мікофенолату та ін.), плазмаферез або ВВІГ. Прогноз загалом добрий. |  |
|   | <b>Гіпокомплементний уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)</b>  |  |   |  |  |
| <b>Васкуліти з варіабельним ураженням судин (можуть</b> | <b>Хвороба Бехчета</b>   | Болючі афти ротової порожнини, рецидивуючі ≥3 за рік, самі загоюються через 1-3 тиж. Рецидивуючі виразки статевих  | У 2013 р. запропоновано Міжнародні Критерії Хвороби Бехчета, згідно   | 1. Ураження шкіри та слизових оболонок — ГК, місцеві антибіотики, колхіцин, дапсон; при  |  |



|   |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| уражатися судини будь-якого калібру та типу)                      |   | органів, ураження очей (увеїт, васкуліт сітківки), шкіри (вузлова еритема, патергія – запальні зміни у відповідь на незначну травму). Рідше: ураж.ШКТ (біль, діарея), ЦНС (асептичний менінгіт, деменція), тромбоз глибоких вен.  | з якими приділяється по 2 бали за ураження органа зору, виразки статевих органів та виразки слизової оболонки ротової порожнини, а по 1 балу за шкірні зміни, неврологічні прояви, судинні ураження та симптом патергії (сума $\geq 4$ балів вказує на хворобу Бехчета). | тяжких змінах → інтерферон- $\alpha$ , талідомід, азатіоприн, апреміласт, інгібітори ФНП- $\alpha$ .<br>2. Ураження внутрішніх органів і запобігання сліпоті: ГК п/о, інтерферон- $\alpha$ , азатіоприн, циклоспорин (слід уникати при ураженні ЦНС) циклофосфамід; у резистентних випадках → інгібітори ФНП- $\alpha$ (особливо інфліксімаб). |
|   | <b>С-ом Когана (СК)</b><br>характеризується запальним ураженням очей (інтерстиціальний кератит, увеїт, епісклерит) та органа слуху (нейросенсорна туговухість, вестибулярні порушення). | В усіх хворих спостерігаються запальні захворювання очей і вестибуло-слухова дисфункція, часто відзначають втрату слуху та вертиго (запаморочення). Частими проявами при ураженнях очей є інтерстиціальний кератит, при ураженні вуха – дзвін у вухах, нудота, блювання, дещо рідше – атаксія. У хворих на СК нерідко спостерігаються такі неспецифічні системні прояви (табл. 2), як підвищення температури тіла, втома, втрата маси тіла, артрити, артралгії, міалгії. Описано випадки болю в животі, шлунково-кишкових кровотеч, лімфаденопатії, гепато- та спленомагалії. | Діагноз виключення. Специфічних діагностичних тестів не має, лише клініка ураження зору та слуху.  | Рандомізовані клінічні дослідження для порівняння ефективності різних медикаментозних засобів при СК наразі не проводилися. Лікування ґрунтується на серіях клінічних випадків   |
| Васкуліт із ураженням одного органа                               | Шкірний артеріт, первинний васкуліт ЦНС, ізольований аортит   |   |  |  |
| Васкуліти асоційовані з іншими захворюваннями (в т.ч. системними) | СЧВ, РА, саркаїдозом, гепатитом В та С, сифілісом, раком, медикаментозний   |   |  |  |

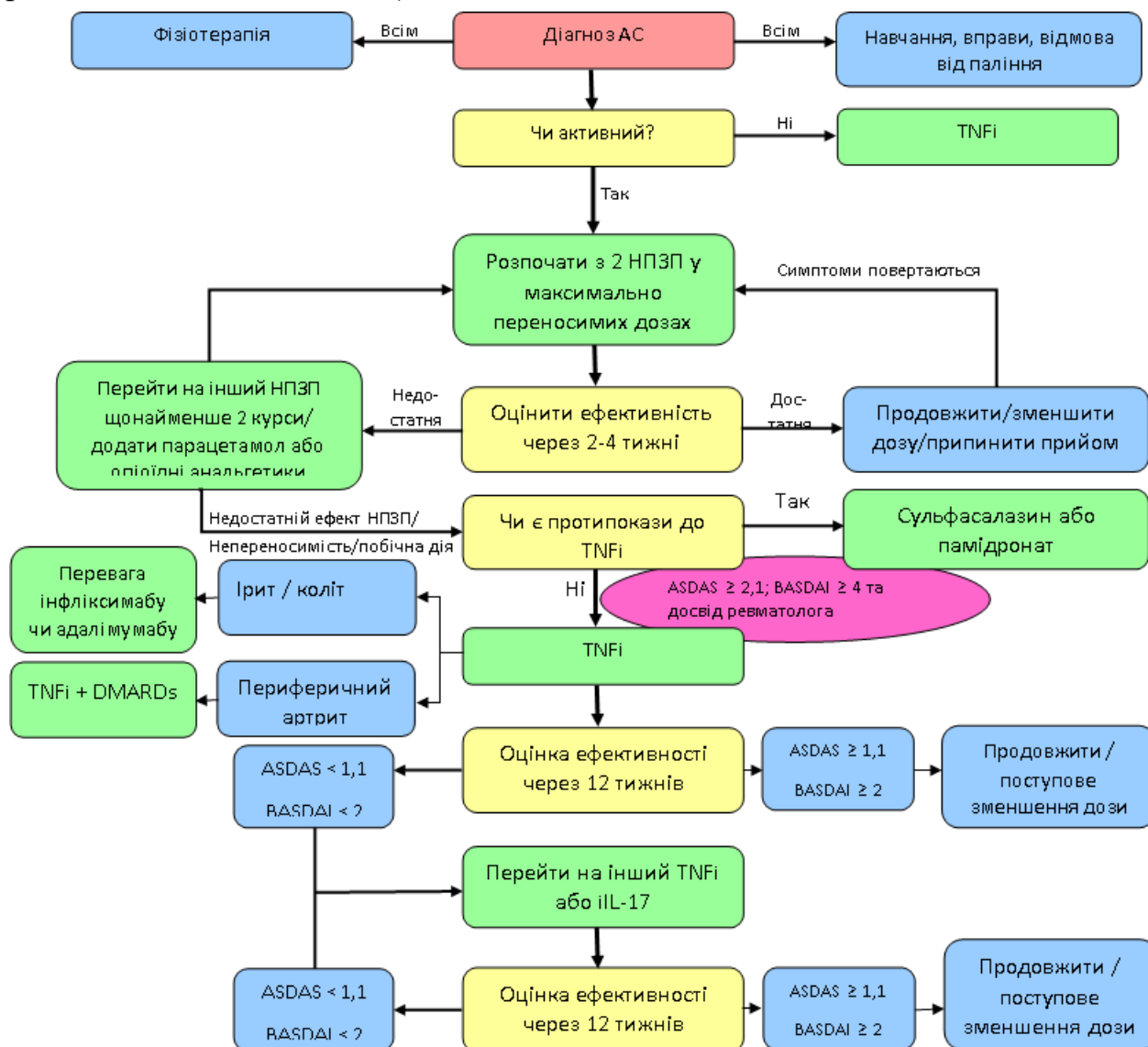
*Примітка:* ANCA – антитіла до протеїнів цитоплазматичних гранул нейтрофілів (гранулоцитів) та лізосом моноцитів; СК – синдром Когана; ЦНС – центральна нервова система; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; ФНП – фактор некрозу пухлин; ГК – глюкокортикоїди; НС – нервова система; ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція; Ig – immunoglobulin; БА – бронхіальна астма; ЛН – легенева недостатність; ХНН – хронічна ниркова недостатність; СН – серцева недостатність; АГ – артеріальна гіпертензія; ХК – хвороба Кавасаки; ЛЗ – лікарські засоби; СЧВ – системний червоний вовчак; РА – ревматоїдний артрит.

## Додаток 4. Алгоритм етапного лікування пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба



**Примітки:** рКГС – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; СЦОГ2 – селективні інгібітори циклооксигенази 2; SYSADOA – симптоматичні препарати сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

**Додаток 5.** Стратегія медикаментозної терапії пацієнтів з анкілозуючим спондилітом (запропоновано Wei Zhu, Xuxia He, Kaiyuan Cheng та ін., базуючись на рекомендаціях по веденню пацієнтів з АС провідних національних ревматологічних асоціацій)



*Примітки:* АС – анкілозуючий спондиліт; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; iIL-17 - inhibitor interleukin-17; TNFi - tumour necrosis factor inhibitors; DMARDs - Disease-modifying antirheumatic drugs; ASDAS - AS Disease Activity Score; BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

## Додаток 6. Рекомендації щодо профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, прийняті у різних країнах

| Параметри  | ACR (American College of Rheumatology) — Американська колегія ревматологів | Department of Veterans Affairs Medical Center — Медичний центр у справах ветеранів            | Голландське товариство ревматологів   | Королівська колегія лікарів   |
|--|--|---|---|---|
| <b>Рекомендації щодо профілактики</b>                                      |  |   |   |   |
| Доза глюкокортикоїдів  | ≥ 5 мг/день  | ≥ 5–7,5 мг/день   | ≥ 7,5 мг/день   | Не визначено  |
| Показання до призначення комбінації кальцію і вітаміну D                   | Так  | Так   | Не визначено  | Так, якщо:<br>— недостатнє надходження кальцію з їжею<br>— недостатність вітаміну D   |
| Показання до призначення денситометрії перед застосуванням бісфосфонатів   | Так, якщо: ГК-терапія триває ≥ 6 місяців                                   | Так   | Так, якщо:<br>— ГК у дозі 7,5–15 мг/день<br>— жінки у менопаузі<br>— чоловіки < 70 років                    | Так, якщо:<br>— вік < 65 років<br>— немає попередніх остеопоротичних переломів кісток |
| Показник Т-критерію для початку терапії бісфосфонатами                     | Не визначено   | Не визначено  | < –2,5 SD   | –1,5 SD   |
| Показання до призначення бісфосфонатів                                     | Преднізолон ≥ 5 мг/день ≥ 6 місяців  | — Преднізолон ≥ 5 мг/день, за винятком якщо<br>— МЩКТ нормальна<br>— проведення DXA неможливе | — Преднізолон > 15 мг/день<br>— наявність переломів<br>— постменопаузальний період<br>— чоловіки > 70 років | — > 65 років (чоловіки і жінки)<br>— наявні остеопоротичні переломи в анамнезі        |
| <b>Рекомендації щодо лікування</b>   |  |   |   |   |
| Доза глюкокортикоїдів  | ≥ 5 мг/день  | Не визначено  | Не визначено  | Не визначено  |
| Показання до призначення кальцію і вітаміну D                              | Так  | Так   | Не визначено  | Так   |
| Показання до денситометричного обстеження перед призначенням бісфосфонатів | Так  | Так   | Не визначено  | Так   |
| Показання для призначення бісфосфонатів                                    | МЩКТ < –1,0 SD   | — Низька МЩКТ<br>— історія переломів  | Не визначено  | МЩКТ < –1,5 SD або зменшення МЩКТ > 4% за рік   |

## Список використаної літератури

1. Борткевич О. П. Пульс-терапія глюкокортикоїдами в лікуванні ревматичних захворювань / О. П. Борткевич, В. В. Корендович // Здоров'я України. – № 2. – 2014. – С. 67–68.
2. Гарміш О. О. Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому, як довго / О. О. Гарміш // Здоров'я України. – 2020. – № 2. – С. 20-22. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/60314-glyukokortikodi-v-revmatolog-kolikomu-yak-dovgo>
3. Гарміш О. О. Глюкокортикоїди при ревматичних захворюваннях: еволюція поглядів / О. О. Гарміш // Здоров'я України. – 2019. – № 2. – С. 9–10.
4. Головач І. Ю. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Здоров'я України. – 2019. – № 1(62) – С. 14-16, 26-28. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/42527-podagra-poglyad-navdomu-hvorobu-krz-prizmu-ostannh-vdkrittiv-tasuchasnih-rek>. doi: 10.1016/j.ekir.2018.05.007
5. Проценко Г. О. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі / Г. О. Проценко, В. В. Дубас // Український ревматологічний журнал. – 2020. – № 82 (4). Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/15749/sistemnij-chervonij-vovchak-stand-problemi-v-ukra%D1%97ni-ta-sviti>
6. Сисемний червоний вовчак. Клінічні настанови. – К., 2020. – 76 с.
7. Хиць А. Р. Наймасштабніша подія вітчизняної ревматології — VIII Національний конгрес ревматологів України / А. Р. Хиць // Український медичний часопис. – 2021. – № 5 (145) Режим доступу: <http://amnu.gov.ua/najmasshtabnisha-podiya-vitchyznyanoyi-revmatologiyi-viii-nacjonalnyj-kongres-revmatologiv-ukrayiny/>
8. Barsotti S. Current Treatment for Myositis / S. Barsotti, I. E. Lundberg // Current Treatment Options in Rheumatology. – 2018. – Vol. 4. – P. 299–315. DOI 10.1007/s40674-018-0106-2
9. Boers M. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boers, M. T. Nurmohamed, J. A. Doelman et al. // Ann Rheum Dis. – 2003. – № 62 (9). – P. 842-5. doi: 10.1136/ard.62.9.842.
10. Bresteau C. Methylprednisolone-induced acute liver injury in a patient treated for multiple sclerosis relapse / Bresteau C., Prevot S., Perlemuter G. et al. // Multiple Sclerosis and Related Disorders – 2018. – Vol. 25. – P. 43–45. doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.021
11. Clore J. N. Glucocorticoid-induced hyperglycemia / J. N. Clore, L. Thurby-Hay // Endocr Pract. – 2009. – Vol. 15 (5). – P. 469–74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
12. Da Silva J. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data / J. Da Silva, J. Jacobs, R. Kirwan et al. // Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65 (3). – P. 285-93. doi:10.1136/ard.2005.038638.

13. DeJaco C. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative / C. DeJaco, P. Singh, P. Perel et al // *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. – Vol. 67 (10). – 2015. – P. 2569–2580. DOI 10.1002/art.39333
14. Duvuru G. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis / G. Duvuru, J. Qiuyu, J. Scott, Z. Hruskova et al // *Kidney Int Rep*. – 2018. – № 3 (5). – P. 1039–1049.
15. Fernández-Codina A. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K. M. Walker, J. E. Pope // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Vol. 70 (11). – P. 1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
16. Fraenkel L. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / L. Fraenkel, J. M. Bathon et al // *Arthritis Care & Research*. – Vol. 73 (7). – 2021. – P. 924–939. DOI 10.1002/acr.24596
17. Gerards M. C. Dapagliflozin for prednisone-induced hyperglycemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M. C. Gerards, G. E. Venema, K. W. Patberg et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2018. – Vol. 20. – P. 1306-1310.
18. Gulliford M. C. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population / M. C. Gulliford, J. Charlton, R. Latinovic // *Diabetes Care*. – 2006. - № 29(12). – P. 2728-9. doi: 10.2337/dc06-1499.
19. He J. Thiazolidinediones attenuate lipolysis and ameliorate dexamethasone-induced insulin resistance / J. He, C. Xu, J. Kuang et al. // *Metabolism: Clinical & Experimental*. – 2015. – Vol. 64. – P. 826-836.
20. Janssen N. M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation / N. M. Janssen, M. S. Genta // *Arch Intern Med*. – 2000. – Vol. 13 (5). – P. 610-9. doi:10.1001/archinte.160.5.610.
21. Klein-Gitelman M. S. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children / Klein-Gitelman M. S., Pachman L. M. // *J. Rheumatol*. – 1998. – Vol. 25. – P. 1995–2002.
22. Lewis D. A. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature / D. A. Lewis, R. E. Smith // *J Affect Disord*. – 1983. – Vol. 5 (4). – P. 319-32. doi: 10.1016/0165-0327(83)90022-8.
23. Mackie S. L., DeJaco C., Appenzeller S. et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology* / Mackie S. L., DeJaco C., Appenzeller S. et al. // *Rheumatology*. – Vol. 59 (3). – 2020. – P. 487–494. doi.org/10.1093/kez664
24. Manzi S. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus / S. Manzi, F. Selzer, K. Sutton-Tyrrell et al. // *Arthritis Rheum*. – 1999. – Vol. 42 (1). – P. 51-60. doi:10.1002/15290131(199901)42:1<51::AID-ANR7>3.0.CO;2-D.

25. Ohshima M. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus / M. Ohshima, K. Kawahata, H. Kanda et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1–4. doi:10.1080/14397595.2016.1276246.
26. Papang R. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy / R. Papang, A. S. John, S. Abraham, P. S. Rao // *Indian J. Lepr.* — 2009. — Vol. 81. — P. 125-129.
27. Pernicova I. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial / I. Pernicova, S. Kelly, S. Ajodha et al. // *Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2020. – Vol. 8. – P. 278-291
28. Roberts A. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group / A. Roberts, J. James, K. Dhatariya // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35 (8). – P. 1011–1017. doi: 10.1111/dme.13675.
29. Smits N. A. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis / N. A. Smits, N. Duru, J. W. Bijlsma et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29 (5). – P. 85–92.
30. Smolen J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen, R. Landewé, J. Bijlsma et al // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79. – P. 685–699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
31. Van Raalte D. H. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men / D. H. Van Raalte, V. Nofrate, M. C. Bunck et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 729-735.
32. Van Raalte D. H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans / Van Raalte D.H., Van Genugten R.E., Linssen M.M. et al. // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 412-417.
33. Wei L. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease / L. Wei, T. M. MacDonald, B. R. Walker // *Annals of Internal Medicine.* – 2004. – Vol. 141 (10). – P. 764-770. doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007
34. Willi S. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes / S. M. Willi, A. Kennedy, B. P. Brant et al. // *Diabetes Research & Clinical Practice.* – 2002. – Vol. 58. – P. 87-96.
35. Yeap S. S. 2019 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis: the Southeast Asian viewpoint / S. S. Yeap, A. Tanavalee, E. C. Perez et al // *Aging Clinical and Experimental Research.* – 2021. – № 33. – P. 1149–1156. doi.org/10.1007/s40520-021-01834-x