

**Б.Г. Череватов**Харьковский государственный  
медицинский университет**Ключевые слова:**ревматоидный артрит,  
глюкокортикоиды, лечение.**ПРИМЕНЕНИЕ  
ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ  
СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**Резюме.** Проанализирована эффективность лечения 34 больных ревматоидным артритом (РА) в активной фазе. Больные были распределены на две группы. В 1-ю группу включены 18 больных, которых лечили преднизолоном, во 2-ю группу – 16 пациентов, которых лечили МЕТИПРЕДОМ фирмы «Орион» (Финляндия). Дозы глюкокортикоидов зависели от степени активности воспалительного процесса, распространенности поражения, степени функциональных нарушений суставов. Начальная доза преднизолона при I степени активности составила 20–25 мг, МЕТИПРЕДА – 16–20 мг; II степени активности – соответственно 25–35 и 20–28 мг. Результаты исследования свидетельствуют о более выраженном и длительном противовоспалительном эффекте МЕТИПРЕДА. Препарат можно рекомендовать для пульс-терапии, планового лечения при обострениях РА и для длительной поддерживающей терапии.

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) являются достаточно распространенной патологией, возникают у лиц молодого трудоспособного возраста, часто приводят к временной и стойкой утрате трудоспособности.

Лечение при СЗСТ до настоящего времени – сложная проблема. В последние годы не достигнуто значительного прогресса в лечении этих больных. Накоплен значительный опыт применения различных групп противовоспалительных препаратов. Используют средства симптоматической и базисной терапии, способствующие нормализации иммунного ответа. Значительное место в лечении этих больных занимают нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность которых доказана многочисленными исследованиями. Однако в ряде случаев эти препараты оказываются недостаточно эффективными.

Внедрение в клиническую практику глюкокортикостероидов (ГКС) открыло новые возможности в лечении пациентов со многими заболеваниями, в том числе и СЗСТ.

ГКС применяют в клинической практике более 50 лет (Hench P.S. et al., 1949) и считают их наиболее эффективными противовоспалительными средствами, особенно если в патогенезе воспалительного процесса принимают участие иммунные нарушения (Womprad D.T. et al., 1993; Насонов Е.Л., 1996).

Большой вклад в изучение эффективности ГКС при СЗСТ внесли российские и украинские ученые (Тареев Е.М. и соавт., 1965; Нестеров А.И., Сигидин Я.А., 1966; Ганджа И.М., Сахарчук В.М., 1978).

При СЗСТ ГКС в качестве монотерапии или в комплексе с другими препаратами являются основными средствами эффективного лечения острых проявлений заболевания и последующей поддерживающей терапии. Они позволяют улучшить

прогноз этих заболеваний и качество жизни пациентов (Тареев Е.М., Насонова В.А., 1960; Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989). Терапевтический эффект ГКС был настолько выражен в начале их применения, что в 50-е годы XX века предполагали возможность решения проблем лечения СЗСТ. Однако дальнейший опыт проведения глюкокортикоидной терапии при этих заболеваниях показал, что это далеко не так.

Предложены различные способы применения ГКС (энтеральный, парентеральный, в том числе и внутрисуставной; при ряде заболеваний достаточно эффективный наружный – в форме мазей). При СЗСТ подходы к лечению различные: пульс-терапия в виде внутривенного введения ГКС в высоких дозах и различные схемы перорального приема.

Пульс-терапию, как правило, проводят при тяжелом течении СЗСТ с поражением центральной нервной системы и почек, системы крови: тромбоцитопения, анемия, лейкопения. При этом назначают преднизолон в дозе 1000 мг (или другие ГКС в эквивалентных дозах) внутривенно капельно в течение 3 сут (Соловьев С.К., 1999). При пероральном приеме ГКС, как правило, лечение начинают с высокой дозы (40–60 мг преднизолона) с последующим постепенным ее снижением 7–10-дневными циклами. Нередко, при менее тяжелом течении заболевания, лечение начинают со средней дозы (30–40 мг преднизолона), постепенно повышая ее до эффективной, а затем снижая до поддерживающей. При острых формах СЗСТ начальная доза ГКС может быть повышена до 100 мг преднизолона. Если расчетная доза невысока, а также при поддерживающей терапии ГКС в невысоких дозах, применяют интермиттирующую схему – препарат в двухдневной дозе назначают через день. В качестве поддерживающей терапии ГКС назначают в минимальных дозах) ко-

торые, по данным многих авторов, при лечении больных с системной красной волчанкой не должны быть ниже 15 мг в сутки преднизолона.

Как правило, суточную дозу ГКС распределяют таким образом, чтобы ее максимальную часть больные принимали утром после еды, что обусловлено суточным ритмом выделения ГКС корой надпочечников.

В течение последних лет ряд авторов отмечают более выраженную эффективность ГКС при приеме ночью. Так, N.G. Arvidson и соавторы (1997) установили, что противовоспалительная эффективность преднизолона в дозе 5 мг при приеме в 2 ч ночи соответствует таковой преднизолона в дозе 15–17,5 мг при приеме утром или днем.

ГКС, наряду с положительным эффектом, вызывает целый ряд побочных эффектов, что в значительной мере препятствует активному их применению. При длительном назначении ГКС в сравнительно высоких дозах у больных часто развивается кушингоидный синдром, включающий специфическое ожирение, артериальную гипертензию, стероидный диабет, различные нарушения в половой сфере. Особое место среди осложнений глюкокортикоидной терапии занимают стероидные язвы желудка, нарушения со стороны психики вплоть до острых психозов, остеопороз. При этом выявлены особенности возникновения побочных эффектов в зависимости от применяемого препарата. Так дексаметазон в большей мере, чем другие препараты этого ряда, обуславливает развитие кушингоидного синдрома; кортизон - задержку жидкости в организме и появление отеков; триамцинолон, снижая аппетит, приводит к истощению организма, мышечной слабости.

Наиболее широко в ревматологической практике применяют преднизолон, который в меньшей степени, чем дексаметазон, способствует улучшению аппетита и тем самым возникновению ожирения; а также в меньшей степени, чем триамцинолон, обуславливает задержку жидкости. Вместе с тем установлено, что одним из наиболее существенных осложнений при лечении преднизолоном является раздражение слизистой оболочки желудка в виде эрозивного гастрита и стероидной язвы желудка.

Значительно реже, по данным литературы, осложнения со стороны пищеварительного тракта обусловлены метилпреднизолоном, который используется отечественными терапевтами достаточно давно (МЕТИПРЕД). Противовоспалительное действие препарата, по данным различных авторов, значительно выраженной, чем преднизолона, практически отсутствует минералокортикоидная активность, в связи с чем его применение не вызывает отеки.

Мы при СЗСТ применяем преднизолон и МЕТИПРЕД по различным схемам. Лечение больных с тяжелыми клиническими проявлениями системной красной волчанки с поражением центральной нервной системы, почек и кровеносной системы, как правило, начинают с пульс-терапии (внутривенное капельное введение этих препаратов по 1000 мг

ежедневно последовательно в течение 3 сут) с последующим переходом на пероральный прием препаратов с постепенным снижением дозы до поддерживающей. Препараты в поддерживающих дозах применяют ежедневно или через день (если достаточной считается суточная доза не более 10 мг). Больным ревматоидным артритом (РА) лекарственные средства в основном назначают перорально.

Нами проанализирована эффективность лечения 34 больных РА в активной фазе с экссудативными и экссудативно-пролиферативными проявлениями.

Больные распределены на две группы. В 1-ю группу включены 18 пациентов, которых лечили преднизолоном; во 2-ю группу - 16, которым назначали МЕТИПРЕД фирмы «Орион» (Финляндия) (табл. 1).

Таблица

Клиническая характеристика больных РА

Активность РА	Возраст больных (лет)							
	До 30		31-40		41-50		Старше 50	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
I степень	—	—	—	—	1*	1*	—	1*
	—	—	—	—	—	1**	—	1**
II степень	—	1*	2*	5*	1*	3*	1*	2*
	—	1**	2**	3**	1**	4**	1**	2**

\* Количество больных, принимавших преднизолон; \*\* количество больных, принимавших МЕТИПРЕД.

Доза глюкокортикоидов зависела от степени активности воспалительного процесса, его распространенности, степени функциональных нарушений суставов. В большинстве случаев при активности РА I степени начальная средняя доза преднизолона составляла 20–25 мг, МЕТИПРЕДА - 16–20 мг; II степени - соответственно 25–35 мг и 20–28 мг.

Эффективность лечения оценивали по выраженности клинических проявлений (табл. 2) и данных параклинического обследования (табл. 3).

Таблица 2

Изменения некоторых клинических проявлений РА под влиянием лечения преднизолоном и МЕТИПРЕДОМ

Показатель	До лечения	В период лечения	
		через 10 дней	через 20 дней
Сила сжатия кисти правой, Н	18,32±2,46*	29,63±2,84*	32,45±2,91*
	17,46±2,39**	30,32±2,96**	34,68±3,06**
левой, Н	16,24±2,34*	26,84±3,18*	26,37±2,83*
	16,54±3,04**	28,14±3,26**	31,24±2,94**
Утренняя скованность движений (мин)	164,81±24,63*	83,48±12,31*	62,54±9,57*
	182,24±26,31**	74,12±11,28**	54,72±9,21**
Количество опухших суставов	6,18±0,72*	3,45±0,54*	2,18±0,36*
	7,34±0,94**	3,29±0,48**	1,32±0,21**

\* Количество больных, принимавших преднизолон; \*\* количество больных, принимавших МЕТИПРЕД.

По результатам исследований, и преднизолон, и, особенно, МЕТИПРЕД были достаточно эффективными при лечении больных РА. Улучшилось общее состояние всех больных, о чем свидетельствовали нормализация или снижение температуры тела, уменьшение выраженности проявлений синдрома Рейно, улучшение психического состояния, уменьшение отечности суставов с увеличением объема движений в пораженных суставах, снижение продолжительности утренней скованности движений, увеличение силы сжатия кистей. При этом терапевтический эффект МЕТИПРЕДА был более выражен, чем - преднизолона.

Аналізуючи змінення показателів лабораторних досліджень, необхідно відзначити, що вони значно покращилися під впливом прийому обох препаратів, але більш виражено – при лікуванні МЕТИПРЕДОМ. У більшості хворих відзначено зниження СОЗ, зменшення кількості лейкоцитів, наближення до показателів норми вмісту сироватки, серомукоїда, С-реактивного білка (див. табл. 3).

Таблиця 3  
Змінення деяких показателів лабораторних досліджень під впливом лікування ГКС

Показатель	До лікування	В період лікування	
		через 10 днів	через 20 днів
Лейкоцити, 10 г/л	8,34±0,98*	7,28±0,86*	6,28±0,74*
	9,28±0,84**	7,68±0,78**	6,15±0,71**
Сироватка, ед.	0,228±0,06*	0,204±0,06*	0,176±0,04*
	0,312±0,07**	0,208±0,06**	0,164±0,04**
Серомукоїд, ед.	0,74±0,08*	0,62±0,07*	0,58±0,07*
	0,86±0,09**	0,64±0,07**	0,52±0,04**
СОЗ, мм/ч	37,84±3,46*	28,37±2,86*	18,32±1,96*
	41,36±3,81**	26,64±2,37**	15,24±1,72**

\* Кількість хворих, приймали преднізолон; \*\* кількість хворих, приймали МЕТИПРЕД.

Сравнительно короткий період стаціонарного лікування цих хворих не дозволяє в повній мірі оцінити частоту розвитку тих або інших ускладнень терапії ГКС. Слід відзначити, що на 20-й день застосування преднізолону у 3 хворих відзначено епігастралгію, у 4 – тошноту. При лікуванні МЕТИПРЕДОМ подібних явищ не було.

Інші побічні ефекти (підвищення артеріального тиску, серцебиття, гіперемія обличчя) відзначали рідко, були незначущими виражені і не вимагали припинення лікування.

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що застосування МЕТИПРЕДА дає більш виражений і більш тривалий протизапальний ефект.

МЕТИПРЕД є препаратом вибору при СЗСТ. Препарат можна рекомендувати для пульс-терапії у хворих з важкими клінічними проявами, проведення планового лікування при загостренні РА, враховуючи його хорошу переносимість – для тривалої підтримуючої терапії.

При тривалому застосуванні препарату можливі побічні реакції, але при призначенні з урахуванням особливостей його дії МЕТИПРЕД дає непересомний позитивний ефект у пацієнтів з СЗСТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ганджа І.М., Сахарчук В.М. (1978) Коллагенові захворювання. Вища шк., Київ, с. 216.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. (1989) Клінічна ревматологія. Медицина, Москва, с. 592.
- Насонов Е.Л. (1996) Протизапальна терапія ревматологічних захворювань. Москва.
- Нестеров А.И., Сигидин Я.А. (1966) Клініка коллагенових захворювань. Медицина, Москва, с. 482.
- Соловьев С.К. (1999) Лікування ревматологічних захворювань ударними дозами метипреда (пульс-терапія). Москва.
- Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. (1965) Коллагенози. Москва.
- Тареев Е.М., Насонова В.А. (1960) Сов. медицина, 12: 3.

Arvidson N.G., Gudbjornsson B., Larsson A., Hallgren R. (1997) The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 56(1): 27–31.

Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R., Balow J.E. (1993) Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Ann. Intern. Med., 119(12): 1198–1208.

Hench P.S., Kundall B.C., Slocumb C.H., Polley H.F. (1949) Proc. Mayo Clin., 24: 181–197.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ ПРИ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Б.Г. Череватов

**Резюме.** Проаналізовано ефективність лікування 34 хворих на ревматоїдний артрит (РА) в активній фазі. Хворі були розподілені на дві групи. В 1-шу групу включені 18 хворих, яких лікували преднізолоном, у 2-гу групу – 16 пацієнтів, яких лікували МЕТИПРЕДОМ фірми «Оріон» (Фінляндія). Дози глюкокортикоїдів залежали від ступеня активності запального процесу, поширеності уражень, ступеня функціональних порушень суглобів. Початкова доза преднізолону при РА I ступеня активності складала 20–25 мг, МЕТИПРЕДУ – 16–20 мг, II ступеня активності – відповідно 25–30 та 20–28 мг. Результати дослідження свідчили про більш виражений та тривалий протизапальний ефект МЕТИПРЕДУ. Препарат можна рекомендувати для проведення пульс-терапії, планового лікування при загостреннях РА та тривалої підтримуючої терапії.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, глюкокортикоїди, лікування.

## GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF CONJUNCTIVE TISSUE DISEASES

B.G. Tcherevatov

**Summary.** It was analysed efficacy of treatment of 34 patients with active rheumatoid arthritis (RA). All the patients were divided in two groups. 18 patients of the first group received prednisolone, 16 patients of the second group took METIPRED («Orion», Finland). Glucocorticoids' dosage dependent on degree of RA activity, number of affected joints and disability. Patients with I degree of RA activity took prednisolone 20–25 mg or METIPRED 16–20 mg; patients with II degree of RA activity took prednisolone 25–30 mg or METIPRED 20–28 mg. Analysis of study results showed more significant and prolonged anti-inflammatory effect in METIPRED-group. METIPRED is recommended for pulse-therapy, treatment of RA exacerbation and for maintainant therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, glucocorticoids, treatment.

Стаття підготовлена при содействии компанії «Оріон» (Фінляндія)

**Адрес представительства:**

03110, Київ, ул. Соломенская, 17

Тел./факс: (044) 277-81-80