

ЗІРКА ОРІОНА



МЕТИПРЕД



Таблетки **Метипред** — єдині в Україні
таблетовані форми метилпреднізолону,
що мають ризик для поділу на рівні дози¹

1. Державний реєстр лікарських засобів України, www.drz.com.ua

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ
З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА
ТОВ «ОРІОН ФАРМА УКРЕЙН» І В ІНСТРУКЦІЯХ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

Р.П. :№UA/0934/01/01, №UA/0934/01/02

ОРІОН КОРПОРЕЙШН,
Оріонінтіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1, Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com



ТОВ «ОРІОН ФАРМА УКРЕЙН»
03067, Київ, проспект Берестейський, 53, офіс 101.
Тел.: + 380 44 230 4721. Факс: + 380 44 230 4722
email: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua



Є.І. Костенко«Український
ревматологічний журнал»**Ключові слова:**

метилпреднізолон,
глюкокортикоїди,
титрування дози, редукція
глюкокортикоїдів, кумулятивна
токсичність, гіпоталамо-
гіпофізарно-наднирникова
вісь, синдром відміни
глюкокортикоїдів, надниркова
недостатність, treat-to-
target, ревматоїдний артрит,
системний червоний вовчак,
ANCA-асоційовані васкуліти.

ТИТРУВАННЯ ДОЗИ МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ В РЕВМАТОЛОГІЇ: СУЧАСНІ КЛІНІЧНІ АЛГОРИТМИ, МОНІТОРИНГ ТА СТРАТЕГІЇ МІНІМІЗАЦІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Анотація. У роботі систематизовано сучасні доказові підходи до титрування дози метилпреднізолону в ревматологічній практиці з урахуванням поетапної редукції глюкокортикоїдної (ГК) терапії, клініко-лабораторного моніторингу активності захворювання та профілактики ГК-індукованих ускладнень. Розглянуто патофізіологічні механізми супресії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та їх клінічне значення у формуванні синдрому відміни та вторинної надниркової недостатності. Узагальнено сучасні рекомендації щодо стратегії «treat-to-target» із мінімізацією кумулятивного ГК-навантаження при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та ANCA-асоційованих васкулітах. Обґрунтовано доцільність диференційованого підходу до редукції дози залежно від фаз терапії з особливим акцентом на перехідний та фізіологічний діапазони доз, де необхідне прецизійне мікротитрування ГК. Запропоновано клінічно орієнтований алгоритм диференціації рецидиву основного захворювання, синдрому відміни ГК та надниркової недостатності, що дозволяє оптимізувати безпеку терапії та знизити ризик ятрогенних ускладнень.

Глюкокортикоїди (ГК) залишаються одним із ключових компонентів терапії системних ревматичних захворювань завдяки здатності швидко пригнічувати активність імунзапального процесу та забезпечувати контроль симптомів у гострій фазі захворювання. Метилпреднізолон як синтетичний ГК із потужною протизапальною активністю та відносно низьким мінералокортикоїдним ефектом широко застосовується при ревматоїдному артриті (РА), системному червоному вовчаку (СЧВ), ANCA-асоційованих васкулітах, ревматичній поліміалгії та інших системних автоімунних захворюваннях [1, 2].

Останніми роками концепція застосування ГК у ревматології суттєво змінилася. Якщо раніше терапевтична стратегія базувалася на тривалому підтриманні клінічного контролю запалення за допомогою середніх доз ГК, то сучасні рекомендації Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) та Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) розглядають ГК переважно як короткострокову «bridging therapy» з подальшим максимально раннім зниженням дози та, за можливості, повною відміною пре-

парату [3–5]. Такий підхід пов'язаний із накопиченням доказів того, що навіть тривале застосування низьких доз ГК асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних подій, інфекційних ускладнень, остеопорозу, переломів та метаболічних порушень [6–10].

Сучасна ревматологія дедалі більше переходить від концепції «швидкого контролю запалення будь-якою ціною» до стратегії мінімізації кумулятивного ГК-навантаження. Кумулятивна токсичність ГК нині розглядається як незалежний фактор органного ушкодження та несприятливого довгострокового прогнозу у пацієнтів із системними запальними захворюваннями [1]. Особливе значення має той факт, що ризик ускладнень є дозово- та тривалістю залежним і зберігається навіть при застосуванні доз ≤ 5 –7,5 мг на добу у перерахунку на преднізолон [10, 11].

Попри очевидну необхідність мінімізації ГК-навантаження, саме етап зниження дози ГК (tapering) залишається одним із найскладніших компонентів ведення пацієнта ревматологічного профілю. Надто швидка редукція дози може призводити до рецидиву основного захворювання, тоді як над-

мірно повільна деескалація призводить до накопичення кумулятивної токсичності та формування хронічної ГК-залежності. Додаткову складність створюють синдром відміни ГК та вторинна надниркова недостатність, що розвиваються внаслідок супресії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі після тривалої терапії [12–14].

Найбільш критичним етапом редукції дози є перехід до низьких та фізіологічних доз ГК, коли навіть незначні зміни дози можуть впливати як на активність основного захворювання, так і на відновлення функції ГГН-осі. У цьому діапазоні особливо значення набуває можливість прецизійного титрування дози та використання схем поступового мікросниження («мікроредукція дози») із кроками 0,5–1 мг [15].

У клінічній практиці безпечна деескалація ГК потребує одночасного розв'язання трьох ключових завдань:

- 1 Підтримання контролю активності ревматичного захворювання.
- 2 Профілактики глюкокортикоїд-індукованої токсичності.
- 3 Запобігання вторинній наднирковій недостатності.

Саме тому редукцію дози слід розглядати не як механічне зниження дози, а як динамічний клінічний процес, що потребує індивідуалізованого підходу, регулярного моніторингу активності захворювання та точного дозування препарату.

Метою цієї публікації є узагальнення сучасних доказових підходів до редукції дози метилпреднізолону в ревматологічній практиці, висвітлення практичних алгоритмів поетапного зниження дози при основних ревматичних захворюваннях, а також розробка клінічноорієнтованої «дорожньої карти» для диференціації рецидиву захворювання та синдрому відміни ГК з метою мінімізації кумулятивного ГК-навантаження та підвищення безпеки терапії.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПОЕТАПНОГО ЗНИЖЕННЯ ДОЗИ ГК

Безпечне зниження дози ГК базується на розумінні механізмів регуляції ГГН-осі та патофізіології її супресії під впливом екзогенних ГК. Тривале застосування системних ГК пригнічує секрецію кортикотропін-релізінг-гормону (КТРГ) у гіпоталамусі та адренокортикотропного гормону (АКТГ) у гіпофізі за механізмом негативного зворотного зв'язку, що призводить до поступового зниження ендогенної продукції кортизолу (рисунк) [13, 16, 17].

Клінічно значуща супресія ГГН-осі може розвиватися вже при застосуванні доз, еквівалентних близько ≥ 5 –7,5 мг преднізолону на добу протягом понад 3–4 тиж, хоча чутливість до ГК має значну міжіндивідуальну варіабельність [12, 15]. Тривала експозиція екзогенних ГК супроводжується функціональною атрофією кори надниркових залоз, насамперед пучкової зони, внаслідок хронічного дефіциту АКТГ-стимуляції [16].

Відновлення ГГН-осі після тривалої терапії ГК є повільним і багатоступеневим процесом. На-

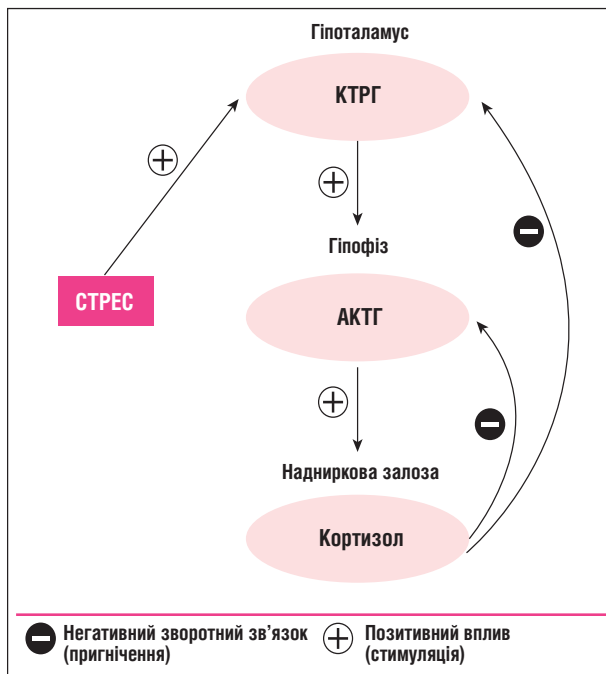


Рисунок. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (HPA axis) та механізм негативного зворотного зв'язку кортизолу

віть після нормалізації секреції АКТГ повне відновлення здатності надниркових залоз забезпечувати адекватний синтез кортизолу, особливо у відповідь на фізіологічний стрес, може тривати місяці або навіть понад рік [13, 18]. Саме тому різке припинення терапії або надто швидке зниження дози асоціюються з ризиком розвитку синдрому відміни ГК та вторинної надниркової недостатності.

У сучасній клінічній практиці редукцію дози розглядають як поетапний процес переходу від фармакологічних доз до фізіологічного рівня ГК-експозиції. Відповідно до цього умовно виокремлюють три основні фази деескалації:

- фазу високих фармакологічних доз;
- перехідну фазу;
- фазу низьких або фізіологічних доз.

Кожна з цих фаз характеризується різними патофізіологічними механізмами, клінічними ризиками та швидкістю допустимого зниження дози [1, 15].

ФАЗА ВИСОКИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОЗ

Початковий етап редукції дози зазвичай відповідає застосуванню доз >20 мг/добу у перерахунку на преднізолон. На цьому рівні терапевтичний ефект ГК визначається переважно потужною протизапальною та імуносупресивною дією, включаючи як геномні, так і швидкі негеномні механізми [1].

Оскільки такі дози значно перевищують фізіологічні потреби організму, початкове зниження дози зазвичай переноситься відносно добре та може проводитися швидше. У більшості клінічних ситуацій допускається зниження на 10–20% кожні 5–14 днів залежно від нозології, вихідної активності захворювання та відповіді на терапію [15].

Основним клінічним завданням цього етапу є максимально швидке досягнення безпечнішого дозового діапазону з одночасним контролем активності захворювання та ранньою оптимізацією базисної імуносупресивної терапії. Надмірно тривале перебування пацієнта у високодозовій фазі суттєво підвищує ризик інфекцій, гіперглікемії, тромбозів, міопатії та серцево-судинних ускладнень [9, 10].

ПЕРЕХІДНА ФАЗА РЕДУКЦІЇ ДОЗИ

Діапазон близько 7,5–20 мг/добу у перерахунку на преднізолон є найбільш клінічно чутливим етапом деескалації. Саме в цій фазі поступово зменшується фармакологічний контроль запалення та стають очевидними ефективність або недостатність базисної терапії [2].

Надто швидке зниження дози у цьому діапазоні асоціюється з високим ризиком рецидиву, особливо у пацієнтів із СЧВ, васкулітами або активним РА. У більшості випадків рекомендоване поступове зниження на 2,5–5 мг кожні 2–4 тиж з обов'язковим моніторингом клінічної активності та лабораторних маркерів запалення [3, 5].

На цьому етапі принципове значення має стратегія *treat-to-target* із використанням валідованих шкал активності:

- DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — при РА [2–4];
- SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), anti-dsDNA (антитіла до двоспиральної ДНК), С3/С4 (компоненти комплементу С3 і С4) — при СЧВ [5, 19, 20];
- BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), СРБ, функція нирок, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) — при системних васкулітах [21].

Саме перехідна фаза часто визначає подальший успіх або невдачу стратегії редукції дози, оскільки недостатній контроль базисної терапії нерідко помилково розцінюють як «неможливість відміни ГК» [1, 3, 4].

ФАЗА НИЗЬКИХ ТА ФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОЗ

Етап зниження дози нижче ніж близько 5–7,5 мг у перерахунку на преднізолон є найбільш складним і потребує максимально повільної редукції дози. У цьому діапазоні фармакологічний протизапальний ефект ГК значно знижується, тоді як роль ендогенної функції ГГН-осі стає критично важливою [13]. Саме на цьому етапі найчастіше виникають синдром відміни ГК, вторинна надниркова недостатність, психологічна залежність від ГК, помилкова інтерпретація симптомів відміни як рецидиву захворювання. Навіть тривале застосування низьких доз (≤ 5 мг в перерахунку на преднізолон) може підтримувати супресію ГГН-осі, тому швидке припинення терапії є потенційно небезпечним [12, 16]. У клінічній практиці в цій фазі рекомендоване мікронизнення дози на 1 мг або 0,5 мг кожні 4–8 тиж [14, 15, 18, 22].

Швидкість зниження дози повинна визначатися індивідуально залежно від:

- тривалості попередньої терапії;
- ризику рецидиву;
- симптомів відміни;
- лабораторних показників;
- ознак відновлення ГГН-осі.

Саме у фізіологічному діапазоні особливого значення набуває можливість точного титрування дози. Застосування препаратів метилпреднізолону з можливістю поділу таблетки дозволяє реалізувати поступову редукцію дози без різких коливань ГК експозиції та покращує безпеку деескалації терапії. Таблетки Метипред — єдині в Україні таблетовані форми метилпреднізолону, що мають ризик для поділу на рівні дози [23]. Метилпреднізолон як ГК із відносно низькою мінералокортикоїдною активністю може розглядатися як зручний варіант для довготривалої терапії, однак вибір конкретного препарату зазвичай визначається клінічною ситуацією та індивідуальною переносимістю [1].

Практичні підходи до поетапного зниження дози ГК узагальнено в [табл. 1](#) [3–5, 15, 16].

Клінічний досвід свідчить, що найбільша кількість невдалих спроб редукції дози відбувається

Таблиця 1

Узагальнена схема поетапного зниження дози системних ГК (еквівалент преднізолону / метилпреднізолону)

Еквівалентність: 4 мг метилпреднізолону $\approx$ 5 мг преднізолону

Фаза редукції / рівень дози	Діапазон доз, мг/добу, prednisolone-equivalent	Еквівалент метилпреднізолону, мг/добу	Швидкість зниження	Інтервал	Основні клінічні ризики
Висока доза	>20–40	>16–32	На 10–20% від точної дози	Кожні 5–14 днів	Інфекції, гіперглікемія, психічні розлади, тромбози, міопатія
Перехідна фаза	7,5–20	8–16	На 2–4 мг	Кожні 2–4 тиж	Рецидив при недостатньому контролі базисної терапії
Низька доза	5–7,5	4–8	На 1–2 мг	Кожні 2–4 тиж	Підвищений ризик рецидиву, синдром відміни ГК
Фізіологічна доза	2,5–5	2–4	На 0,5–1 мг	Кожні 4–8 тиж	Синдром відміни ГК, вторинна надниркова недостатність
Мінімальна доза	<2,5	<2	На 0,5 мг або інтермітуючий режим	4–8 тиж	Ризик ГГН-осової супресії, недостатність надниркових залоз

Примітки: темпи зниження мають бути суворо індивідуалізовані (залежать від стабільності ремісії, тривалості терапії та наявності побічних ефектів). При виникненні рецидиву дозу тимчасово підвищують, а потім знижують повільніше. Обов'язковий контроль електролітів та артеріального тиску.

саме в діапазоні 5→0 мг, а не під час зниження високих доз [16, 18, 23].

НОЗОЛОГІЧНО-СПЕЦИФІЧНІ СХЕМИ ЗНИЖЕННЯ ДОЗИ ГК

Ревматоїдний артрит

У сучасних рекомендаціях ACR та EULAR ГК при РА розглядаються виключно як короткотривала bridge-терапія до досягнення ефекту базисних протиревматичних препаратів. Основною метою є повна відміна ГК протягом перших місяців після досягнення контролю захворювання. Нemoжливiсть редукації дози при РА найчастіше свідчить про недостатню ефективність базисної терапії, а не про необхідність тривалого застосування ГК [3, 4].

Системний червоний вовчак

СЧВ характеризується вищим ризиком ридивів під час редукації дози, особливо за наявності вовчакового нефриту або серологічної активності. Саме тому деескалація дози має бути більш повільною та супроводжуватися ретельним лабораторним моніторингом. Обов'язковий моніторинг включає оцінку SLEDAI-2K, anti-dsDNA, рівнів C3/C4, протеїнурії та змін сечового осаду. Зниження дози ГК при СЧВ не рекомендується під час серологічної активності навіть за відсутності клінічних симптомів [5].

ANCA-асоційовані васкуліти

При системних васкулітах швидке досягнення контролю запалення є критично важливим для профілактики органного ушкодження, однак тривале застосування високих доз ГК асоціюється з надзвичайно високою токсичністю. Сучасні steroid-sparing стратегії передбачають швидше зниження ГК-навантаження після індукції ремісії, особливо при застосуванні ритуксимабу. Моніторинг має включати оцінку BVAS, СРБ, функції нирок, ANCA-статусу та органних проявів захворювання [20].

Практичні нозологічно-специфічні підходи до поетапного зниження дози системних ГК узагальнено в табл. 2 [1, 3–5, 15, 21].

У фазі низьких доз точність титрування набуває принципового значення. Навіть незначні коливання ГК-експозиції можуть супроводжуватися рецидивом симптомів, проявами синдрому відміни, порушенням комплаєнсу та коливаннями активності захворювання. У цьому контексті клінічно важливим є застосування препаратів метилпреднізолону (Метипред), які дозволяють здійснювати гнучке дроблення таблетки та реалізовувати поступове зниження дози. Це забезпечує «мікрокроки» у зниженні дози без різких коливань експозиції. Саме *прецизійна (високоточна) редукація дози* у фізіологічному діапазоні є ключовою умовою безпечної відміни ГК та мінімізації кумулятивної ГК-токсичності [23].

РЕЦИДИВ ЧИ СИНДРОМ ВІДМІНИ ГК: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПІД ЧАС РЕДУКАЦІЇ ДОЗИ У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Однією з найбільш складних клінічних проблем під час зниження дози ГК у пацієнтів ревматологічного профілю є диференціація рецидиву основного захворювання та синдрому відміни ГК (glucocorticoid withdrawal syndrome). Обидва стани можуть супроводжуватися неспецифічними симптомами, включаючи загальну слабкість, артралгії, міалгії, втому та погіршення загального самопочуття, що нерідко призводить до необґрунтованого повернення до вищих доз ГК, затримки редукації дози та формування хронічної ГК-залежності [14, 15].

Особливі труднощі виникають у фазі низьких та фізіологічних доз ГК (<5–7,5 мг prednisolone-equivalent), коли клінічні прояви синдрому відміни можуть практично повністю імітувати загострення ревматичного захворювання. У сучасній клінічній практиці саме помилкова інтерпретація синдрому

Таблиця 2

Нозологічно-специфічні стратегії поетапного зниження дози системних ГК

Нозологія	Стартова терапія та цілі	Практична схема зниження дози преднізолону	Еквівалентна схема для метилпреднізолону
РА	Застосування як короткотривалої перехідної терапії. Мета – повна відміна після досягнення контролю базисними препаратами.	>15 мг: зниження на 2,5–5 мг кожні 1–2 тиж. 15–7,5 мг: зниження на 2,5 мг кожні 2–4 тиж. <7,5 мг: зниження на 1 мг кожні 2–4 тиж.	>12 мг: зниження на 2–4 мг кожні 1–2 тиж. 12–6 мг: зниження на 2 мг кожні 2–4 тиж. <6 мг: зниження на 0,8 мг (або по ¼ таблетки 4 мг) кожні 2–4 тиж.
СЧВ	Дози 0,5–1 мг/кг маси тіла. Мета – підтримка на рівні не вище 5 мг преднізолону або повна відміна при ремісії.	>20 мг: зниження на 10–20% кожні 1–2 тиж. 20–10 мг: зниження на 2,5–5 мг кожні 2–4 тиж. 10–5 мг: зниження на 1 мг кожні 4–8 тиж. <5 мг: зниження дуже повільне (1–3 міс).	>16 мг: зниження на 10–20% кожні 1–2 тиж. 16–8 мг: зниження на 2–4 мг кожні 2–4 тиж. 8–4 мг: зниження на 0,8 мг кожні 4–8 тиж. <4 мг: зниження кроком по 0,4–0,8 мг 1 раз на 1–3 міс.
АНЦА-асоційовані васкуліти	Високі дози у комбінації з цитостатиками. Стратегія мінімізації кумулятивної дози та раннього застосування стероїдзберігальної терапії.	Старт 60 мг: швидке зниження до 20–25 мг за 2–4 тиж. До 12-го тижня: зниження до 7,5–10 мг. 24–52 тиж: зниження до 5 мг або повна відміна.	Старт 48 мг: швидке зниження до 16–20 мг за 2–4 тиж. До 12-го тижня: зниження до 6–8 мг. 24–52 тиж: зниження до 4 мг або повна відміна залежно від активності.

відміни є однією з ключових причин невдалого зниження дози та тривалого отримання пацієнтами підтримувальних доз ГК.

Патофізіологічною основою синдрому відміни ГК є невідповідність між потребою організму в кортизолі та недостатньою функціональною здатністю ГГН-осі забезпечити адекватний ендogenous синтез гормону після тривалої супресії екзогенними ГК. Тривале застосування системних ГК пригнічує секрецію КТРГ та АКТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку, що поступово призводить до функціональної атрофії кори надниркових залоз та зниження резервної здатності до синтезу кортизолу [13].

Клінічно синдром відміни ГК не завжди супроводжується лабораторно підтвердженою вторинною наднирковою недостатністю. У частини пацієнтів симптоматика може виникати навіть при формально нормальних показниках ранкового рівня кортизолу, що, ймовірно, пов'язано з повільною адаптацією центральних механізмів регуляції та змінами тканинної чутливості до ГК. Найчастіше синдром відміни ГК виникає через 3–10 днів після редукції дози, особливо у фазі редукції дози нижче ніж 5–7,5 мг у перерахунку на преднізолон, після застосування ГК понад 3 міс, при швидкому зниженні дози або після повторних курсів високодозової ГК-терапії [14].

Клінічна диференціація загострення та синдрому відміни ГК повинна базуватися насамперед на оцінці об'єктивної активності захворювання [3–5]. Для рецидиву ревматичного процесу більш характерними є поступове збільшення вираженості симптомів, поява нових органних проявів, активний синовіт, серозит, нефрит або васкулітні ураження, а також підвищення лабораторних маркерів запалення, зокрема СРБ та ШОЕ [3, 4, 21]. У пацієнтів із СЧВ додаткове значення має динаміка anti-dsDNA та рівнів комплементу [5, 8, 20, 24, 25], тоді як при системних васкулітах важливими є зміни BVAS та органоспецифічних показників активності [21, 26]. Натомість для синдрому відміни ГК більш типовими є генералізована слабкість, дифузні міалгії, виражена втома, порушення сну, тривожність, зниження толерантності до фізичного навантаження та ортостатичні симптоми за відсутності переконливих ознак активного запалення [12–16, 18, 24]. Відсутність нових органних проявів, стабільні лабораторні показники та нормальні або мінімально змінені маркери запалення значно знижують ймовірність загострення та повинні спонукати клініциста до оцінки можливого синдрому відміни [3–5, 15, 25].

Окрему клінічно значущу проблему під час деескалації ГК становить ГК-індукована надниркова недостатність, яка патофізіологічно є переважно третинною внаслідок супресії гіпоталамо-гіпофізарної осі, але клінічно часто розглядається як вторинна форма [13, 16]. Її необхідно диференціювати як від синдрому відміни ГК, так і від рецидиву основного ревматичного захворювання. На відміну від синдрому відміни ГК, який є транзиторним і пов'язаний

з адаптацією рецепторних механізмів, надниркова недостатність відображає стійке пригнічення секреції ендogenous кортизолу [14, 15]. Клінічно вона проявляється вираженою слабкістю, ортостатичною гіпотензією, гастроінтестинальними симптомами та гіпоглікемією [16]. Важливою диференційною ознакою є відсутність підвищення запальних маркерів (СРБ, ШОЕ) на тлі можливих електролітних порушень, зокрема гіпонатріємії [4, 13]. Найнебезпечнішим ускладненням є адреналовий криз, що потребує переходу на замісні дози ГК та навчання пацієнтів принципам «stress-dose»-терапії [15, 16].

Диференційна діагностика синдрому відміни ГК, надниркової недостатності та загострення основного захворювання є клінічно складною через значне перекриття симптомів та лабораторних показників (табл. 3) [15, 17].

ПРАКТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА ПРИ ПОЯВІ СИМПТОМІВ ПІД ЧАС РЕДУКЦІЇ ДОЗИ ГК

Поява симптомів під час зниження дози системних ГК потребує поетапного клінічного підходу з обов'язковою диференціацією між рецидивом основного захворювання, синдромом відміни та ГК-індукованою наднирковою недостатністю [13, 15].

Першим кроком є оцінка об'єктивної активності захворювання із застосуванням валідованих шкал: DAS28, SDAI або CDAI при РА, SLEDAI-2K при СЧВ та BVAS при ANCA-асоційованих васкулітах [3–5, 21, 25, 27]. Наявність лабораторних і клінічних ознак запалення свідчить про рецидив і потребує корекції базисної терапії відповідно до treat-to-target-підходу.

За відсутності переконливих ознак загострення слід оцінити ймовірність пригнічення ГГН-осі. Ризик ГК-індукованої надниркової недостатності є підвищеним у пацієнтів після тривалого прийому доз ≥ 5 мг преднізолон-еквіваленту, повторних курсів терапії або невдалих спроб зниження дози [13, 16]. У таких випадках рекомендоване визначення рівня ранкового кортизолу та виконання тесту з АКТГ з подальшою консультацією ендокринолога.

Клінічна тактика залежить від встановленої причини симптомів. При низькій ймовірності рецидиву доцільно сповільнити темп редукції, тимчасово повернутися до попередньої ефективної дози без її суттєвого підвищення та подовжити інтервали між кроками зниження. У разі підтвердженого рецидиву необхідно переглянути ефективність базисної терапії та потенційно посилити її хворобомодифікувальними протиревматичними препаратами або біологічною терапією [3, 4].

Особливої уваги потребує ГК-індукована надниркова недостатність, яка клінічно проявляється вираженою астеною, нудотою, ортостатичною гіпотензією, гіпонатріємією та зменшенням маси тіла. У таких пацієнтів існує ризик адреналового кризу, особливо під час інфекцій або інших стресових станів, що потребує застосування stress-dose ГК та ендокринологічного супроводу [15, 16].

Диференційна діагностика синдрому відміни ГК, вторинної надниркової недостатності та загострення основного захворювання

Критерій	Синдром відміни ГК	ГК-індукована надниркова недостатність (третинна недостатність)	Загострення основного захворювання
Основні симптоми	Втома, загальна слабкість, безсоння, артралгії, міалгії, тривожність, функціональна астения без чітких органних проявів	Виразена слабкість, нудота, блювання, схуднення, запаморочення, іноді лихоманка	Симптоми, характерні для конкретного захворювання (артрит, висип, ураження органів-мішеней тощо)
Системні прояви	Відсутність органного ураження	Можлива постуральна гіпотензія; при первинному ураженні надниркових залоз можлива гіперпігментація (для вторинної нехарактерна)	Ознаки активного запального або імунного ураження органів
Ранковий кортизол	Зазвичай понад 15–18 мкг/дл, що робить значну недостатність малоімовірною	Менше 3 мкг/дл – висока ймовірність; 3–15 мкг/дл – «сіра зона»	Варіабельний, не є діагностичним маркером активності
АКТГ-стимуляційний тест	Нормальна або близька до нормальної відповідь	Недостатній приріст рівня кортизолу після стимуляції	Зазвичай нормальна відповідь, неінформативний для оцінки активності хвороби
АКТГ	Без специфічних змін	Знижений при вторинній формі або підвищений при первинній наднирковій недостатності	Не відображає активності ревматичного процесу
Електроліти та глюкоза	Зазвичай без суттєвих змін	Гіпонатріємія, можлива гіпоглікемія, іноді гіперкаліємія	Зазвичай без специфічних змін
Запальні маркери (СРБ, ШОЕ)	Зазвичай у межах норми	У межах норми	Часто підвищені (залежно від нозології; при СЧВ можуть бути нормальними)
Зв'язок із дозою ГК	Частіше при швидкому зниженні або після тривалого прийому доз >7,5–10 мг преднізолон-еквіваленту	Найчастіше при дозах <5 мг або після повної відміни	Може виникати на будь-якому етапі терапії
Динаміка симптомів	Швидке покращення після тимчасового підвищення дози	Часткове покращення лише на замісних дозах	Залежить від контролю активності основного захворювання
Відповідь на ГК	Швидке і виражене покращення	Часткова відповідь при замісній терапії	Відповідь залежить від ступеня активності хвороби
Ризик адреналового кризу	Низький, але можливий при тяжкій супресії осі	Високий ризик	Низький
Лікувальний підхід	Тимчасове коригування дози з подальшим повільним зниженням, симптоматична підтримка	Замісна терапія ГК, навчання пацієнта щодо стресових доз	Інтенсифікація терапії основного захворювання

Примітки: диференціація цих станів є складною через значне перекриття клінічних симптомів. Найбільш інформативною є інтегрована оцінка динаміки симптомів, рівня ранкового кортизолу та відповіді на стимуляційний тест АКТГ у поєднанні з маркерами активності основного захворювання [15].

Безпечна редукція дози ГК базується на інтегрованій оцінці клінічної активності захворювання та функціонального стану ГГН-осі, що дозволяє мінімізувати ризик як рецидиву, так і ятрогенних ускладнень ГК-терапії [4, 13].

ОПТИМІЗАЦІЯ ДЕЕСКАЛАЦІЇ ГК-ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ КУМУЛЯТИВНОЇ ДОЗИ ТА ШКАЛ АКТИВНОСТІ

Сучасна стратегія зниження дози ГК у ревматології базується на концепції *treat-to-target*, яка передбачає регулярну оцінку активності захворювання та мінімізацію токсичності терапії [4, 5]. Ключовим елементом цього підходу є системний моніторинг клінічної активності, своєчасна корекція лікування та контроль кумулятивного ГК-навантаження.

Кумулятивна токсичність ГК розглядається як незалежний фактор несприятливого прогнозу, органного ушкодження та зниження якості життя пацієнтів із системними автоімунними захворюваннями [1, 8]. Її вираженість має чіткий дозовий тривалісний залежний характер, причому ризик ускладнень підвищується навіть при тривалому застосуванні низьких доз ≤5–7,5 мг преднізолону [6, 9–11].

У клінічній практиці критично важливо документувати добову дозу ГК, тривалість терапії, кумулятивну дозу, кількість курсів короткочасного під-

вищення дози (steroid bursts) та епізоди пульс-терапії, оскільки саме ці параметри визначають ризик розвитку ускладнень і пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [10, 12, 13, 16, 24]. Для підвищення точності оцінки кумулятивного впливу використовуються спеціальні калькулятори експозиції ГК, які дозволяють прогнозувати ризики токсичності та обґрунтовувати ГК-зберігальні стратегії [8].

Особливу увагу приділяють безпеці при перевищенні кумулятивної дози понад 1 г, що асоціюється з високим ризиком остеопорозу та потребує оцінки за шкалою FRAX, особливо у жінок у постменопаузальний період [7, 8, 28, 29]. Додатковими заходами профілактики є дотримання циркадного режиму прийому (07:00–08:00) [1, 13] та забезпечення адекватного надходження кальцію і вітаміну D [29].

Оптимізація терапії також передбачає уникнення типових помилок: надмірно швидкої редукції дози в низькому діапазоні, ігнорування супресії надниркових залоз, недостатньої корекції базисної терапії та відсутності об'єктивного контролю активності захворювання [3, 4]. Ефективність ГК-зберігальних стратегій залежить від поєднання доказових рекомендацій і точного дозування ГК [26].

Об'єктивна оцінка активності захворювання є обов'язковою умовою для початку деескалації. Для РА рекомендовано використання DAS28, SDAI та CDAI, а критерієм переходу до зниження

Критерії деескалації терапії та контролю активності

Нозологія	Вікно можливостей для зниження дози (початок деескалації)	Цільові показники стабільності	Критерії загострення (припинення або повернення до попередньої дози)
РА [3, 4]	Стойка ремісія або низька активність ≥ 3 –6 міс на стабільній базисній терапії. DAS28 < 2,6 або SDAI $\leq 3,3$ або CDAI $\leq 2,8$. Відсутність клінічного синовіту.	- СРБ у межах норми або стабільний. - ШОЕ без тенденції до зростання. - Відсутність припухлих суглобів при клінічному огляді. - УЗД: відсутність доплер-сигналу активного запалення.	- Підвищення DAS28 $\geq 3,2$ або зростання $>1,2$ від попереднього рівня. - Поява ≥ 1 припухлого суглоба. - Позитивний доплер-сигнал на УЗД. - Стойке зростання запальних маркерів у динаміці.
СЧВ [5]	Стан низької активності або ремісії ≥ 3 –6 міс. SLEDAI-2K ≤ 4 без ураження органів-мішеней. Мінімальні дози ГК	- Стабільні або нормальні рівні компонентів комплементу. - Стабільні або знижені антитіла до ДНК. - Протеїнурія $<0,5$ г/добу або стабільна базова. - Відсутність активного сечового осаду	- Зростання індексу активності ≥ 4 балів з клінічними проявами. - Новий або рецидивний нефрит. - Ураження ЦНС або системний васкуліт. - Зниження комплементу разом із клінічною активністю
АНЦА-асоційовані васкуліти [21]	Досягнення повної ремісії після індукційної терапії (близько 3–6 міс). Відсутність клінічної активності	- Відсутність клінічних проявів ураження органів. - СРБ у межах норми або стабільний. - Стабільна функція нирок (креатинін, рШКФ). - Відсутність нових легеневих інфільтратів	- Нове або рецидивне ураження органів (нирки, легені, ЛОР-органи, нервова система). - Швидке погіршення функції нирок або активний сечовий осад. - Альвеолярна кровотеча. - Клінічне погіршення стану незалежно від лабораторних показників

Примітки: УЗД – ультразвукове дослідження; ЦНС – центральна нервова система, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

доза є досягнення ремісії або низької активності [3, 4]. Суб'єктивне збільшення вираженості болю без об'єктивних ознак запалення не повинно автоматично трактуватися як загострення [4].

При СЧВ деескалація потребує посиленого лабораторного контролю через ризик субклінічної активності. Моніторинг включає SLEDAI-2K, anti-dsDNA, C3/C4, протеїнурію та аналіз сечового осаду [5]. Особлива обережність необхідна при вовчаковому нефриті, тяжких попередніх загостреннях і персистуючій серологічній активності [26].

При ANCA-асоційованих васкулітах ключове значення має раннє виявлення рецидиву із використанням BVAS, оцінки функції нирок, рівнів ANCA, СРБ та моніторингу легеневих і неврологічних проявів. Хоча ГК-зберігальні підходи дозволяють швидше знижувати дозу ГК, вони потребують більш інтенсивного спостереження [21].

Систематизовані критерії деескалації терапії, показники стабільності та ознаки загострення для основних ревматологічних нозологій наведені в табл. 4.

Найбільш складним етапом є зниження дози у фізіологічному діапазоні (<5 – $7,5$ мг преднізолону), де навіть мінімальні зміни можуть впливати на ризик рецидиву та відновлення ГГН-осі. На цьому етапі використовується концепція прецизійного зниження дози (*precision tapering*) із мікрокроками $0,5$ – 1 мг, що дозволяє уникнути надмірної варіабельності експозиції та знизити ризик хибного трактування симптомів як рецидиву [13, 15]. Перевагу в низьких дозах має метилпреднізолон (Метипред) завдяки кращій рецепторній афінності та мінімальній мінералокортикоїдній активності, що знижує ризик серцево-судинних ускладнень. Для точного титрування доз рекомендується використовувати препарати метилпреднізолону з можливістю чіткого поділу таблетки [1, 9, 23].

ВИСНОВКИ

Сучасна стратегія застосування ГК передбачає їх короткочасне приймання з ранньою деескалацією для мінімізації кумулятивної токсичності. Безпечне зниження дози потребує індивідуалізованого підходу та особливої обережності на етапі низьких доз через ризик рецидиву й надниркової недостатності. Застосування метилпреднізолону забезпечує більш точне титрування дози та покращує переносимість деескалації. Доступність в Україні препарату Метипред — таблетованої форми метилпреднізолону, що має ризик для поділу на рівні дози, дозволяє оптимізувати баланс між ефективністю лікування і його довгостроковою безпекою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Buttgerit F., Tam L. (2026) Glucocorticoid treatment in patients with inflammatory rheumatic diseases: current practice and open questions. The Lancet Rheumatology, 8: e389–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(26)00072-X.
2. Hua C., Buttgerit F., Combe B. (2020) Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. RMD Open, 6(1): e000536. doi:10.1136/rmdopen-2017-000536.
3. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. (2021) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken), 73(7): 924–939. doi:10.1002/acr.24596.
4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. (2023) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological DMARDs: 2022 update. Ann Rheum Dis, 82: 3–18. doi:10.1136/ard-2022-223356.
5. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. (2024) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann. Rheum. Dis., 83(1): 15–29. doi:10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694.
6. Pujades-Rodriguez M., Morgan A.W., Cubbon R.M. et al. (2020) Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases. PLoS Med., 17(12): e1003432. doi:10.1371/journal.pmed.1003432.
7. Abtahi S., Driessen J.H.M., Burden A.M. et al. (2022) Low-dose oral glucocorticoid therapy and risk of osteoporotic fractures in

patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 61(4): 1448–1458. doi:10.1093/rheumatology/keab548.

8. **Urquiaga M., Saag K.G.** (2022) Risk for osteoporosis and fracture with glucocorticoids. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 36(3): 101793. doi:10.1016/j.berh.2022.101793.

9. **So H., Lam T.O., Meng H. et al.** (2023) Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 82(11): 1387–1393. doi:10.1136/ard-2023-224185.

10. **Wilson J.C., Sarsour K., Gale S. et al.** (2019) Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 71(4): 498–511. doi:10.1002/acr.23611.

11. **Schattner A.** (2023) In RA, use of systemic glucocorticoids ≥ 5 mg/d was linked to MACE at 8.7 y. *Ann. Intern. Med.*, 176(11): JC131. doi:10.7326/J23-0082.

12. **Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W. et al.** (2016) Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults. *Semin. Arthritis Rheum.*, 46(1): 133–141. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.001.

13. **Prete A., Bancos I.** (2021) Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*, 374: n1380. doi:10.1136/bmj.n1380.

14. **Theiler-Schwetz V., Prete A.** (2023) Glucocorticoid withdrawal syndrome: what to expect and how to manage. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 30(3): 167–174. doi:10.1097/MED.0000000000000804.

15. **Priya G., Laway B.A., Ayyagari M.** (2024) The glucocorticoid taper: a primer for the clinicians. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 28(4): 350–362. doi:10.4103/ijem.ijem_410_23.

16. **Beuschlein F., Else T., Bancos I.** (2024) Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 190(5): G25–G51. doi:10.1093/ejendo/lvae029.

17. **Khalili F., Burt M.G.** (2025) Practical guidance for stopping glucocorticoids. *Aust. Prescr.*, 48(4): 116–121. doi:10.18773/austprescr.2025.037. PMID: 40861402; PMCID: PMC12378006.

18. **LaRochelle G.E. Jr., LaRochelle A.G., Ratner R.E.** (1993) Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am. J. Med.*, 95(3): 258–264. doi:10.1016/0002-9343(93)90277-v.

19. **Mok C.C., Hamijoyo L., Kasitanon N. et al.** (2021) Asia-Pacific consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus. *Lancet Rheumatol.*, 3: e517–e531.

20. **Porta S., Danza A., Arias Saavedra M.** (2020) Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J. Clin. Med.*, 9(9): 2709. doi:10.3390/jcm9092709.

21. **Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J.H. et al.** (2024) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 83: 30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764.

22. **Buttgereit F., Boyadzhieva Z., Reisch M. et al.** (2025) S2e guidelines on the treatment of polymyalgia rheumatica. *Z. Rheumatol.*, 84: 494–505. doi:10.1007/s00393-025-01667-3.

23. **МОЗ України** (2021) Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метипред (Metypred). Державний реєстр лікарських засобів України. URL: drlz.com.ua (дата звернення: 23.05.2024).

24. **NICE** (2024) Methods for corticosteroid withdrawal: adrenal insufficiency: identification and management. Evidence review E. NICE Guideline No. 243.

25. **Li M., Chen Y., Zeng X. et al.** (2025) Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 105: 1879–1906. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20250228-00479.

26. **Sammaritano L.R., Askanase A., Bermas B.L. et al.** (2025) ACR guideline for lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.*, 77: 11.

METHYLPREDNISOLONE DOSE TITRATION IN RHEUMATOLOGY: CURRENT CLINICAL ALGORITHMS, MONITORING, AND STRATEGIES TO MINIMIZE GLUCOCORTICOID BURDEN

Ye.I. Kostenko

“Ukrainian Rheumatology Journal”

Abstract. *The paper systematizes current evidence-based approaches to methylprednisolone dose titration in rheumatology practice, accounting for the stepwise reduction of glucocorticoid (GC) therapy, clinical and laboratory monitoring of disease activity, and the prevention of GC-induced complications. The pathophysiological mechanisms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression and their clinical significance in the development of withdrawal syndrome and secondary adrenal insufficiency are reviewed. Current recommendations on the «treat-to-target» strategy are summarized, focusing on minimizing the cumulative GC burden in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and ANCA-associated vasculitis. The rationale for a differentiated approach to dose reduction based on therapeutic phases is substantiated, with particular emphasis on the transitional and physiological dose ranges where precise GC microtitration is required. A clinically oriented algorithm is proposed to differentiate between baseline disease relapse, GC withdrawal syndrome, and adrenal insufficiency, thereby optimizing treatment safety and reducing the risk of iatrogenic complications.*

Key words: methylprednisolone, glucocorticoids, dose titration, glucocorticoid tapering, cumulative toxicity, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoid withdrawal syndrome, adrenal insufficiency, treat-to-target, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ANCA-associated vasculitis.