

AMEND 2024 Webcast 1

Кортикостероиды с профессором Karim Meeran

Введение:

Добро пожаловать на первую из серии веб-трансляций, которые AMEND будет выпускать в течение следующих месяцев, рассматривая широкий спектр тем, представляющих интерес для нашего сообщества пациентов. Сегодня я рада представить профессора Карима Мирана, который будет обсуждать кортикостероиды, класс лекарств, о которых мы получаем много вопросов от нашего сообщества пациентов.

Профессор Миран является профессором эндокринологии в Charing Cross Hospital в Лондоне, а также заместителем директора по медицинскому образованию и ведущим клиницистом по эндокринологии в Имперском колледже. Он получил квалификацию в Royal Free Hospital, затем прошел стажировку по эндокринологии в Hammersmith Hospital и St Bartholomew's Hospital. Я также рада сообщить, что профессор Миран уже много лет является попечителем AMEND, а также волонтером на многих наших ежегодных днях информирования пациентов.

Вопросы:

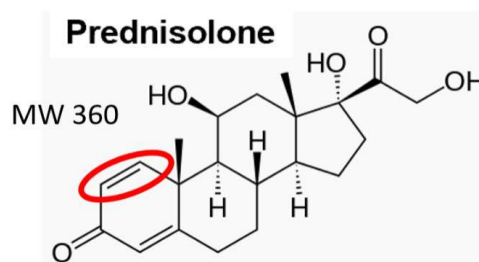
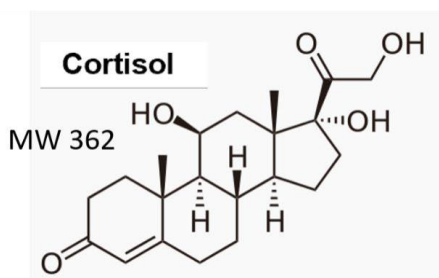
1. Можете ли вы дать нам краткий обзор кортикостероидов и почему их можно назначать пациентам в целом, а также людям с эндокринными заболеваниями?

Итак, кортикостероиды — слово «корко» происходит от cortex, что означает кору надпочечников, а кора надпочечников вырабатывает гормон кортизол, который является естественным человеческим кортикостероидом, который нам всем нужен для выживания, и он очень тщательно контролируется гипофизом, а уровень кортизола в вашем организме зависит от времени суток, поэтому он, по-видимому, очень важен для информирования всех ваших клеток о том, какое сейчас время суток, и в основном заставляет их все синхронизироваться, управляя тем, что некоторые называют «часовыми генами». Итак, все ваши клетки знают, что пора просыпаться или что еще не пора просыпаться. Вот что обычно происходит. Итак, примерно в 1940-х годах было обнаружено, что если взять экстракт надпочечников и сконцентрировать то, что мы теперь знаем как кортизол, то это оказывает очень хорошее противовоспалительное действие на людей с воспалением. Так, например, если вы дадите огромную дозу экстракта надпочечников или «стероидов», как их называют, при астме или колите, или любом из этих аутоиммунных заболеваний, вы сможете лечить те состояния, которые в прошлом были опасны для жизни. Так, использование дополнительных стероидов, или глюкокортикоидов, спасает жизни, особенно при таких состояниях, как астма и так далее. Есть два отдельных применения, которые у нас есть сейчас, в 2024 году. Во-первых, если у вас нет надпочечников, вам нужен гидрокортизон или аналог* стероида, чтобы выжить, но также, если у вас такое состояние, как острая астма, мы можем дать вам короткий курс очень высокой дозы стероидов, которые будут лечить астму и поддерживать вашу жизнь. Это две основные роли этих стероидов.

** препарат, который отличается незначительно по молекулярной структуре от своего исходного соединения*

2. Исторически гидрокортизон был кортикостероидом, в то время как преднизолон имел плохую репутацию. Сейчас это меняется, так что можете ли вы объяснить, почему это так?

Гидрокортизон — это кортизол. Фактически, если вы посмотрите на молекулярную структуру на изображении, слева находится молекула кортизола, и это стероидная структура, поэтому именно эти четыре кольца и делают ее стероидом. Если посмотреть на гидрокортизон, то на нем есть различные случайные связи. Справа находится его искусственная версия, созданная в лабораториях в 1940-х годах, и единственное отличие между ней и гидрокортизоном — это двойная связь, обведенная красным. Итак, это был один из первых изготовленных стероидов, и это было до того, как мы поняли молекулярную структуру, но теперь мы знаем, что преднизолон — это то же самое, что и гидрокортизон, за исключением того, что у него есть эта двойная связь. Эта двойная связь делает его немного другим, и это означает, что он немного сильнее, немного более эффективен, вам нужно меньше миллиграммов, чтобы получить тот же эффект, и, что самое приятное, он длится дольше. И поэтому, вместо того, чтобы принимать гидрокортизон больше одного раза в день, вы можете принимать преднизолон один раз в день.



У этого есть еще одно преимущество: когда вы измеряете уровень преднизолона, если вы измеряете уровень кортизола у человека, у которого есть надпочечники, он повышается утром, непосредственно перед тем, как вы просыпаетесь, а затем надпочечники продолжают вырабатывать кортизол, но все меньше и меньше в течение дня, поэтому уровень постепенно падает с течением времени. Теперь, если вы примете таблетку гидрокортизона, это не похоже на надпочечники, потому что вы получаете все это одним большим количеством, а затем оно потребляется и полностью исчезает примерно к 11 часам утра, так что у вас его вообще не остается, и вы вынуждены принимать гидрокортизон 2 или 3 раза в день, чтобы иметь достаточное количество для хорошего качества жизни. Если же вы принимаете преднизолон, вы можете принять гораздо меньшую дозу, скажем, 3 мг преднизолона, он более мощный и действует в течение всего дня, а затем, наконец, исчезает вечером, когда он должен быть низким, и это говорит вашему организму, какое сейчас время суток. Так что если вы думаете о приеме его утром, это часы, говорящие вашему организму, что пора просыпаться, поэтому мы советуем людям принимать любой препарат первым делом утром для своей первой дозы, и проблема в том, что если вы принимаете гидрокортизон, вам нужна вторая и третья доза, и поэтому время этого приема может быть очень сложным, и также мы склонны использовать немного больше, чем нужно. На самом деле очень трудно получить точную дозу гидрокортизона, когда он вам нужен больше, чем один раз в день. Так что это

основное различие между ними.

3. Можете ли вы рассказать нам об исследовании, над которым вы работали, чтобы сравнить гидрокортизон и преднизолон?

Мой интерес к нему начался примерно в 2014 году, когда мы изучали эти две молекулы, и некоторые пациенты говорили, что гидрокортизон очень неудобно принимать, потому что они не могут вспомнить, что нужно принять две или три дозы, так что это была первая проблема. Вторая проблема заключалась в том, что стоимость гидрокортизона по какой-то причине выросла астрономически, и поэтому мы начали искать альтернативы. Затем мы обнаружили, что преднизолон, а) более удобен, но затем, примерно в 2016 году, мы также провели анализ на преднизолон и обнаружили, что уровни стероида были очень похожи на уровни обычных здоровых людей. Итак, мы выяснили, что, на самом деле, если вы принимаете преднизолон один раз в день, вы фактически получаете более близкую имитацию нормального циркадного ритма, чем гидрокортизон. В ту минуту, когда вы примете вторую дозу, вы достигнете предела. Все говорили, что гидрокортизон — это «натуральное вещество», и они всегда использовали гидрокортизон (и меня, как младшего врача, учили использовать гидрокортизон), потому что это то же самое, что и кортизол, а преднизолон — это искусственное вещество. Конечно, сейчас мы обнаруживаем, что искусственные препараты имеют преимущества, и мы используем искусственные препараты во многих случаях. Например, инсулин, мы используем аналоги инсулина сейчас, потому что они лучше. Они лучше, потому что они удобнее, и то же самое со стероидами. Если вы можете изменить его, чтобы сделать его более удобным, но сохранить форму этой кривой — его уровень в крови таким же, как у здорового добровольца — это было бы лучше. Чтобы понять, что я прав, нам нужно было провести надлежащее испытание. Мы не можем просто сказать, что это выглядит правильно, поэтому мы опросили большое количество людей, с помощью AMEND, у нас есть здоровые люди, которые здоровы, за исключением того, что у них нет надпочечников, и поэтому им нужен был гидрокортизон. Они принимали гидрокортизон много лет, и они чувствовали себя довольно хорошо, и мы сказали, давайте проведем испытание на преднизолон в течение 4-6 месяцев и измерим все, например, уровень сахара в крови, артериальное давление и метаболизм костной ткани, потому что одна из проблем со слишком большим количеством стероидов заключается в том, что вы становитесь гипертоником, вы можете стать диабетиком или иметь более высокий уровень глюкозы, у вас будет более высокий уровень холестерина, и у вас может быть остеопороз в долгосрочной перспективе. Все это «долгосрочные» вещи, поэтому вы не замечаете разницу в повседневной жизни, но если вы хотите предотвратить проблемы в будущем, нам нужно знать, какой препарат лучше. Итак, у нас есть большое количество людей, и фактически мы сейчас как раз заканчиваем лечение последнего пациента, и мы измеряем уровень преднизолона, а также измеряем их костный обмен, уровень сахара в крови, кровяное давление и другие показатели, чтобы увидеть, какой из них лучше. Я не знаю ответа, потому что все данные слепые. Другими словами, ни я, ни пациент не знаем, принимают ли они гидрокортизон или преднизолон. Теперь вы можете спросить, как мы это делаем? Мы делаем это, потому что гидрокортизон обычно составляет 10 мг утром, 5 мг в обеденное время и 5 мг в 4 часа дня, а во второй половине исследования мы даем им то же количество таблеток, одну таблетку преднизолона 3 мг, а затем 2 таблетки плацебо. Это значит, что я не знаю, принимают ли они преднизолон и плацебо или гидрокортизон, и это для того, чтобы избежать предвзятости преимущества, говоря, что мне это нравится, поэтому я хочу продолжать принимать это. Поэтому мы делаем это

одинаково неудобным и смотрим на то, как люди себя чувствуют, и на многое другое, и смотрим, что происходит со всеми другими маркерами. Мы узнаем это, вероятно, через два-три месяца, так что к лету 2024 года у нас будут некоторые ответы, и мы надеемся опубликовать статью, в которой будет сказано, какой из них лучше, но на данный момент я не могу сказать вам, какой из них лучше. Я скажу, что у нас есть еще одно исследование, которое продолжается, и оно не является слепым, и пациенты знают, что они принимают, и, кажется, они сообщают, что, когда они принимают преднизолон, им легче контролировать вес, может быть легче контролировать уровень сахара в крови, и поэтому я думаю, что мы, вероятно, обнаружим, что преднизолон лучше, но давайте подождем, пока появятся результаты, прежде чем мы действительно это скажем.

4. Каковы различия в правилах больничного листа (если таковые имеются) между гидрокортизоном и преднизолоном?

Если у вас диарея и рвота, то ни один пероральный препарат не будет очень полезен. Если у вас рвота, то ничего не поможет — ни пероральный гидрокортизон, ни преднизолон не работают — поэтому вам нужна инъекция гидрокортизона. Так было всегда, поэтому, если вы очень больны, подхватили что-то вроде норовируса и вас рвет, вам нужны стероиды, чтобы выжить, и поэтому вам нужно сделать инъекцию гидрокортизона, в идеале дома, но если нет, если у вас его нет, отправляйтесь в отделение неотложной помощи и скажите, что у вас недостаточность надпочечников, и вам дадут немного гидрокортизона, чтобы сохранить вам жизнь. Если у вас нет такого заболевания, и все более сдержанно, то когда вы заболите, вашему организму потребуется больше стероидов. Если я заболеваю, скажем, пневмонией, мои надпочечники удваивают выработку кортизола, и это было показано. Если мне предстоит операция, мои надпочечники будут стремиться увеличить выработку кортизола, и мы хотим это имитировать. Итак, в случае с обоими препаратами вы удвоите дозу на три дня. Сейчас я говорю три дня, и это зависит от того, как долго длится болезнь, но типичное серьезное заболевание вызывает повышение кортизола на три дня. Так что, как правило, для обоих препаратов мы говорим удваивать ваш гидрокортизон или удваивать ваш преднизолон на три дня, но если вы не можете его подавить, вам нужна инъекция. Так что, по сути, они оба одинаковы — вы удваиваете дозу вашего препарата на три дня. Я знаю, что некоторые люди говорят о тройном варианте, и если вы очень больны, это может быть уместно, но в таком случае вам следует подумать о том, чтобы отправиться в отделение неотложной помощи, а не продолжать бороться дома, что, по-моему, было бы ошибкой.

5. Есть ли в Великобритании другие стероидные препараты?

Да, есть, и я должен быть осторожен, чтобы не запутать людей. Слово «стероид» означает любую молекулу, которая выглядит как эти четыре круга (на диаграмме выше), и это, по сути, структура холестерина, поэтому все стероиды происходят из холестерина. Я думаю, вы имеете в виду, есть ли какие-либо похожие глюкокортикоиды — этот класс стероидов. Просто для ясности, тестостерон и эстроген также являются стероидами, и, конечно, ими также злоупотребляют другие люди разными способами, поэтому, когда вы говорите «стероид», мы не имеем в виду их (например, анаболические стероиды). Мы говорим о глюкокортикоидах, и мы уже говорили о гидрокортизоне и преднизолоне. Другой, который многие из вас знают со времен covid, — это дексаметазон. Дексаметазон — очень, очень мощный, отличный стероид, который дает очень, очень большую дозу.

Доказательства появились примерно через 4 месяца после того, как covid нанес столько травм в мире, что дексаметазон (очень, очень большая доза глюкокортикоида) спас жизни. Итак, люди, умиравшие от воспалительных заболеваний легких, были спасены огромной дозой (6 мг) дексаметазона. Дексаметазон в 7 раз сильнее преднизолона, а преднизолон в 7 раз сильнее гидрокортизона, поэтому 6 мг дексаметазона — это как 40 мг преднизолона, так что это огромная доза, но это то, что вам нужно, когда у вас ковид — вам нужно подавить иммунную систему, чтобы воспаление не вызвало легочную недостаточность — и это сработало. Мы также используем дексаметазон для пациентов, которым очень не повезло иметь большие опухоли мозга, которые вы хотите подавить, и отек (опухоль) вокруг мозга. Итак, есть гораздо более мощный стероид, и это дексаметазон, однако я бы не советовал использовать его в качестве замены, поскольку он настолько мощный и такой длительный, что даже самая маленькая доступная доза около 0,1 мг имеет тенденцию вызывать некоторые кушингоидные эффекты с течением времени, потому что у него очень долгий период полувыведения, около 2 дней. Вы можете утверждать, что вы можете принимать его через день, но уровни очень, очень высоки с точки зрения результата. Так что используйте его правильно. Все эти препараты имеют хорошее применение, и в долгосрочной перспективе у них, конечно, будут побочные эффекты, но если вы хотите спасти свою жизнь, нет никаких сомнений, что вы будете принимать свой дексаметазон в течение 10-дневного периода, который, как было доказано, спасает жизни.

6. Каковы могут быть причины перевода пациента с одного стероидного препарата на другой?

Традиционно я всегда начинал с гидрокортизона, а теперь я всегда начинаю с преднизолона, потому что а) это удобнее, и б) я думаю, что скоро появятся доказательства того, что это лучше для метаболизма. Но могут быть пациенты, которые очень медленно метаболизируют препарат, и поэтому, например, у нас есть экспериментальный исследовательский инструмент, который измеряет уровни преднизолона, который показал, что у нас есть один или два пациента, которым, кажется, нужно всего 1 мг преднизолона, что немного странно. А затем мы измерили их уровни, и, похоже, они расщепляют его очень медленно, и некоторые из этих пациентов принимают всего 5 мг гидрокортизона один раз в день. Так что мы все разные. То время, как у всех нас метаболизируется лекарство, разное, и есть очень небольшое количество из них, которые метаболизируют медленно, а есть и другие, как один мой пациент, который метаболизирует очень, очень быстро, и он не успевает за ним. Он принимал гидрокортизон из-за болезни Аддисона (надпочечниковая недостаточность, нет надпочечников, которые работают), и его уровень кортизола всегда был нулевым. Он принимал свой гидрокортизон как обычно и принимал огромные дозы, а затем мы перевели его на преднизолон, и мне приходилось постоянно увеличивать дозу, и теперь он счастлив и здоров на 12 мг один раз в день, и его уровень такой же, как у всех остальных, принимающих преднизолон. Это необычно, и большинству пациентов требуется 3 мг, некоторым — 4 мг, очень немногим — более 5 мг, а есть один, которому требуется 12 мг! Это очень необычная аномалия, но важно помнить, что мы по-разному метаболизируем препараты, поэтому, возможно, вам стоит сменить препарат. Другое дело, в зависимости от того, как они себя чувствуют и что комфортно пациентам, если пациенты хотят иметь больше уровня позже в течение дня, может быть, лучше гидрокортизон. Я не нашел никаких доказательств этого, но я, безусловно, открыт для того, чтобы позволить пациентам выбирать препарат, на котором они чувствуют себя

лучше, и я думаю, что это важное различие. Если мы обнаружим у человека, что уровни в крови вредны, мы можем сообщить ему об этом, но если он скажет, что чувствует себя лучше при одном, чем при другом, то это важный вывод.

7. Существуют ли причины, по которым пациенту не назначают тот или иной кортикостероидный препарат?

Я не могу придумать ни одной причины, почему. Им нужен один. Если у вас нет надпочечников, без стероидов вы не выживете, поэтому вам нужен один или другой. Это два, которые доступны в Великобритании. В других странах есть другие различные аналоги. В некоторых странах есть кортизон ацетат, и это просто еще одна модифицированная молекула кортизола. Похоже, что все они работают очень похоже, и до сих пор мы не нашли никаких доказательств различий, поэтому, если они все одинаковы, вы можете выбрать любой, который вам нравится. Если мы обнаружим, что один лучше любого другого, то мы могли бы поощрять людей, объяснять им, что мы находим эти различия, и они могут предпочесть один другому. На данный момент я не могу придумать ни одной причины, по которой какой-либо из них противопоказан, и вы должны иметь его, если он вам нужен. Доза очень важна. Просто чтобы подвести итог проблеме, которую вы подчеркнули, — если у вас недостаточно стероидов, вы это почувствуете, вы почувствуете себя незамещенным и нездоровым. Если у вас норма или слишком много, вы почувствуете себя прекрасно, и проблема в том, что если вы почувствуете себя прекрасно при слишком большом количестве, то в долгосрочной перспективе у вас может развиться легкая гипергликемия или диабет, вы станете гипертоником и можете приобрести остеопороз, а через годы у вас случится перелом, и вы будете думать, что это ошибка, но, конечно, вы не знаете, что с вами случится, и поэтому я очень хочу, чтобы все делали все возможное, чтобы принимать как можно меньше, не чувствуя себя плохо. Я не говорю, что вам нужно недополучать, вам просто нужно поддерживать стабильный уровень.

8. Каким вы видите будущее заместительной терапии кортикостероидами у пациентов с надпочечниковой недостаточностью?

У помп есть свои плюсы и минусы. Помпы очень сложны в том смысле, что их нужно носить с собой везде и всегда. Сейчас мы используем помпы при диабете, и это изменило жизнь, но они делали 3 или 4 инъекции в день, чтобы имитировать это. Большое преимущество стероидов перед инсулином заключается в том, что стероиды можно принимать внутрь, потому что они всасываются, тогда как инсулин, который является белком, не может этого делать. Если бы его принимали через рот, желудочная кислота просто разрушила бы его, поэтому мы застряли на инъекциях, поэтому для них подходят помпы. Конечно, проводятся испытания, чтобы выяснить, лучше ли давать импульс гидрокортизона, который еще более натурален, чем тот, что делаем мы, и если мы обнаружим, что они лучше, то это может быть будущее. Это будет уравниваться неудобствами настройки помпы каждое утро, что и приходится делать пациентам с диабетом. В случае диабета пациенты совершенно ясно понимают, что им намного удобнее и лучше использовать помпу, и поэтому они считают, что время, потраченное каждое утро на ее настройку, окупается до конца дня, тогда как в противном случае они получают 3 или 4 инъекции в день, которые им нужно делать. того не происходит с людьми, принимающими преднизолон — вы принимаете одну дозу утром, и все, поэтому это должно быть максимально удобно, поэтому я думаю, что это будут либо

таблетки гидрокортизона, либо преднизолона; я думаю, что некоторые пациенты захотят попробовать помпу и, возможно, получат от этого некоторую пользу, например, если они не могут его хорошо усваивать, но я думаю, что в целом мы будем придерживаться перорального приема, и будущее будет за тем, чтобы определить лучший из них. Есть еще один стероид, о котором я не упомянул, и это гидрокортизон с замедленным высвобождением, который вы принимаете накануне вечером. Похоже, что у него могут быть некоторые преимущества в этом повышении кортизола в ранние часы, но я думаю, что время не идеально, поэтому нужно немного больше поработать над этим. Один из вариантов, о котором я думаю, заключается в том, чтобы использовать эту технологию с преднизолоном, чтобы у нас был преднизолон с замедленным высвобождением, который вы принимаете вечером, а затем в 5 утра он высвобождается. Это может быть действительно идеальным лечением один раз в день, но это пока журавль в небе, но есть над чем подумать.

Спасибо:

Большое спасибо профессору Мирану за то, что вы уделите свое драгоценное время для обсуждения всех стероидов сегодня. Я действительно верю, что это поможет нашему сообществу пациентов понять причины назначения и использования кортикостероидов.