

Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова

**Побочные действия при длительном
приеме глюкокортикостероидов у детей с
нефротическим синдромом**

Выполнила: Даулетова А 101гр

Введение

Нефротический синдром является одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии. Несмотря на значительные успехи в лечении нефротического синдрома у детей, нерешенными остаются вопросы безопасности длительной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, раннего выявления и предупреждения развития ее осложнений. Дети с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом нуждаются в длительной терапии ГКС, которая провоцирует развитие серьезных побочных эффектов, включающих задержку роста, расстройства поведения, ожирение, синдром Кушинга, гипертензию, нарушение зрения, нарушение толерантности к глюкозе, снижение минеральной плотности кости и др. Побочные эффекты терапии ГКС зависят как от дозы и длительности лечения, так и от индивидуальной чувствительности пациента.

Актуальность

Актуальной проблемой педиатрической нефрологии является определение наиболее эффективной и безопасной терапии нефротического синдрома [1, 2]. Препаратами, применяемыми в лечении данного заболевания, являются кортикостероиды, в частности преднизолон, используемый в высоких дозах. С одной стороны, эти препараты обладают высокой терапевтической эффективностью, позволяющей быстро добиться положительной динамики состояния пациента, а с другой, вызывают - многочисленные неблагоприятные побочные реакции (НПР).

Цель исследования:

Выявления нежелательных побочных реакций кортикостероидной терапии, раннее выявление и предупреждение развития осложнений у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ терапии пациентов с нефротическим синдромом, находившихся на лечении в нефрологическом отделении АМЦ детский стационар с 2016-2018г.г. Были проанализированы клинико-лабораторные данные каждого пациента (наличие отеков, показатели артериального давления, параметры клинического и биохимического анализов крови, анализы мочи). Проводилось измерение длины и массы тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) при поступлении ребенка в стационар и во время лечения. Избыточный вес и ожирение диагностировали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) путем расчета SDS (standard deviation score) ИМТ [7]. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel и Biostat, проводилось сравнение между группами пациентов. Средние значения представлены вместе со стандартным отклонением. Для проверки гипотез использовался 5% уровень значимости.

Задачи исследования:

- Отобрать детей от 3-15 лет с стероидчувствительным нефротическим синдромом.
- Определить основную группу (дети получавшие непрерывную терапию ГКС а именно отказ родителей, побочные свойства ГКС и т.д.)
- Группу сравнения (дети получавшие терапию ГКС с длительными перерывами)

● **Дизайн исследования:**

□ **Случай контроль**

● **Тип выборки: -Типовая выборка**

В исследование было включено 22 ребенка, которые имели 79 госпитализаций. Возраст детей составил от 2,5 до 15 лет. Мальчиков было 12 человек (55%), девочек – 10 (45%)

Критерии включения



- возраст от 3 до 17 лет;
- идиопатический стероидчувствительный нефротический синдром;
стандартная стероидная терапия в дебюте и при рецидивах заболевания;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента
- информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Критерии исключения



- врожденный нефротический синдром, вторичный нефротический синдром (нефрит при болезни Шенлейна–Геноха и др.), нефротический синдром, протекающий на фоне тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.);
- нефротический синдром при гломерулонефрите;
- стероидрезистентный нефротический синдром;

Этические аспекты

- -Одобрено КЭ
- -Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информации
- -Родители, могут отказаться от исследования в любое время и без последствий
- -Действия в интересах пациента
- -Полезность для пациента и общества

Клинический вопрос

- Какие могут быть побочные реакции или возможные осложнения при непрерывном применении терапии ГКС у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом по сравнению с детьми которые получали ГКС с перерывами в терапии?

- **Р-** дети со стероидчувствительным нефротическим синдромом
- **І-** непрерывное применение терапии ГКС
- **С-** дети которые получали ГКС с перерывами
- **О-** побочные реакции или возможные осложнения
- **Т-** в течении 2-х лет

ABSTRACT

«Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children»

Background

In nephrotic syndrome protein leaks from the blood to the urine through the glomeruli resulting in hypoproteinaemia and generalised oedema. While most children with nephrotic syndrome respond to corticosteroids, 80% experience a relapsing course. Corticosteroids have reduced the mortality rate to around 3%. However corticosteroids have well recognised potentially serious adverse effects such as obesity, poor growth, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis and behavioural disturbances. This is an update of a review first published in 2000 and updated in 2003, 2005 and 2007.

Objectives

The aim of this review was to assess the benefits and harms of different corticosteroid regimens in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). The benefits and harms of therapy were studied in two groups of children 1) children in their initial episode of SSNS, and 2) children who experience a relapsing course of SSNS.

Search methods

We searched the Cochrane Renal Group's Specialised Register to 26 February 2015 through contact with the Trials Search Co-ordinator using search terms relevant to this review.

Selection criteria

Randomised controlled trials (RCTs) performed in children (three months to 18 years) in their initial or subsequent episode of SSNS, comparing different durations, total doses or other dose strategies using any corticosteroid agent.

Data collection and analysis

Two authors independently assessed risk of bias and extracted data. Results were expressed as risk ratio (RR) or mean difference (MD) with 95% confidence intervals (CI).

Main results

Ten new studies were identified so a total of 34 studies (3033 total participants) were included in the 2015 review update. The risk of bias attributes were frequently poorly performed. Low risk of bias was reported in 18 studies for sequence generation, 16 studies for allocation concealment, seven for performance and detection bias, 15 for incomplete reporting and 16 for selective reporting. Three months or more of prednisone significantly reduced the risk of frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) (6 studies, 582 children: RR 0.68, 95% CI 0.47 to 1.00) and of relapse by 12 to 24 months (8 studies, 741 children: RR 0.80, 95% CI 0.64 to 1.00) compared with two months. Five or six months of prednisone significantly reduced the risk of relapse (7 studies, 763 children: RR 0.62, 95% CI 0.45 to 0.85) but not FRNS (5 studies, 591 children: RR 0.78, 95% CI 0.50 to 1.22) compared with three months. However there was significant heterogeneity in the analyses. Subgroup analysis stratified by risk of bias for allocation concealment showed that the risk for FRNS did not differ significantly between two or three months of prednisone and three to six months among studies at low risk of bias but was significantly reduced in extended duration studies compared with two or three months in studies at high risk or unclear risk of bias. There were no significant differences in the risk of adverse effects between extended duration and two or three months of prednisone. Four studies found that in children with FRNS, daily prednisone during viral infections compared with alternate-day prednisone or no treatment significantly reduced the rate of relapse.

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

children: RR 0.68, 95% CI 0.47 to 1.00) and of relapse by 12 to 24 months (8 studies, 741 children: RR 0.80, 95% CI 0.64 to 1.00) compared with two months. Five or six months of prednisone significantly reduced the risk of relapse (7 studies, 763 children: RR 0.62, 95% CI 0.45 to 0.85) but not FRNS (5 studies, 591 children: RR 0.78, 95% CI 0.50 to 1.22) compared with three months. However there was significant heterogeneity in the analyses. Subgroup analysis stratified by risk of bias for allocation concealment showed that the risk for FRNS did not differ significantly between two or three months of prednisone and three to six months among studies at low risk of bias but was significantly reduced in extended duration studies compared with two or three months in studies at high risk or unclear risk of bias. There were no significant differences in the risk of adverse effects between extended duration and two or three months of prednisone. Four studies found that in children with FRNS, daily prednisone during viral infections compared with alternate-day prednisone or no treatment significantly reduced the rate of relapse.

Authors' conclusions

In this 2015 update the addition of three well-designed studies has changed the conclusion of this review. Studies of long versus shorter duration of corticosteroids have heterogeneous treatment effects, with the older high risk of bias studies tending to over-estimate the effect of longer course therapy, compared with more recently published low risk of bias studies. Among studies at low risk of bias, there was no significant difference in the risk for FRNS between prednisone given for two or three months and longer durations or total dose of therapy indicating that there is no benefit of increasing the duration of prednisone beyond two or three months in the initial episode of SSNS.

The risk of relapse in children with FRNS is reduced by the administration of daily prednisone at onset of an upper respiratory tract or viral infection. Three additional studies have increased the evidence supporting this conclusion. This management strategy may be considered for children with FRNS. A paucity of data on prednisone use in relapsing nephrotic syndrome remains. In particular there are no data from RCTs evaluating the efficacy and safety of prolonged courses of low dose alternate-day prednisone although this management strategy is recommended in current guidelines.

Клинический вопрос

- Какие преимущества или негативные реакции оказывает применение кортикостероидов у детей с рецидивирующим нефротическим синдромом по сравнению у детей с первичным нефротическим синдромом.

- 
- **Р-** Дети с нефротическим синдромом
 - **І-** применение кортикостероидов у детей с первичным нефротическим синдромом
 - **С-** применение кортикостероидов у детей с рецидивирующим нефротическим синдромом
 - **О-** оценка преимуществ или негативных последствий

Критерии включения



- возраст от 3 мес до 18 лет;
- идиопатический стероидчувствительный нефротический синдром;
стандартная стероидная терапия в дебюте и при рецидивах заболевания;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента
- информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Критерии исключения



- врожденный нефротический синдром, вторичный нефротический синдром (нефрит при болезни Шенлейна–Геноха и др.), нефротический синдром, протекающий на фоне тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.);
- нефротический синдром при гломерулонефрите;
- стероидрезистентный нефротический синдром;



Дизайн исследования:

-когортное исследование,
РКИ

Тип выборки:

-стратифицированная
выборка

Выводы

Терапия нефротического синдрома глюкокортикостероидами приводила к развитию неблагоприятных побочных реакций у 95,5% пациентов.

Наиболее часто выявлялись ожирение и изменения метаболических показателей.

Предложенный индекс метаболических реакций позволяет выявлять неблагоприятные побочные реакции фармакотерапии уже через 2 недели от начала приема глюкокортикостероидов.

Уменьшение дозы глюкокортикостероидов при лечении рецидива нефротического синдрома может повысить эффективность и безопасность терапии.

Литература

- 1. Бельмер С.В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии / С.В. Бельмер, А.В. Малкоч // Лечащий врач, 2004. - №9. - С. 49-52.
- 2. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. <http://www.kidney-international.org>
- 3. Профилактика неблагоприятных побочных реакций. Врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
- 4. Hodson E.M. Corticosteroids for the initial episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome / E.M. Hodson, D. Hahn, J.C. Craig // *Pediatr. Nephrol.*, 2015. – V. 30. – P. 1043–1046. DOI 10.1007/s00467-015-3106-6.
- 5. **Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review)** Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC