

А. В. Литвиненко

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ СИСТЕМОЇ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

А. В. Литвиненко

Резюме

На сучасному етапі застосування глюкокортикостероїдів є важливою частиною лікування неінфекційних запальних захворювань. Незважаючи на те, що ГКС з'явилися в клінічній практиці з середини минулого століття, існує багато питань щодо раціонального застосування цієї групи препаратів.

З метою уніфікації уявлення практичних лікарів щодо принципів дозування ГКС, Європейським консенсусом по глюкокортикоїдній терапії (2001) рекомендовано стандартизовану градацію доз, наведено нові вимоги до термінології. Сучасні уявлення про геномні та негеномні механізми дії глюкокортикостероїдів залежно від дози та виду лікарського засобу, дозволяють обирати раціональні режими системної ГКС-терапії. Застосування надвисоких доз ГКС (пульс-терапія) патофізіологічно обумовлене їх здатністю активно взаємодіяти з імунною системою та усувати запальні реакції. Необхідним є дотримання певної тактики зниження та відміни препаратів ГКС. Ретельний моніторинг стану пацієнтів в ході лікування, своєчасне виявлення факторів ризику, суворе дотримання принципів раціонального застосування ГКС сприяє підвищенню безпеки системної терапії, збільшенню тривалості та поліпшенню якості життя хворих.

Ключові слова: системна глюкокортикостероїдна терапія, геномні та негеномні механізми дії, дози, пульс-терапія, моніторинг побічних дій.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 1, С. 60–64.

Литвиненко Анна Викторовна
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
кандидат мед. наук
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680
Тел/факс: 38 044 270-49-01, Lisenok3@bigmir.net

MAJOR PRINCIPLES
OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

A. V. Litvinenko

Abstract

Currently the use of corticosteroids is an important part of management of non-infectious inflammatory diseases. Regardless of the fact that corticosteroids are available for clinical use since the mid of last century, still there are a lot of concerns about the rational use of these agents.

In order to unify the practical principles of corticosteroids dosing, the European recommendations for glucocorticosteroid therapy outlined the standardized grading of doses and presented new terminology. Modern concepts of genomic and non-genomic mechanisms of action of glucocorticoids, which depend on dose and type of compound, help to choose an effective regimen of systemic corticosteroid therapy. The administration of high doses of corticosteroids (pulse-therapy) has a pathophysiological rationale, determined by an active effect on immune system and reduction of inflammation. A certain tactical considerations should be followed while decreasing the dose or stopping the corticosteroids. Close monitoring of patient's condition, timely identification of risk factors, and strict adherence to recommendations for the use of glucocorticosteroids significantly improve the safety, increase the duration of life and the quality of life of the patients.

Key words: systemic glucocorticosteroid therapy, genomic and non-genomic mechanisms of action, doses, pulse-therapy, monitoring of side-effects.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 1: 60–64.

Anna V. Lytvynenko
National institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Research assistant, Ph. D.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03680, Ukraine
Tel/fax: 38 044 270-49-01, Lisenok3@bigmir.net

История применения глюкокортикостероидов (ГКС) насчитывает чуть более полувека, хотя «антиревматическая субстанция X» была известна еще с 20-х годов XX столетия. Детальное изучение клинической значимости гормонов коры надпочечников, которое начали Edward Calvin Kendall и Tadeus Reichstein, было продолжено только после того, как Philip Hench в конце 40-х годов обратил внимание на улучшение течения ревматоидного артрита при желтухе и беременности. В 1950 году все трое стали обладателями Нобелевской премии за «...открытия в отношении гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

В настоящее время системная ГКС-терапия широко применяется в различных областях клинической медицины, в том числе в пульмонологии — ГКС составляют

основу патогенетического лечения больных интерстициальными заболеваниями легких, применяются при обострениях хронического обструктивного заболевания легких и бронхиальной астмы.

Терминология

В Берлине 7 апреля 2001 года под эгидой European League Against Rheumatism (EULAR) состоялся I Европейский Симпозиум, посвященный глюкокортикоидной терапии. Группа экспертов из Германии, Великобритании, Италии, Португалии, Швейцарии и Нидерландов разработала и приняла консенсус по терминологии и номенклатуре доз и режимов применения глюкокортикостероидов. Согласно материалам симпозиума, рекомендовано использовать термины «глюкокортикоиды» или «глюкокортикостероиды». Другие термины — «стероиды», «кортикостероиды», «кортикоиды» —

имеют слишком широкое трактование или недостаточно точны, в связи с чем применять их не рекомендуется [12].

Характеристика ГКС

В настоящее время к ГКС относятся как естественные гормоны коры надпочечников с преимущественно глюкокортикоидной функцией — кортизон и гидрокортизон (кортизол), так и их синтезированные аналоги — преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и др., включая галогенированные (фторированные) производные — триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и др. Кортизон — биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон. Оба природных глюкокортикостероида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды. У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10–20 мг гидрокортизона, но при стрессе продукция его может возрасти до 200 мг. Выход ГКС из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8–12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму. Особенностью циркадного ритма глюкокортикостероидов является то, что максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6–8 часов) с возвратом к базальному уровню в 12 часов дня и резким ее снижением в вечерние и ночные часы. Этот циркадный ритм необходимо учитывать при назначении ГКС. С целью уменьшения угнетения выработки собственных гормонов всю или большую часть дозы применяемого ГКС следует назначать рано утром и завершать прием препарата до полудня [2, 3, 6].

На современном этапе используются преимущественно синтетические молекулы, обладающие выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием при слабой минералокортикоидной активности. В зависимости от периода полувыведения различают препараты короткого (гидрокортизон), среднего (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон) и длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) (табл. 1). Биологический период полувыведения отражает длительность воздействия на ткани-мишени и приблизительно коррелирует с противовоспалительной активностью.

Биологическое действие ГКС

Согласно современным представлениям, различают два механизма действия ГКС — геномный и негеномный [7, 12].

Геномный механизм действия реализуется путем связывания ГКС с цитоплазматическим рецептором и проникновения этого комплекса в ядро клетки. Активированный комплекс «ГКС–рецептор» соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки.

Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу A_2 и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. В настоящее время в качестве важнейшего инициатора

Таблица 1

Общая характеристика ГКС

| Препарат | Сравнительная противовоспалительная активность | Задержка натрия | Эквивалентная доза, (мг) | Биологический период полужизни в тканях, (час) |
|----------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Короткого действия | | | | |
| Гидрокортизон | 1 | 2+ | 20 | 8–12 |
| Кортизон | 0,8 | 2+ | 25 | 8–12 |
| Среднедлительного действия | | | | |
| Преднизон | 4 | 1+ | 5 | 12–36 |
| Преднизолон | 4 | 1+ | 5 | 12–36 |
| Метилпреднизолон | 5 | 0 | 4 | 12–36 |
| Триамцинолон | 5 | 0 | 4 | 18–36 |
| Длительного действия | | | | |
| Бетаметазон | 20–30 | 0 | 0,6 | 36–54 |
| Дексаметазон | 20–30 | 0 | 0,75 | 36–54 |

воспалительной реакции рассматривают также монооксид азота (NO). ГКС уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтазы. Для проявления полного геномного эффекта ГКС необходимо не менее 30 минут, причем эффект наблюдается при любой терапевтической дозе [11].

В отличие от геномных, негеномные эффекты глюкокортикостероидов являются результатом прямого физико-химического взаимодействия с биологическими мембранами и/или стероид-селективными мембранными рецепторами. Негеномные эффекты ГКС развиваются под влиянием более высоких дозировок и проявляются через несколько секунд или минут. Негеномный противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, угнетением миграции и аккумуляции лейкоцитов в очаге воспаления, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и т.п. [5, 7].

С практической точки зрения необходимо отметить, что препараты ГКС различаются в отношении реализации геномных и негеномных эффектов. Однако следует помнить, что негеномное действие препарата начинает проявляться в дозе свыше 30 мг преднизолонового эквивалента и неуклонно возрастает с повышением дозы. Напротив, геномные эффекты развиваются при минимальных дозах, т.е. менее 7,5 мг преднизолонового эквивалента, возрастают по мере достижения 100 мг преднизолонового эквивалента в сутки, и в дальнейшем остаются стабильными. При применении ГКС в очень высоких дозах — 250 мг преднизолонового эквивалента в сутки (пульс-терапия) ключевая роль в достижении мощного и быстрого терапевтического эффекта прина-

длежит именно негеномным эффектам [6, 7, 12].

Дозы системных ГКС

Согласно рекомендациям I Европейского Симпозиума по глюкокортикостероидной терапии (2001), предлагается использовать следующую градацию доз системных ГКС:

- низкие дозы $\leq 7,5$ мг в сутки
- средние дозы $> 7,5$ мг и ≤ 30 мг в сутки
- высокие дозы > 30 мг и ≤ 100 мг в сутки
- очень высокие дозы > 100 мг в сутки
- пульс-терапия ≥ 250 мг в сутки однократно или в течение нескольких дней

Все дозировки представлены в эквиваленте по преднизолону. Использование преднизолонового эквивалента обусловлено исторически — именно этот препарат был первым синтетическим ГКС, введенным в клиническую практику. Предложенная градация доз основана на различной степени насыщения ГКС-рецепторов, учитывает частоту развития и выраженность побочных эффектов, а также негеномные эффекты, которые начинают проявляться в дозе свыше 100 мг по преднизолоновому эквиваленту [12].

Системная терапия ГКС

Обычно препараты ГКС назначают ежедневно, в дозе, соответствующей активности патологического процесса. В дальнейшем доза постепенно снижается до полной отмены препарата или перехода на поддерживающую дозу. При необходимости системного приема глюкокортикостероидов предпочтение отдается пероральному. Существующие в инъекционных формах ГКС при внутримышечном и, в особенности, внутривенном введении быстро метаболизируются в организме, в связи с чем их действие кратковременно и в большинстве случаев недостаточно для проведения длительного лечения. Для получения эквивалентного, сравнимого с пероральным приемом, лечебного эффекта, парентерально пришлось бы вводить дозы в 2–4 раза большие и использовать частые инъекции.

Для индукции ремиссии и контроля патологического процесса нередко назначают высокие дозы ГКС, так называемая терапия подавления. В типичных случаях для этих целей выбирают дозу ГКС из расчета 1 мг преднизолона на килограмм массы тела в сутки внутрь. Эту дозу препарата разделяют на 2 приема — 2/3 суточной дозы утром и 1/3 днем до полудня, в соответствии с циркадными ритмами синтеза эндогенного кортизола. В ряде случаев, при высокой активности воспалительного процесса, двукратного приема недостаточно и суточную дозу делят на 3 приема (2/3 утром, 1/6 днем и 1/6 вечером).

Подобный режим применяют обычно до ликвидации основной симптоматики заболевания (в среднем 2–3 нед). Затем начинают постепенное снижение дозы ГКС, причем уменьшать дозу начинают с последней порции препарата. Постепенно переходят на однократный прием гормонального препарата утром. В большинстве случаев терапия, направленная на индукцию ремиссии, в короткие сроки приводит к заметному терапевтичес-

кому эффекту [3].

При проведении пероральной ГКС-терапии средними и высокими дозами кроме непрерывной методики приема, описанной выше, используются прерывистые методики — альтернирующая и интермиттирующая. Суть альтернирующей методики заключается в приеме 48-часовой дозы глюкокортикостероидов одномоментно утром через день. Такой режим приема ГКС ассоциируется с уменьшением количества побочных действий и меньшим угнетением функции коры надпочечников. Однако на практике такая методика часто оказывается недостаточно эффективной. Ее применяют после купирования основных проявлений патологического процесса на этапе отмены ГКС или перехода к поддерживающей терапии. При интермиттирующей методике ГКС-терапии прием суммарной недельной дозы ГКС осуществляется 3–4 дня подряд, а в оставшиеся дни недели делается перерыв. При этом режиме также отмечают снижение вышеописанных побочных эффектов ГКС [2].

Для проведения длительного лечения ГКС оптимальным препаратом является метилпреднизолон. Он обладает наилучшей переносимостью, в меньшей мере вызывает атрофию кожи и мышц, рекомендован у пациентов с избыточной массой тела, артериальной гипертензией и психическими нарушениями. Наличие метильной группы в молекуле обеспечивает безопасность в отношении гастроинтестинальных осложнений [3]. Препараты группы триамцинолона и дексаметазона желателно применять лишь кратковременно при обострении процесса или при непереносимости преднизолона и метилпреднизолона. Введение молекулы фтора в синтетические ГКС (дексаметазон, бетаметазон) значительно повысило их противовоспалительный эффект, но ухудшило профиль безопасности. Дексаметазон и бетаметазон значительно угнетают функцию коры надпочечников, в большей степени способствуют увеличению массы тела, развитию остеопороза, артериальной гипертензии, пептических язв, осложнений со стороны кожи. Триамцинолон не имеет преимуществ перед метилпреднизолоном и преднизолоном, но достоверно чаще вызывает амиотрофию, кушингоид и психические нарушения [1, 3, 5].

Несколько в стороне от традиционных режимов использования ГКС стоит пульс-терапия, предполагающая введение сверхвысоких доз препаратов в течение очень короткого времени. Использование препаратов в сверхвысоких дозах ведет к выраженному подавлению воспаления за счет реализации как геномных, так и негеномных эффектов ГКС, а короткий курс терапии обуславливает относительно малую выраженность побочных эффектов. Метод применяется с 1976 года, когда E.S. Cathcart et al. сообщили о положительном эффекте внутривенных инфузий сверхвысоких доз метилпреднизолона у семи больных с волчаночным гломерулонефритом, протекающим с быстрым ухудшением функции почек [2].

В настоящее время существует несколько режимов пульс-терапии. Чаще всего используют «классический» метод, сущность которого заключается во внутривенном капельном введении сверхвысоких доз метилпреднизолона (не менее 1000 мг) на протяжении 3 суток

подряд с интервалом в 6 недель. Инфузии осуществляют в 250 мл физиологического раствора или 5 % растворе глюкозы в течение 30–60 мин со скоростью 60 капель/мин. За столь короткий промежуток времени (3 суток) не наблюдается органического угнетения функции коры надпочечников. Как правило, через 1–2 нед функция системы гипофиз-надпочечники восстанавливается, а клинический эффект пульс-терапии сохраняется от 4 до 12 и более недель. В настоящее время обоснована целесообразность применения меньших доз препарата — трехкратное введение по 500 мг метилпреднизолона ("мини-пульс" терапия) [5, 6].

Разновидностью "классического" режима пульс-терапии является пероральный прием 1000 мг метилпреднизолона (солу-медрола) 3 дня подряд. По клинической эффективности и частоте развития побочных действий пероральная пульс-терапия и внутривенная существенно не различаются. При пероральном способе проведения пульс-терапии среди побочных явлений преобладают функциональные нарушения со стороны ЖКТ, при внутривенном введении — вегетативно-сосудистые дисфункции, что объясняется разными путями поступления сверхвысоких доз метилпреднизолона в организм. Интересной представляется теоретическая возможность снижения дозы перорально принятого метилпреднизолона примерно вдвое за счет увеличения экспозиции биологического действия препарата [4, 9].

Побочные явления пульс-терапии метилпреднизолоном обычно ограничены тахикардией, гиперемией лица и небольшим эмоциональным возбуждением. Значительно более редко можно наблюдать брадикардию, артериальную гипер- или гипотензию, кратковременный артрит крупных суставов [3]. Для уменьшения риска кардиальных осложнений запрещено сочетать проведение пульс-терапии с введением петлевых диуретиков [5, 6].

В некоторых случаях возможно применение целестона (бетаметазона фосфата) для проведения пульс-терапии. Внутривенно капельно вводят 120–132 мг целестона, что эквивалентно 1000 мг метилпреднизолона, ежедневно в течение 2 или 3 дней подряд. Поскольку у целестона биологический период полувыведения составляет 36–54 часа, то в ряде случаев можно ограничиться двукратным введением препарата. Эффективность пульс-терапии при этом не снижается [2].

Тактика снижения дозы и отмены глюкокортикостероидов

Наилучшая методика отмены ГКС — постепенное снижение дозы гормонов. При этом создаются условия для восстановления функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Необходимо придерживаться следующих принципов.

- К снижению дозы ГКС приступают в тот период, когда достигнуто клинико-лабораторное улучшение или определенный терапевтический эффект.
- Режим снижения дозы и отмены ГКС зависит от длительности приема и от исходной дозы препарата. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5 мг каждые

3–5 дней. При более продолжительном применении необходимо снижать дозу более медленно — на 2,5 мг каждые 10–14 дней. Чем выше исходная доза ГКС, тем быстрее могут быть темпы снижения. При достижении средней дозы ГКС, темп снижения замедляется. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг.

- Кратковременная ГКС-терапия (до 10 суток) не вызывает значимого угнетения коры надпочечников, в связи с этим возможна быстрая отмена гормонального препарата [1].

При необходимости проведения длительной терапии, определяют минимальную поддерживающую дозу. Минимальной поддерживающей дозой является та доза ГКС, при которой контролируется течение патологического процесса, сохраняется достигнутый адекватный клинический эффект и отсутствует ухудшение клинического состояния. Лучше, если минимальная поддерживающая доза в истинном смысле является минимальной (2,5–5 мг). Если же она составляет 15–20 мг в сутки, необходим поиск оптимальных решений [2, 3].

Мониторинг побочных действий ГКС-терапии

При проведении ГКС-терапии проблема заключается в том, что положительный эффект лечения становится очевидным немедленно, а побочные эффекты проявляются позже. С целью более безопасного применения ГКС в повседневной клинической практике в 2007 году группой экспертов под эгидой EULAR был разработан ряд рекомендаций. Согласно этим рекомендациям, при лечении ГКС необходимо проводить мониторинг показателей массы тела, артериального давления, внутриглазного давления, уровня липидов и глюкозы в крови, наличия отеков, одышки [8].

Необходим контроль ГКС-индуцированного остеопороза. Известно, что потеря костной массы в позвоночнике наблюдается даже при приеме 7,5 мг преднизолона в сутки и развивается наиболее быстро на первом году лечения. При начальной терапии ГКС в дозе $\geq 7,5$ мг по преднизолону в сутки сроком более 3 месяцев, необходимо назначать препараты кальция (1500 мг элементарного кальция) и витамина D (800 ME) ежедневно. Исследование минеральной плотности кости рекомендуется проводить ежегодно при длительной ГКС-терапии, а при наличии клинических показаний — чаще. Однако такие добавки не предотвращают в полной мере вызванный ГКС остеопороз, в отличие от бисфосфонатов, которые являются предпочтительными в этом отношении [6, 10].

Всем пациентам, получающим ГКС более месяца, при наличии показаний к оперативному лечению необходимо проводить адекватную заместительную терапию с целью предотвращения возможной недостаточности функции коры надпочечников. Лечение ГКС продолжительностью менее 3 месяцев или со схемой приема через день не исключает риска подавления активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и этот риск является дозозависимым. При вмешательствах, физический стресс от которых оценивается средней степенью тяжести, рекомендуется разовая

доза 100 мг гидрокортизона внутривенно, а при более серьезных операциях — 100 мг гидрокортизона внутривенно перед анестезией и 4 раза каждые 8 ч — после нее. По окончании такой терапии доза может быть уменьшена до 50 мг в день [8].

При использовании ГКС во время беременности нужно учитывать безопасность их применения как у матери, так и у ребенка. Дексаметазон практически не метаболизируется в плаценте, в связи с этим в организм плода возможно попадание достаточных доз препарата. Преднизолон и метилпреднизолон попадают в кровоток плода в меньшей концентрации (10 % от дозы, принятой беременной), поэтому эти препараты предпочтительны для лечения заболеваний матери. Продолжать грудное вскармливание на фоне ГКС-терапии нежелательно. Однако в материнское молоко ГКС поступают в минимальных дозах, в связи этим существует мнение, что

кормление грудью на фоне применения низких доз ГКС (до 5 мг по преднизолону) возможно. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Влияние ГКС на организм ребенка может быть уменьшено путем избегания кормления в течение первых 4 ч после приема ГКС, так как в это время наблюдается баланс между концентрацией ГКС в молоке и сыворотке крови матери [6].

На современном этапе использование ГКС является важным направлением в лечении многих заболеваний. Тщательный мониторинг состояния пациентов в ходе лечения, своевременное выявление факторов риска, а также строгое выполнение рекомендаций по рациональному применению этих препаратов способствуют повышению безопасности ГКС-терапии, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк, В. К. Принципы противовоспалительной терапии больных интерстициальными заболеваниями легких [Текст] / В. К. Гаврисюк // Медична газета «Здоров'я України»: тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія». — 2011. — № 2. — С. 31–33.
2. Дядык, А. И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике [Текст] / А. И. Дядык, А. Э. Багрий // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 6 (312). — С. 16–19.
3. Игнатенко, О. В. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта [Текст] / О. В. Игнатенко, В. П. Водоевич // Журнал ГрГМУ. — 2006. — № 1 (13). С. 7–14.
4. Яременко, О. Б. Внутрішньовенна та пероральна терапія мегадозами метилпреднізолону при системних ревматичних захворюваннях [Текст] / О. Б. Яременко // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2012. — № 3 (26). С. 170–174.
5. Яременко, О. Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение [Текст] / О. Б. Яременко // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 3 (9). С. 20–26.
6. Практическая ревматология: современные акценты [Текст] / Под ред. О. Б. Яременко. — Киев: ООО «Доктор-Медиа», 2012. — 482 с.
7. Buttgerit, F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids [Text] / F. Buttgerit, C. Stahn // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. — 2008. — Vol. 10. — P. 525–533.
8. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases [Text] / J. N. Hoes [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 1560–1567.
9. High dose oral methylprednisolone in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics and clinical response [Text] / P. J. Hayball [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 42 (1). — P. 85–88.
10. Kanis, J. A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis [Text] / J. A. Kanis [et al.] // Health Technol. Assess. — 2007. — Vol. 11 (7).
11. Rhen, T. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs [Text] / T. Rhen, J. A. Cidlowski // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 1711–1723.
12. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology [Text] / F. Buttgerit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 718–722.

REFERENCES

1. Gavrysiuk VK. *Pritsipy protivovospalitel'noy terapii bolnykh interstitsial'nymi zabolevaniyami legkikh* (Principles of anti-inflammatory therapy in patients with interstitial lung diseases). *Zdorovya Ukrainy*. 2011;No 2: 31–33.
2. Dyadyk AI, Bagriy AE. *Glyukokortikoidnaya terapiya v klinicheskoy praktike* (Glucocorticoid therapy in clinical practice). *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010;No 6(312):16–19.
3. Ignatenko OV, Vodoyevich VP. *Glyukokortikoidnyye gormony v praktike terapevta* (Glucocorticoid hormones in the practice of the therapist). *Zhurnal GrGMU*. 2006;No 1(13):7–14.
4. Yaremenko OB. *Vnutrishnyovenna ta peroralna terapiya mega-dozamy metylprednisolonu pry systemnykh revmatychnykh zakhvoryuvannyakh* (Intravenous and oral therapy with mega-doses of methylprednisolone in systemic rheumatic diseases). *Ukr. Khimioterapevt. Zhurnal*. 2012;No 3(26):170–174.
5. Yaremenko OB. *Glyukokortikoidy v revmatologii: sovremennaya nomenklatura dozovykh rezhymov i ratsionalnoye primeneniye* (Glucocorticoids in rheumatology: modern nomenclature dose modes and rational use). *Ukr. Revmatol. Zhurnal*. 2002;No 3(9):20–26.
6. Yaremenko OB. *Prakticheskaya revmatologiya: sovremennyye aktsenty* (Practical rheumatology: modern accents). Kyiv, ООО "Doktor-Media". 2012;482 p.
7. Buttgerit F, Stahn C. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol*. 2008;10:525–533.
8. Hoes JN, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis*. 2007;66:1560–1567.
9. Hayball PJ, et al. High dose oral methylprednisolone in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics and clinical response. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1992;42(1):85–88.
10. Kanis JA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol. Assess*. 2007;11(7).
11. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med*. 2005;353:1711–1723.
12. Buttgerit F, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis*. 2002;61:718–722.