

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Т.М. Решетняк, Н.В. Середавкина, И.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк t_reshetnyak@yahoo.com

Несмотря на более чем полувековой период после внедрения глюкокортикоидов (ГК) в терапевтическую практику, они до сих пор занимают одно из первых мест в противовоспалительной терапии. В статье проанализированы современные представления о терминологии ГК, механизме действия, стандартизации показаний к их назначению при системной красной волчанке, выбор дозы и режима приема препаратов, а также варианты темпов снижения дозы; приводится обзор отечественной и зарубежной литературы по этой проблеме, а также собственные данные.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, системная красная волчанка

GLUCOCORTICOIDS IN THE THERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

T.M. Reshetnyak, N.V. Seredavkina, I.S. Dydykina, E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Despite a more than fifty-year period after the introduction of glucocorticoids (GCs) into therapeutic practice; they have headed the list of anti-inflammatory drugs so far. The paper analyzes current views on the terminology of GCs, mechanism of action, standardization of indications for their use in systemic lupus erythematosus, choice of a dose and a regimes of the drugs, as well as the rates of their decrease; the authors also review Russian and foreign literature on this problem and their own data.

Key words: glucocorticoids, systemic lupus erythematosus

Введение

Несмотря на более чем полувековой период, прошедший после внедрения глюкокортикоидов (ГК) в терапевтическую практику, они до сих пор занимают одно из первых мест в противовоспалительной терапии. За последние 15–20 лет существенно расширились представления о механизмах действия ГК, а также произошли серьезные изменения в тактике их использования, включая дозировки, пути введения, продолжительность применения и комбинации с другими лекарственными средствами. В отличие от многих других медикаментов, ГК принадлежат к числу веществ, вырабатываемых непосредственно в организме человека. Основными эндогенными ГК являются кортизол (гидрокортизон) и кортизон, другие, менее активные, представлены кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегидрокортикостероном, которые продуцируются надпочечниками [1–5]. Кортизон и позже гидрокортизон — одни из первых препаратов этого семейства, применение которых в состояниях, угрожающих жизни при различных заболеваниях, помогло выжить многим тысячам больных. Выработка гормонов надпочечниками находится под контролем центральной нервной системы (ЦНС) и тесно связана с функцией гипофиза. Адренокортикотропный гормон

(АКТГ, кортикотропин) гипофиза является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Кортикотропин усиливает образование и выделение ГК. Последние, в свою очередь, влияют на гипофиз, угнетая выработку кортикотропина и уменьшая дальнейшую стимуляцию надпочечников (по принципу отрицательной обратной связи). Длительное введение в организм ГК (кортизона и его аналогов) может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, а также к угнетению образования не только АКТГ, но и гонадотропных и тиреотропного гормонов гипофиза [3, 4].

Терминология и классификация глюкокортикоидов

Различные интерпретации терминов, описывающих сами препараты (стероиды, кортикостероиды или глюкокортикостероиды), а также их дозы (очень низкие, низкие, средние, высокие, очень высокие и мегадозы ГК), иллюстрируют существующий до настоящего времени терминологический беспорядок [6–8].

Термин «стероиды» относится к широкому спектру веществ и описывает химический состав — общую циклическую структуру, которую содержат такие молекулы, как холестерин, половые гормоны и кортикостеро-

иды [3, 6, 7, 9]. Названия «кортикостероиды» и «кортикоиды» относятся к веществам, синтезируемым корой надпочечников, — истинным кортикостероидам (содержат 21 атом углерода) и андрогенам (19 атомов углерода). В узком смысле аденокортикостероиды различаются по своей глюкокортикоидной (по влиянию на углеводный обмен) и минералокортикоидной (по влиянию на баланс электролитов) активности и поэтому исторически были описаны как 2 отдельные группы веществ — ГК и минералокортикоиды. Все кортикостероиды классифицировались в зависимости от способности задерживать ионы натрия, влияния на метаболизм углеводов (участие в депонировании гликогена в печени и глюконеогенезе) и степени выраженности противовоспалительного эффекта [9–11]. Действие ГК на углеводный метаболизм (но не на электролитный баланс) развивается параллельно с противовоспалительным эффектом. В организме человека главным нативным ГК является гидрокортизон, а главным минералокортикоидом — альдостерон. ГК по происхождению классифицируются на природные (кортизол, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат) и синтетические, которые в свою очередь разделяются на нефторсодержащие (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон (МП)) и фторсодержащие (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, флупреднизолон, параметазон) [12–14]. Синтетические ГК более активны по сравнению с природными и действуют в меньших дозах; они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Более благоприятное соотношение между глюкокортикоидной/противовоспалительной и минералокортикоидной активностью отмечается у фторированных производных. Так, противовоспалительная активность дексаметазона (по сравнению с таковой гидрокортизона) выше в 30 раз, бетаметазона — в 25–40 раз, триамцинолона — в 5 раз, при этом влияние на водно-солевой обмен минимально. Фторированные производные отличаются не только высокой эффективностью, но и низкой абсорбцией при местном применении, т.е. меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов. Фторирование синтетических ГК (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) обусловило не только повышение противовоспалительной активности, но и ухудшение их переносимости за счет ряда побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами триамцинолона являются амиотрофия, синдром Кушинга и психические нарушения, но ему присущ наименьший эффект, стимулирующий аппетит. Фторированные ГК ухудшают переносимость препаратов, в связи с чем показаны в основном для проведения коротких и мощных курсов терапии. При длительном назначении эти препараты оказывают сильное угнетающее действие на лимфоидную ткань и выраженное дестабилизирующее влияние на гипотиз, что ограничивает применение указанных ГК для длительного лечения [14].

По длительности действия ГК для системного применения можно разделить на 3 группы [14]:

- ГК короткого действия (8–12 ч):
 - гидрокортизон;
 - кортизон;
- ГК средней длительности действия (12–36 ч):
 - преднизолон;
 - МП;
 - триамцинолон;
- ГК длительного действия (36–72 ч):
 - параметазон;
 - бетаметазон;
 - дексаметазон.

Депо-глюкокортикоиды характеризуются более продолжительной экспозицией (элиминация в течение нескольких недель).

В современной ревматологии применяются синтетические молекулы, обладающие выраженным противовоспалительным действием и очень слабым влиянием на электролитный обмен, что и стало причиной использования термина «глюкокортикоиды» для препаратов с противовоспалительным эффектом [1, 6, 12–14]. Они активно влияют на углеводный и белковый обмен, но менее активны в отношении водно-солевого, хотя и вызывают увеличение выделения азота с мочой. Термин «глюкокортикоиды» связан с их способностью стимулировать отложение гликогена в печени и повышать содержание глюкозы в крови.

Механизм действия

ГК оказывают многогранное действие на организм (табл. 1) [15–18]. Они вызывают эозино-, лимфопению и нейтрофилию, оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее [1, 3, 13, 18], а также иммуносупрессивное действие. В отличие от цитостатиков, ГК вызывают иммуносупрессию, которая не связана с митостатическим эффектом. Она представляет собой суммарный результат подавления разных этапов иммуногенеза. Действие ГК обусловлено изменением экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномным эффектом, который проявляется при использовании высоких доз препаратов [1, 3, 4, 6, 7, 11]. ГК связываются с цитоплазматическими рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней и регулирующими транскрипцию широкого спектра генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного [13, 15–18]. Внутри клетки ГК образуют с рецепторами димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов. Они расположены в промоторном участке стероидотвечающего гена. Связанные с рецепторами ГК также взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (nuclear factor (NF)). Активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-κB является естественным регулятором

Таблица 1. Основные клеточные эффекты, обеспечивающие мощный противовоспалительный потенциал ГК при ревматических заболеваниях [11]

Клетки-мишени	Эффекты действия
Эндотелиальные клетки	1. Угнетение экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1, E-селектин), провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1, циклооксигеназы (ЦОГ)-2, рецепторов эндотелина 2. Стабилизация сосудистой проницаемости 3. Усиление экспрессии липокортина-1
Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	1. Ингибция функции нейтрофилов (образование супероксидных радикалов, O_2 -хемотаксис, адгезия, апоптоз, фагоцитоз, метаболизм арахидоновой кислоты) 2. Снижение миграции в зону воспаления 3. Индукция секреции липокортина, липомодулина, макрокортина 4. Ингибция представления антигенов макрофагами Т-лимфоцитам 5. Супрессия NF- κ B и ЦОГ-2 6. Подавление синтеза цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и др.) 7. Подавление экспрессии Fc-рецепторов на мембране моноцитов 8. Увеличение экспрессии Fc-рецепторов на мембране фагоцитов
Эозинофилы	Подавление миграции в зону воспаления
Лимфоциты	1. Лимфопения (перераспределение лимфоцитов в костном мозге) 2. Снижение синтеза ИЛ-2 и интерферона- γ 3. Регуляция тимопоэза посредством апоптоза 4. Подавление функции Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток 5. Подавление синтеза иммуноглобулинов (в высоких дозах)
Фибробласты	1. Подавление пролиферации и синтеза белка 2. Подавление синтеза металлопротеиназ (стромелизин, коллагеназа) 3. Ингибция синтеза ИЛ-6, ИЛ-8
Синовиальная оболочка	Снижение экспрессии коллагеназы, тканевого ингибитора металлопротеиназ, ИЛ-8, Е-селектина, гиалуроната, ICAM-1

нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др.

Важным компонентом негеномного действия ГК является подавление экспрессии Fc-фрагментов иммуноглобулинов, имеющих на поверхности многих клеток, включая эритроциты [19]. Этим объясняется быстрый лечебный эффект ГК у больных с аутоиммунной гемолитической анемией и аутоиммунной тромбоцитопенией. Угнетение экспрессии Fc- и C3-рецепторов в системе фагоцитирующих мононуклеаров уменьшает также клиренс покрытых антителами эритроцитов и тромбоцитов [1, 3, 13, 19]. Негеномные эффекты ГК развиваются под влиянием более высоких дозировок и проявляются через несколько секунд или минут. Негеномный противовоспалительный эффект ГК связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением проницаемости клеточных мембран, набухания эндотелиальных клеток, количества воспаления в очаге моноцитов и мононуклеарных клеток, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужением сосудов в очаге воспаления и понижением их проницаемости (частично за счет ингибции синтеза

простагландинов), а также воздействием на полиморфноядерные лейкоциты. Ведущая роль в противовоспалительном эффекте ГК принадлежит ингибции миграции и аккумуляции лейкоцитов в очагах воспаления. Под влиянием ГК нарушаются бактерицидная активность, Fc-рецепторное связывание и другие функции моноцитов и макрофагов, а также снижаются уровни эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в циркуляции. Кроме того, изменяются клеточные ответы на кинины, гистамин, простагландины и хемотаксические факторы, а также уменьшается освобождение простагландинов из стимулированных клеток. Хорошо изученный негеномный механизм ГК включает активацию эндотелиальной синтазы оксида азота [4, 13, 14].

Лекарственные формы глюкокортикоидов и их применение при системной красной волчанке

ГК существуют в виде крема, таблеток и в инъекционной форме.

У больных системной красной волчанкой (СКВ) ГК для локального применения могут быть использованы при кожных высыпаниях без признаков васкулита. В зависимости от продолжительности эффекта различают кремы короткого действия, в состав которых входит гидрокортизон (от 0,125 до 1 %); среднего, содержащие триамцинолон (от 0,025 до 0,5 %) и длительного, на основе бетаметазона (от 0,01 до 0,1 %) [14].

В некоторых случаях при наличии стойких изменений мягких тканей суставов возможно внутрисуставное введение ГК (ацетат МП и др.).

Для перорального приема наиболее часто используются преднизон (Северная Америка), преднизолон (Европа), МП (Россия). При терапии средними и высокими дозами ГК используются различные методики их приема: непрерывный и прерывистые (альтернативный и интермиттирующий) варианты. Непрерывный вариант предусматривает ежедневный прием суточной дозы (однократно в утренние часы или в несколько приемов). Подобный метод приема ГК обычно показан в острых клинических ситуациях, протекающих с высокой лихорадкой и тяжелым поражением внутренних органов. Однократный прием при непрерывном варианте снижает их побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт и функцию надпочечников, сохраняя при этом достаточную клиническую эффективность. Суточную дозу препарата при СКВ, учитывая необходимость длительного их приема, рекомендуется принимать одномоментно утром или, при очень высоких дозах, разделить на несколько приемов (два, реже три). У пациентов с умеренной активностью заболевания однократный прием суточной дозы ГК позволяет минимизировать побочное действие. Обычно при СКВ в начале курса лечения назначаются достаточно большие дозы ГК (адекватно активности болезни) с их последующим постепенным снижением [1, 2, 5, 12]. Планирование дозы и кратность ее приема связаны с некоторым подавляющим влиянием на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы. Утром она наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных ГК. Дневная физиологическая доза ГК (например, от 5 до 7,5 мг в расчете на преднизон), принимаемая в утренние часы (8 ч), не вызывает подавления функции ГГН-системы, но при приеме этой же дозы в ночное время дневная секреция кортизола будет подавлена [13]. Однократный прием всей дозы утром вызывает меньшую супрессию ГГН-системы, чем эта же доза, разделенная и принимаемая в течение дня. Учитывая циркадный физиологический ритм выделения ГК, при постоянном их приеме нельзя делить суточную дозу на 3–4 равные части и принимать через равные промежутки времени. При подобном приеме возрастает риск угнетения ГГН-системы. При малых дозах ГК возможен альтернирующий режим приема дневной дозы каждый следующий день. Суть его заключается в приеме 48-часовой дозы ГК одномоментно утром через день. Больной через день принимает как бы удвоенную дозу по сравнению с обычной суточной. Целью данного вида терапии является достижение у больного, нуждающегося в длительном лечении, благоприятного эффекта ГК при минимизации нежелательных явлений. По мнению некоторых исследователей, такой режим приема снижает риск раз-

вития атрофии надпочечников. Альтернирующий режим приема ГК возможен согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (АКР) и Европейской противоревматической лиги (EULAR) [13, 15, 17] у больных СКВ. Однако на практике этот режим приема назначается редко и возможен при малых поддерживающих дозах ГК. Для альтернирующей терапии пригодны ГК средней продолжительности действия (преднизолон, МП, триамцинолон). Перевод больного с ежедневного режима приема ГК на альтернирующий должен проходить плавно. Часто подобный переход может вызвать обострение СКВ или надпочечниковую недостаточность, которая развивается под маской «обострения». Обычно перевод на альтернирующий режим проводится следующим образом: в один из дней больному удваивают утреннюю дозу (2-суточная доза одномоментно). На следующий день больной получает лишь половину альтернирующей дозы, т. е. предыдущую ежедневную дозу. Далее прием препарата проходит в следующем режиме: к примеру, в нечетные дни больной получает полную альтернирующую, а в четные дни — половинную дозу ГК, с каждым приемом снижая ее на одну таблетку вплоть до полного прекращения приема в четные дни. Интермиттирующая схема назначения напоминает альтернирующую, однако ГК применяют короткими курсами (по 3–4 дня) с 4-дневными интервалами между ними, и подобный режим, как правило, не применяется при СКВ.

В практике приняты следующие фазы системной терапии ГК [11, 13, 20]:

- 1) индукция — назначают преднизолон или МП по 1 мг/кг/сут, разделив эту дозу на 2–3 приема с интервалом между приемами 6–8 ч;
- 2) консолидация — переход на однократный прием всей дозы ГК в утренние часы;
- 3) снижение дозы — скорость снижения зависит от дозы; возможен переход на альтернирующую терапию при невысоких дозах (прием всей дозы через день однократно в 8 ч утра);
- 4) поддерживающее лечение — прием минимальной эффективной дозы.

При назначении ГК внутрь следует учитывать, что по активности таблетки каждого из препаратов приблизительно эквивалентны. Одна таблетка преднизолона (преднизона) содержит 5 мг, триамцинолона и МП (урбазона) — 4 мг, дексаметазона и бетаметазона — 0,75 мг соответствующего препарата. При необходимости замены одного препарата другим следуют правилу «таблетка на таблетку», например, 5 таблеток преднизолона можно заменить на 5 таблеток МП. В литературе при описании доз и схем лечения расчет традиционно идет на преднизолон и преднизон [6, 7, 18]. Однако это правило преднизолонового эквивалента действительно только при дозах ниже чем 100 мг преднизолона, так как при использовании более высоких доз появляются негеномные эффекты ГК.

Выделяют следующие дозы ГК в пересчете на пероральный преднизолон [6, 13, 18, 20, 21]:

1) низкие — до 7,5 мг/сут. ГК в этой дозе связывают < 50 % рецепторов, она используется в качестве поддерживающей при многих ревматических заболеваниях, вызывает минимальное количество побочных эффектов;

2) средние — от 7,5 до 30 мг/сут. ГК в этой дозе связывают от 50 до 100 % рецепторов, они эффективны при первично-хронических ревматических заболеваниях, при длительном приеме развиваются серьезные побочные эффекты (например, остеопороз);

3) высокие — от 31 до 100 мг/сут. Эти дозы вызывают связывание 100 % рецепторов и способствуют полному проявлению геномных эффектов, назначаются при лечении подострых ревматических заболеваний (подострое течение СКВ), обострениях, не связанных с угрозой жизни, не могут применяться в течение длительного срока из-за развития тяжелых побочных эффектов;

4) очень высокие — > 100 мг/сут. При назначении преднизолона в дозе > 100 мг/сут происходит связывание 100 % рецепторов, при дальнейшем увеличении дозы можно нарушить фармакодинамику (например, повредить сам рецептор), но можно также получить дополнительный терапевтический эффект за счет негеномных эффектов, которые опосредованы связанными с мембраной рецепторами или возникают при физико-химическом взаимодействии с клеточными мембранами; очень высокие дозы применяются при остром течении СКВ или угрожающих жизни обострениях СКВ, длительное лечение противопоказано из-за развития драматических побочных эффектов;

5) пульс-терапия — > 250 мг [2, 11, 12, 20]. Введение мегадоз ГК в течение относительно короткого времени — 1 раз в сутки в течение 3–5 дней. При такой терапии появляются негеномные эффекты ГК, пульс-терапия эффективна при высокой активности СКВ, приводит к регрессу тяжелых форм болезни с относительно низкой частотой развития побочных эффектов.

В расчете на 1 кг веса принята следующая градация дозы ГК: низкая (от 0,1 до 0,25 мг/кг/сут), средняя (0,5 мг/кг/сут), высокая (от 1 до 3 мг/кг/сут), массивная, или очень высокая (от 15 до 30 мг/кг/сут) [6, 7, 13].

В качестве индукционной терапии для взрослых пациентов некоторые авторы рекомендуют определять низкие дозы (от 1 до 20 мг/сут), средние (от 21 до 40 мг/сут), высокие (от 41 до 80 мг/сут) и очень высокие (> 80 мг/сут), которые включают пероральный прием и парентеральную пульс-терапию в промежутке [13, 18]. Выбор дозы индукционной терапии зависит от степени активности СКВ и вовлеченных органов.

При выраженной активности СКВ, для подавления которой требуются высокие пероральные дозы ГК, их можно поделить на несколько приемов. Для боль-

ных СКВ типичный подход к подбору дозы ГК заключается в расчете дозы на вес тела, хотя он скорее носит эмпирический характер и не имеет каких-либо доказательных основ. Скорость реагирования на прием ГК зависит от индивидуальной чувствительности и особенностей течения СКВ, а также органоспецифических факторов [6, 12, 13, 21]. Клинический опыт показывает, что индивидуальная чувствительность как к лечебному эффекту, так и к побочному действию довольно вариабельна. У некоторых больных может наблюдаться развитие остеонекроза уже после 6 мес лечения сравнительно небольшими дозами ГК (например, 20 мг/сут преднизолона), а у части пациентов такое осложнение не наблюдается, несмотря на использование более высоких доз [13–16, 22, 23]. Известно, что при СКВ поражение кожи и/или серозных оболочек более чувствительно к ГК, чем патология почек и ЦНС. При выборе индукционной дозы ГК следует учитывать все факторы (индивидуальные особенности пациента, характер течения болезни, органоспецифические нарушения).

МП благодаря хорошей растворимости в воде из-за наличия метильной группы может вводиться в вену в большой дозе за короткое время. Этот препарат первоначально использовался в терапии диффузного волчаночного гломерулонефрита и при трансплантации почек и продолжает применяться при СКВ и других ревматических заболеваниях в больших дозах для внутривенного (в/в) введения — пульс-терапии [2, 10, 23, 24]. Однако нет доказательств преимущества в/в введения массивных доз МП (500 мг и более) перед его низкими дозами (250 мг) [25]. В контролируемых исследованиях, включавших небольшое число пациентов с СКВ, показаны одинаковая эффективность и меньшее число побочных эффектов для пульс-терапии меньшими дозами МП (по данным авторов — 500 мг) [13, 23–29]. С другой стороны, данные литературы и собственный опыт свидетельствуют, что если в/в введение МП выбрано для индукционной терапии СКВ, то следует очень высокие дозы назначать поэтапно, в зависимости от ответа, а не начинать лечение сразу с мегадоз. Доказательством этого положения являются следующие факты:

1) отсутствие рандомизированных клинических исследований, подтверждающих частоту использования 1000 мг МП или частоту применения его инфузии при СКВ;

2) сообщения об отсутствии преимущества в/в введения МП в дозе 1000 мг/сут по сравнению с введением его в дозе 500 мг/сут и меньшее количество случаев инфекции при использовании более низких доз [13];

3) изучение фармакодинамики и фармакокинетики МП показало, что доза 320 мг/сут может быть вполне адекватной для получения полного иммуносупрессивного эффекта [13, 27–29].

Длительность пульс-терапии обычно колеблется в пределах 3–5 дней. Считается, что она показана больным, которые резистентны к высоким пероральным дозам ГК, например, при волчаночном гломерулонефрите, поражении ЦНС, выраженной рефрактерной тромбоцитопении, гемолитической анемии или генерализованном волчаночном васкулите [5, 6, 10]. С момента введения в практику пульс-терапии ГК прошло > 60 лет, но ее роль в лечении СКВ все еще остается неопределенной. Это связано с отсутствием контролируемых исследований и отказом от применения пульс-терапии в рутинных схемах лечения СКВ. В небольших исследованиях пульс-терапия ГК превосходила по эффективности общепринятые дозы ГК, но ее эффект был кратковременным [28]. При тяжелом волчаночном нефрите пульс-терапию эффективнее проводить циклофосфамидом, чем МП [13, 30]. В угрожающих жизни ситуациях, таких как тяжелый геморрагический альвеолит и генерализованный васкулит, особенно в случаях, резистентных к стандартным дозам ГК, пульс-терапия применяется эмпирически, и ее эффективность не доказана [29, 30]. На сегодня восторг, наблюдавшийся на начальных этапах использования пульс-терапии МП, сменился требованием более тщательного подхода к показаниям для ее применения. Показано использование пульс-терапии МП при угрожающих жизни состояниях для быстрого устранения (или уменьшения) этих проявлений. Необоснованное назначение пульс-терапии, нарушение методики ее применения (чрезмерно быстрое введение препарата), а также отсутствие адекватного мониторинга за больным во время введения препарата и после процедуры могут быть причинами нежелательных и даже серьезных явлений, включающих аритмии, остановку сердца, тяжелые интеркуррентные инфекции и др.

Внутримышечное введение МП применяется при отсутствии возможности перорального приема и в/в введения.

Вопросы подбора и снижения дозы глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Основной целью терапии СКВ является подавление воспалительных изменений в пораженном органе и системного аутоиммунного ответа. В табл. 2 приведен режим дозирования ГК при СКВ. Экзогенное введение ГК изменяет нормальную регуляцию ГГН-системы и подавляет ее способность отвечать на стрессовые ситуации, что обычно происходит за счет увеличения секреции АКТГ [1, 13, 18]. На фоне приема преднизолона (большинство больных принимает именно этот ГК) рано утром в дозе от 7,5 до 15 мг/сут функция ГГН-системы будет подавлена в течение месяца, а при повышении дозы > 15 мг/сут — гораздо быстрее. Снижение секреции АКТГ будет колебаться в зависимости от дозы, времени суток,

кратности и длительности приема. Надпочечники могут полностью восстановить свою функцию и нормальную секрецию АКТГ в течение 1 года после окончания приема ГК независимо от их дозы [13–15].

Снижение дозы и прекращение приема ГК могут вызвать синдром отмены. Его симптоматика может варьировать от признаков незначительной надпочечниковой недостаточности до проявлений, имитирующих псевдоревматические осложнения [6, 14, 15, 30]. Ухудшение состояния больного может быть связано как с обострением СКВ, так и с развитием надпочечниковой недостаточности. Часто пациенты, длительно получавшие высокие поддерживающие дозы ГК, при быстром их снижении отвечают ухудшением общего самочувствия, поэтому важно определить природу и этиологию этих нарушений для выбора медикаментозной коррекции. Больные обычно реагируют улучшением состояния на возобновление лечения предшествующей сниженной дозой ГК.

Снижение активности СКВ (клинической и серологической) на фоне применения ГК в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами является показанием к постепенному снижению дозы препаратов до минимально допустимого уровня [8, 13]. Для больных, принимающих ГК несколько раз в сутки, целесообразно начать снижение дозы с перевода на однократный их прием утром без изменения общей суточной дозы. Кратность приема ГК должна уменьшаться постепенно до достижения однократного приема всей суточной дозы. Темп снижения будет зависеть от начальных проявлений болезни, быстроты реагирования самого заболевания на проводимое лечение и толерантности пациента. Конечной целью является достижение приема минимальной дозы ГК для поддержания ремиссии СКВ, к сожалению, полная отмена ГК не всегда возможна. Многие больные для предотвращения обострения СКВ нуждаются в поддерживающем приеме преднизолона по 10, а то и по 15 мг/сут. М. Petri, выступая на Конгрессе Европейской антиревматической лиги в Берлине (июнь 2012 г.), подчеркнула, что даже доза 6 мг/сут в качестве поддерживающей терапии является высокой и не всегда оправданна. Появление новых иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно расширило перечень медикаментов, позволяющих эффективно снижать активность СКВ, уменьшать поддерживающие дозы ГК, а в некоторых случаях и прекращать их прием [21, 30, 31].

Для стандартизации режима дозирования ГК в 2002 г. в Дюссельдорфе (Германия) был создан экспертный комитет, в который вошли клиницисты и методисты клинических исследований, являвшиеся экспертами АКР, Международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC), EULAR, Азиатской лиги ассоциации ревма-

Таблица 2. Режим назначения ГК больным СКВ в зависимости от клинических проявлений [13]

Проявления	Низкие дозы (1–20 мг/сут)	Средние дозы (20–40 мг/сут)	Высокие дозы (40–80 мг/сут)	Пульс-терапия
1. Кожно-слизистые	В дебюте или в виде «мостиковой» терапии до начала действия АП	При отсутствии эффекта низких доз	При тяжелых дискоидных изменениях	Нет
Только васкулит кожи	Да	При отсутствии эффекта низких доз	Нет	Нет
2. Артралгии/артрит	При умеренном или выраженном полиартрите	Нет	Нет	Нет
Миозит	При повышении КФК и наличии незначительной слабости	При выраженной мышечной слабости	Нет	нет
3. Конституциональные	Обычно драматический эффект	Нет	Нет	Нет
4. Острый волчаночный пневмонит	Нет	Может быть ответ	При отсутствии ответа на умеренные дозы	Нет
5. Миокардит	Нет	Может быть ответ	При отсутствии ответа на умеренные дозы	При отсутствии ответа на умеренные дозы
6. Серозит	При отсутствии ответа на НПВП	При отсутствии ответа на низкие дозы	При отсутствии ответа на средние дозы	Нет
7. Волчаночный нефрит (I, II по классификации ВОЗ)	Может быть ответ	При отсутствии ответа на низкие дозы	Нет	Нет
Волчаночный нефрит (III, IV, V по классификации ВОЗ)	Нет	Нет	Индукционные дозы	При отсутствии ответа на высокие дозы
8. Тромбоцитопения	При умеренной ($50-120 \times 10^9/\text{л}$)	Нет	При рефрактерной или очень выраженной ($< 50 \times 10^9/\text{л}$)	При выраженной, рефрактерной к терапии
9. Васкулиты кожи с органными поражениями	Нет	Нет	Да	При отсутствии ответа на высокие дозы
10. Нейропсихиатрические	Нет	При головной боли, связанной с СКВ	Да	При отсутствии ответа на высокие дозы

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АП – аминохинолиновые препараты; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; КФК – креатинфосфокиназа.

тологов (APLAR), Международной лиги ассоциации ревматологов, Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а также конференции «Оценки исходов в клинических испытаниях при ревматоидном артрите» (OMERACT). Итогом работы экспертов стала разработка специальных показаний для назначения ГК больным СКВ [6, 7]. Клинические проявления болезни были распределены по степени тяжести на 3 группы: тяжелые, средней тяжести и легкие. В табл. 3 представлены тяжелые и среднетяжелые проявления СКВ, требующие назначения ГК.

В пределах каждой группы симптомы были взаимоисключающими, однако один признак мог быть внесен одновременно в 3 группы, если степень его

тяжести изменялась. Затем, основываясь на своем опыте, каждый член комитета для каждого проявления в отдельности предложил иницирующую дозу ГК, путь введения и темп снижения. Результаты были суммированы и обсуждены на общем заседании. Для группы тяжелых проявлений предполагалось проведение пульс-терапии. Продолжительность приема консолидирующей дозы зависела от эффективности проводимой терапии наиболее пораженного органа/системы или улучшения в целом в соответствии с критериями ответа.

На сегодня существует 6 наиболее часто используемых в клинических исследованиях шкал оценки активности СКВ: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity

Таблица 3. Классификация симптоматики СКВ по степени тяжести [7]

Локализация поражения	Тяжелые проявления	Умеренные проявления
ЦНС	Церебральный васкулит Энцефалит Психоз Кома Миелопатия	Хорея Периферическая нейропатия Псевдоопухоль головного мозга Неврит зрительного нерва Ретинопатия Острое состояние спутанности Аутоиммунная нейросенсорная тугоухость Мононеврит Эпилептический статус Демиелинизирующий синдром
Сердечно-легочная система	Пневмонит Легочное кровотечение Тампонада сердца Миокардит Коронарный артериит	Пневмонит Плеврит Сморщенное легкое Перикардит Миокардит
Кожа	—	Дискоидная волчанка Язвы во рту Диффузная подострая кожная волчанка Буллезное кожное заболевание Кожный васкулит
Почки	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Гломерулонефрит
Желудочно-кишечный тракт	Мезентериальный васкулит	Панкреатит Перитонит Волчаночный колит Гепатит Энтеропатия с потерей белка
Гематологические нарушения	Идиопатическая тромбоцитопения ($< 15 \times 10^9/\text{л}$) Тромбоцитопеническая пурпура	Тромбоцитопения ($15-30 \times 10^9/\text{л}$) Повышенная вязкость крови Гемофагоцитарный синдром Волчаночный лимфаденит Гемолитическая анемия
Скелетно-мышечная система	—	Полиартрит
Прочие	—	Лихорадка

Index (SLEDAI), revised Systemic Lupus Activity Measure (SLAM-R), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA-SLEDAI) и Responder Index for Lupus Erythematosus (RIFLE) [31–36]. Специальный комитет АКР по критериям ответа СКВ на лечение определил минимальное клинически значимое изменение активности заболевания (конкретное число баллов для каждой шкалы в отдельности), которое соответствует улучшению или ухудшению состояния больного (табл. 4) [37]. В оценку активности по шкале SELENA-SLEDAI включаются общая оценка активности врачом по визуальной аналоговой шкале, индекс активности SLEDAI, индекс обострения СКВ [38, 39]. Использование индекса обострения СКВ, предложенного М. Petri и соавт. [38], позволяет обосновывать дозы ГК и интенсификацию терапии.

Длительность приема консолидирующей дозы ГК, после которого начинается ее снижение, определяется

Таблица 4. Клинически значимые изменения оценки активности СКВ (в баллах [37])

Шкала	Улучшение состояния	Ухудшение состояния
BILAG [32]	–7	+8
SLEDAI [33]	–6	+8
SLAM-R [34]	–4	+6
ECLAM [22]	–3	+4
SELENA-SLEDAI [36, 37]	–7	+8
RIFLE [35]	–4	+3

двумя факторами: с одной стороны, необходимостью подавления активности СКВ, с другой – угрозой возникновения серьезных нежелательных явлений, поэтому в ряде случаев для уменьшения риска медикаментозных осложнений дозу ГК приходится снижать даже при не-

Таблица 5. Тактика применения ГК в зависимости от степени активности СКВ [7]

Степень тяжести СКВ	Вводимая доза, мг/сут			Длительность терапии, медиана	Время отмены стероидов, медиана
	медиана	интервал	средняя $\pm$ δ		
Тяжелая	60 перорально	40–100	66,4 $\pm$ 15,5	14 дней	18 нед
	1000 парентерально	40–1000	766 $\pm$ 344	3 дня	—
Средней тяжести	35 перорально	15–75	38,5 $\pm$ 13,4	7 дней	15 нед
Легкая	10 перорально	0–30	14,5 $\pm$ 6,8	Не показано длительное применение	Не показано длительное применение

Примечание. Доза рассчитана для женщины весом 70 кг, δ – стандартное отклонение.

достаточной эффективности проводимой терапии. В табл. 5 суммированы результаты голосования рабочей группы АКР по инициирующей дозе ГК и темпу ее снижения в зависимости от тяжести течения СКВ. Темп снижения зависел от тяжести состояния больного, кумулятивной дозы ГК, наличия побочных эффектов и сопутствующих заболеваний и был рассчитан на абстрактного пациента — женщину весом 70 кг, которая полностью ответила на экспериментальную терапию, не имела признаков обострения СКВ и серьезных побочных эффектов от приема ГК. Однако все члены комитета посчитали, что истинный стандартизованный темп снижения дозы ГК должен быть результатом рандомизированных исследований (ведущая роль в них будет отводиться второму базисному цитостатическому препарату или ГИБП) и в каждом случае определяться индивидуально. В табл. 6 приводится примерный темп снижения дозы ГК для женщины весом 70 кг с тяжелым и среднетяжелым течением СКВ [7, 8, 31, 37]. Согласно рекомендациям АКР, у больных, получающих первоначально высокие и очень высокие дозы в течение нескольких недель, доза снижается на 10 % с интервалом в 4 дня. При приеме высокой и очень высокой дозы в течение нескольких месяцев 10 % уменьшение первоначальной дозы следует проводить с интервалом в несколько недель. У больных, получающих средние дозы ГК, снижать их на 10 % можно каждые 2 нед. У некоторых больных, получающих длительно 5 мг/сут преднизолон, снижение дозы на 0,5–1,0 г может сопровождаться появлением артралгий и недомогания. В таких случаях величина и скорость снижения дозы должны быть минимальны. У больных, длительно получающих средние, высокие и очень высокие дозы ГК, при снижении дозы преднизолон и достижении 7,5 мг/сут в последующем уменьшать дозу следует на 1 мг в месяц, так как время восстановления функции ГГН-системы варьирует у различных пациентов и может достигать одного года. АКТГ-тест позволяет судить о восстановлении функции ГГН-системы, которое констатируется, если через 30 мин после введения 250 мкг синтетического АКТГ внутримышечно уровень плазменного кортизола повышается на 6–20 мкг/мл.

В нашей практике имеются только единичные случаи, при которых преднизолон был отменен полностью в связи с достижением ремиссии. В настоящее время целью терапии СКВ является достижение ремиссии заболевания на минимальной дозе ГК с последующей их отменой на фоне других препаратов, не исключается применение ГИБП.

Побочное действие глюкокортикоидов

Побочное действие ГК существенно затрудняет их клиническое применение. R.F. van Vollenhoven разделил побочные эффекты ГК на три категории [40]:

1) непосредственные — эти нежелательные явления всегда универсальны среди пациентов, получающих ГК даже в низкой дозе, и появляются в короткий промежуток времени. К ним относятся задержка жидкости, нарушение зрения, легкая эйфория или др. нарушения настроения — инсомния, прирост веса, перераспределение жира и иммуносупрессия;

2) отдаленные — эти побочные эффекты являются маловероятными в первые дни и недели приема ГК, но возникают при длительной терапии. Они включают гипергликемию, гипертензию, остеопороз, атрофию кожи, мышечную слабость (миопатию), угри, диспепсию, синдром Кушинга, надпочечниковую недостаточность, гипертриглицеридемию, дислипидемию. Сюда же относится и проатерогенный эффект ГК, который частично объясняется изменением уровня холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности или триглицеридов;

3) идиосинкратические — некоторые побочные реакции возникают независимо от дозы и длительности приема ГК. В то же время риск их возникновения возрастает с увеличением длительности приема и дозы ГК. Это катаракта, аваскулярные некрозы костей, психозы, надпочечниковая недостаточность при отмене ГК (табл. 7).

Существование механизмов геномного воздействия ГК по типу трансактивации и транскрепции способствует разработке лигандов внутри ГК-рецепторов (которые преимущественно вызывали бы снижение синтеза воспалительных медиаторов, стимулированных AP-1 и NF- κ B), а также селективных агонистов ГК-рецепторов. Большие надежды возлагаются и на появ-

Таблица 6. Режим снижения дозы ГК для тяжелой и среднетяжелой СКВ [7]

Тяжелая СКВ					Среднетяжелая СКВ				
неделя	преднизолон, мг/сут				неделя	преднизолон, мг/сут			
	среднее значение	медиана	диапазон	δ		среднее значение	медиана	диапазон	δ
1	48	50	40–50	4,87	1	28	30	25–33	2,6
2	43	45	30–50	7,1	2	25	25	19–30	3,3
3	36	35	20–45	6,7	3	20	20	11–30	4,3
4	32	30	10–40	8,3	4	18	18	9–30	5,3
5	26	25	7,5–40	7,8	5	14	15	5–25	5
6	23	25	5–35	8,1	6	12	13	0–25	6
7	19	29	4–35	7,2	7	9	10	0–25	5,7
8	18	18	4–35	8,1	8	8	7,5	0–25	5,8
9	15	15	4–35	7,62	9	6	5	0–20	5,2
10	13	12,5	2,5–30	7,46	10	6	5	0–20	5,3
11	11	10	0–30	7,2	11	5	4	0–20	5
12	10	10	0–30	7,3	12	4	3	0–20	5
13	8	7,5	0–25	6,4	13	4	3	0–15	4,2
14	7	7,5	0–25	6,4	14	3	1	0–15	4,2
15	7	5	0–25	5,9	15	3	1	0–15	3,9
16	6	5	0–20	5,7	16	3	0	0–15	3,9
17	4	2,5	0–20	5,4	17	2	0	0–10	3,2
18	4	2,5	0–20	5,3	18	2	0	0–10	3,1
19	3	0	0–15	4,2	19	2	0	0–10	2,8
20	3	0	0–15	4,1	20	2	0	0–10	2,7
21	2	0	0–15	3,9	21	1	0	0–7,5	2,3
22	2	0	0–10	3,3	22	1	0	0–7,5	2,4
23	2	0	0–10	3,1	23	1	0	0–7,5	2,2
24	2	0	0–10	3,1	24	1	0	0–7,5	2,2
25	1	0	0–10	2,6	25	1	0	0–5	1,9
26	1	0	0–10	2,6	26	1	0	0–5	1,9
27	1	0	0–7,5	2,2	27	1	0	0–5	1,8
					28	1	0	0–5	1,8
					29	1	0	0–5	1,6
					30	1	0	0–5	1,6
					31	1	0	0–5	1,6
					32	1	0	0–5	1,4
					33	1	0	0–5	1,3
					34	1	0	0–5	1,3
					35	1	0	0–5	1
					36	1	0	0–5	1

Примечание. Доза рассчитана на женщину весом 70 кг, δ – стандартное отклонение.

Таблица 7. Связанные с ГК нежелательные явления и меры их предупреждения

Системы	Нежелательные явления	Меры предупреждения/комментарии
Водно-электро-литный баланс	Задержка натрия Отеки Увеличение экскреции калия Увеличение экскреции кальция	Осторожность при назначении больным с сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией Уменьшение потребления соли Назначение калийсодержащих препаратов и продуктов питания Осторожность у больных с риском развития остеопороза; добавление кальцийсодержащих препаратов и диета, особенно в постменопаузальном периоде
Желудочно-кишечный тракт	Поражение желудка (гастрит, язвы) Тошнота/рвота, потеря веса Метеоризм, пептические язвы, изъязвление пищевода, панкреатит	Прием после еды Риск увеличивается при высоких дозах и длительном приеме. Противоязвенные препараты назначаются только при наличии высокого риска
Эндокринная система	Гиперкортицизм (синдром Иценко–Кушинга), вторичная надпочечниковая недостаточность Нарушение менструального цикла, включая аменорею и постменопаузальные кровотечения	Возникают при длительном применении даже низких доз
	Ускорение развития диабета, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия	У пациентов с диабетом требуется увеличение дозы инсулина или других сахаропонижающих препаратов, коррекция диеты
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия Тромбоэмболия Тромбофлебиты Нарастание признаков сердечной недостаточности	Осторожность при использовании у больных с ишемической болезнью сердца, особенно инфарктом миокарда, опасность усугубления левожелудочковой недостаточности Усиление гиперкоагуляции и риск взаимодействия с антагонистами витамина К
Органы зрения	Задняя субкапсулярная катаракта Глаукома Лечение ГК может способствовать развитию вторичной грибковой или вирусной инфекции глаз	Длительное применение может способствовать повышению внутриглазного давления или развитию атрофии зрительного нерва Использование при глазной герпетической инфекции может привести к прободению роговицы, необходимо назначение противовирусных препаратов
Костно-мышечная система	Мышечная слабость или миалгии, компрессионные переломы позвоночника, асептические некрозы головок костей (чаще бедренной и плечевой)	Оценка риска развития остеопороза. Осторожность при назначении в постменопаузальном периоде. Назначение кальция 1500 мг/сут и витамина D 800 МЕ/сут. При остеопорозе — назначение бисфосфонатов
ЦНС	Головная боль, головокружение, судороги, усиление двигательной активности, эмоциональная лабильность, психозы	Осторожность при назначении больным с судорогами или психическими нарушениями. ГК могут обострять существующие психиатрические заболевания. Стероидиндуцированные психозы обычно развиваются через 15–30 дней терапии При отмене описаны состояния, имитирующие опухоли головного мозга
Кожа	Угри, нарушение заживления ран, гирсутизм, атрофия/ломкость кожи, экхимозы	Экхимозы из-за быстрого образования синяков при малейших ушибах, надавливаниях
Другие	Склонность к инфекциям, ГК могут маскировать признаки инфекций	Не использовать живые вакцины в период лечения Присоединение антигрибковых препаратов при наличии микозов Реакции кожных тестов могут понижаться

ление нитростероидов — нового класса синтетических ГК с высоким противовоспалительным эффектом и меньшим токсическим действием. Имеются сообщения об эффективности применения дефлазакорта при различных ревматических заболеваниях, в том числе и при умеренной активности СКВ [41, 42]. Было отмечено, что при использовании эквивалентных доз преднизолона и дефлазакорта снижение минеральной плотности кости на фоне приема преднизолона было в 2 раза больше, чем при назначении дефлазакорта [43].

Заключение

Таким образом, ГК до сих пор остаются препаратами выбора при СКВ. Тем не менее их назначение, доза и длительность приема должны быть четко обоснованы. Учет факторов риска других заболеваний, в частности кардиоваскулярных, желудочно-кишечных, тромбоэмболических, в каждом конкретном случае позволит уменьшить побочное действие ГК. Сотрудничество врача и больного является необходимым компонентом успешного применения ГК при СКВ.

1. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии (системная и локальная терапия). М., 1998.
2. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. Тер архив 2002;74(5):112–8.
3. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 8-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
4. Monneaux F., Muller S. Molecular therapies for systemic lupus erythematosus: clinical trials and future prospects. Arthritis Res Ther 2009;11(3):234.
5. Иванова М.М., Соловьев С.К., Сперанский А.И., Насонов Е.Л. Внутривенное введение ударных доз метилпреднизолона (пульс-терапия) при люпус-нефрите. Тер архив 1983;55(7):114–6.
6. Buttgerit F., da Silva J.A. Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis 2002;61(8):718–22.
7. Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in Lupus. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus: report of a consensus meeting. Arthritis Rheum 2004;50(11):3427–31.
8. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2007;66(12):1560–7.
9. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
10. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний. Пособие для врачей под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Насоновой. М., 2009.
11. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003.
12. Насонова В.А., Васильев В.И., Сейсенбаев А.Ш. и др. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона. Пульс-терапия. Пособие для врачей. Киев, 2006.
13. Al-Maini M., Urowitz M. Systemic steroids. In: Tsokos G.C., Gordon C., Smolen J. (eds.). Systemic lupus erythematosus. A companion to Rheumatology. 1st ed. MOSBY, Elsevier, 2007:487–97.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. 14-е изд., перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000.
15. Барскова В.Г., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Комментарии к рекомендации Европейской антиревматической лиги по применению системной глюкокортикоидной терапии при ревматических болезнях. Совр ревматол 2008;(2):9–12.
16. Strand V., Gladman D., Isenberg D. et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999;26(2):490–7.
17. Smolen J.S., Strand V., Cardiel M. et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. J Rheumatol 1999;26(2):504–7.
18. Burlingame M.B., Delafuente J.C. Treatment of systemic lupus erythematosus. Drug Intell Clin Pharm 1998;22(4):283–9.
19. Al-Maini M.H., Mountz J.D., Al-Mohri H.A. et al. Serum levels of soluble Fas correlate with indices of organ damage in systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;9(2):132–9.
20. Решетняк Т.М. Лечение системной красной волчанки. В кн.: Клинические лекции по ревматологии. Под ред. В.В. Бадюкина. М.: Литтерра, 2012.
21. Schiffenbauer J., Simon L.S. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we have to do? Lupus 2004;13(5):398–405.
22. Oinuma K., Harada Y., Nawata Y. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Disease 2001;60(12):1145–8.
23. McEvoy G.K., Litvak K., Welsh O.H. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-Systems Pharmacists, 1996.
24. Badsha H., Kong K.O., Lian T.Y. et al. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. Lupus 2002;11(8):508–13.
25. Badsha H., Edwards C.J. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2003;32(6):370–7.
26. Howe H.S., Boey M.L., Feng P.H. Methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. Singapore Med J 1990;31(1):18–21.
27. Edwards J.C., Snaith M.L., Isenberg D.A. A double blind controlled trial of methylprednisolone in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment. Ann Rheum Dis 1987;46(10):773–6.
28. Fan P.T., Yu D.T., Clements P.J. et al. Effect of corticosteroids on the human immune response: comparison of one and three daily 1 gm intravenous pulses of methylprednisolone. J Lab Clin Med 1978;91(4):625–34.
29. Sakemi T., Yamaguchi M., Fujimi S. et al. Effect of methylprednisolone pulse therapy on renal function. Am J Nephrol 1991;11(1):48–53.
30. Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd, Vaughn E.M. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992;340(8822):741–5.
31. Corzillius M., Bae S.C., Lew R. et al. Criteria for steroid sparing agents in SLE [abstract]. Lupus 2001;10:S77.
32. Corzillius M., Bae S.C. Methodological issues of corticosteroid use in SLE clinical trials. Lupus 1999;8(8):692–7.
33. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med 1993;86(7):447–58.
34. Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G., Schur P.H. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1989;32(9):1107–18.
35. Bae S.C., Koh H.K., Chang D.K. et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10(6):405–9.
36. Bencivelli W., Vitali C., Isenberg D.A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Clin Exp Rheumatol 1992;10(5):549–54.
37. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. Arthritis Rheum 2004;50(11):3418–26.
38. Petri M., Buyon J., Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. Lupus 1999;8(8):685–91.
39. Petri M., Barr S.G., Buyon J. et al. RIFLE: Responder Index for Lupus Erythematosus [abstract]. Arthritis Rheum 2000;43 Suppl 9:S244.
40. van Vollenhoven R.F. Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects

is key to their use. Postgrad Med
1998;103(2):137–42.

41. Di Munno O., Imbimbo B., Mazzantini M.
et al. Deflazocort versus methylprednisolone in
polymyalgia rheumatic: clinical equivalence
and relative anti-inflammatory potency of

different treatment regimens. J Rheumatol
1995;22(8):1492–8.

42. Scudeletti M., Puppo F., Lanza L. et al.
Comparison of two glucocorticoid preparations
(deflazocort and prednisone) in the treatment
of immune-mediated disease. Eur J Clin

Pharmacol 1993;45 Suppl 1:S29–34.

43. Messina O.D., Barreira J.C., Zancheta J.R.
et al. Effect of low doses deflazacort vs
prednisone on bone mineral content in
premenopausal rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 1992;19(10):1520–6.