

О. В. Быченко, А. В. Литвиненко СИСТЕМНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

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

СИСТЕМНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ

О. В. Быченко, Г. 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, Європейський 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. 2017, № 4, С. 63–67.

SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

O. V. Bychenko, A. V. Lytvynenko

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 pathophysiologic 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. 2017; 4:63–67.

Быченко Олеся Валентиновна

ГУ «Национальный институт фтизиатрии

и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского

НАМН Украины»

Врач отделения интерстициальных заболеваний легких

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038

Тел/факс: 38 044 270-35-60, olesia_bychenko@ukr.net

Olesya V. Bychenko

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Department of Interstitial Lung Diseases

Resident physician, MD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel/fax: 38 044 270-35-60, olesia_bychenko@ukr.net

История и терминология

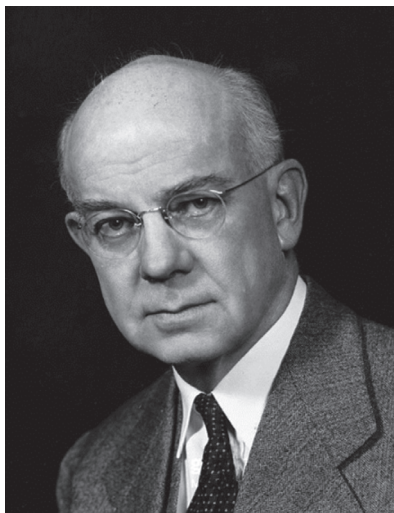
История применения глюкокортикостероидов (ГКС) насчитывает чуть более полувека, хотя «антиревматическая субстанция X» была известна еще с 20-х годов XX столетия [1].

В 1950 году американскому химику Эдуарду Кендаллу, швейцарскому химику Тадеушу Рехштейну и американскому врачу Филипу Хенчу была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за «...открытия в отношении гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

Эдвард Келвин Кендалл родился в Саут-Норуолке (США, штат Коннектикут). Окончил Колумбийский университет в Нью-Йорке. В 1921 году стал профессором Миннесотского университета в Миннеаполисе, а в 1952 году — Принстонского университета. Занимался изучением гормонов. В 1915 году выделил основной гормон щитовидной железы — тироксин. Выделил глутатион (компонент антиоксидантной защиты) и установил его химическое строение. С 1934 года исследовал гормоны

коры надпочечников, выделил из них пять индивидуальных кристаллических гормонов (в том числе кортизол), изучил их состав и физиологическое действие. В 1941–1948 годах разработал метод получения кортизола.

Тадеуш Рейхштейн родился во Влоцлавеке, в Польше. Ранние детские годы провёл в Киеве, где его отец, выпускник Петербургского политехникума Исидор Райхштейн, работал инженером по сахаропереработке. В 1906 году семья покинула Киев и поселилась в Цюрихе, Окончил Высшую техническую школу в Цюрихе и до 1925 года работал там же под руководством Германа Штаудингера, одного из создателей учения о полимерах. С 1925 по 1929 года работал в лабораториях промышленных компаний в Цюрихе, с 1929 по 1934-й — в Высшей технической школе. С 1934 года — в Базельском университете. В 1938 году Рейхштейн стал директором Фармацевтического института, с 1946 по 1960 год был директором Института органической химии, который сам организовал. С 1934 года изучал гормоны коры надпочечников. Впервые выделил и изучил строение тридцати соединений, выделяемых этими органами. Доказал, что гормоны коры надпочечников — стероиды. Многие

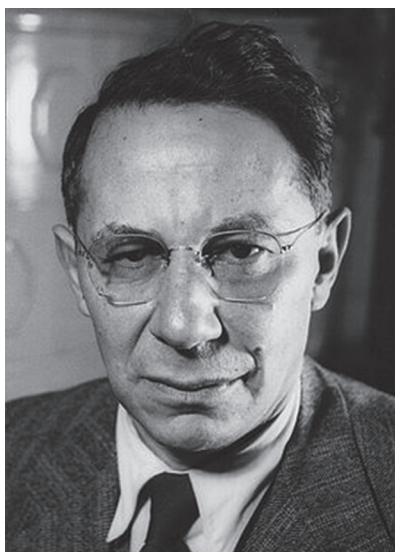


Едвард Келвин Кендалл
(*Edward Calvin Kendall*)
1886–1972

из них Рейхштейн синтезировал. Выделил кортизон и показал, как его можно использовать в терапии. Выделил альдостерон и расшифровал его структуру. Изучал ароматические углеводороды кофе и цикория. Синтезировал аскорбиновую кислоту одновременно с Хеуорсом и Хестом. Разработал технологию ее промышленного производства из многоатомного спирта сорбита.

Филип Шоуолтер Хенч родился 28 февраля 1896 года в Питсбурге (шт. Пенсильвания). В 1920 году получил степень доктора медицины в Питсбургском университете. С 1926 года — заведующий отделением ревматических болезней клиники Мейо. С 1928 года работал в университете Миннесоты (с 1947 года — профессор этого университета).

Будучи врачом-ревматологом, Хенч обратил внимание на то, что ревматоидный артрит легче протекает при беременности и желтухе. Поскольку при беременности увеличивается количество женских половых гормонов, а при желтухе — содержание желчных кислот,



Тадеуш Рейхштейн
(*Tadeusz Reichstein*)
1887–1996



Филип Шоуолтер Хенч
(*Philip Showalter Hench*)
1896–1965

Ф. Хенч и работавший вместе с ним Э. Кендалл предположили, что женские половые гормоны и желчные кислоты (они являются производными стерола) играют важную роль в клинике ревматических заболеваний и что сходное действие должны оказывать стероидные гормоны коры надпочечников. В 1936 году Э. Кендалл и Т. Рейхштейн выделили из коры надпочечников «вещество Е», названное впоследствии кортизоном, однако в количестве, достаточном для проведения клинических испытаний, его удалось получить лишь в 1948 году. Испытания кортизона, сразу же проведенные Хенчем на 14 больных ревматоидным артритом в тяжелой форме, дали очень хороший результат.

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 [2, 3, 4], применяются при обострениях хронического обструктивного заболевания легких и бронхиальной астмы [5, 6, 7].

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 [8].

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 [9, 10].

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 [11, 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. 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 воспалительной реакции рассматривают также монооксид азота (NO). ГКС уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтетазы. Для проявления полного геномного эффекта ГКС необходимо не менее 30 минут, причем эффект наблюдается при любой терапевтической дозе [13].

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

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. [11, 14].

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 принадлежит именно негеномным эффектам [10, 11, 15].

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 [15].

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 терапевтическому эффекту.

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 [9].

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. Препараты группы триамцинолона и дексаметазона желательно 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* [14, 16].

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 [9].

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 гипоталамус-надпочечники восстанавливается, а клинический эффект пульс-терапии сохраняется от 4 до 12 и более недель. В настоящее время обоснована целе-

сообразность применения меньших доз препарата — трехкратное введение по 500 мг метилпреднизолона («мини-пульс» терапия) [10, 14].

Разновидностью этого 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 [17, 18].

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. Для уменьшения риска кардиальных осложнений запрещено сочетать проведение пульс-терапии с введением петлевых диуретиков [10, 14].

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 36–72 часа, то в ряде случаев можно ограничиться двукратным введением препарата. Эффективность пульс-терапии при этом не снижается [9].

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 [16].

При необходимости проведения длительной поддерживающей 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 [9].

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 [19].

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 МЕ) 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 [10, 12].

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 [19].

При использовании ГКС во время беременности нужно учитывать безопасность их применения как у матери, так и у ребенка. Дексаметазон практически не

метаболізується в плаценті, в зв'язі з цим в організм плода можливо попадання достаточних доз препарату. Преднізолон і метилпреднізолон попадають в кровотоки плода в меншій концентрації (10 % від дози, прийнятої матері), тому ці препарати переважні для лікування захворювань матері. Продовжувати грудне вигодовування на фоні ГКС-терапії небажано. Однак в материнське молоко ГКС поступають в мінімальних дозах, в зв'язі з цим існує думка, що годування груддю на фоні застосування низьких доз ГКС (до 5 мг по преднізолону) можливо. Більш високі дози препаратів і їх тривалий прийом можуть викликати затримку росту і угнетення гіпоталамо-гіпофізарно-

надпочечникової системи. Вплив ГКС на організм дитини може бути зменшено шляхом уникнення годування в перші 4 години після прийому ГКС, так як в цей час спостерігається баланс між концентрацією ГКС в молоці і сироватці крові матері [10].

На сучасному етапі використання ГКС є важливим напрямком в лікуванні багатьох захворювань. Тщательний моніторинг стану пацієнтів в ході лікування, своєчасне виявлення факторів ризику, а також суворе виконання рекомендацій по раціональному застосуванню цих препаратів сприяють підвищенню безпеки ГКС-терапії, збільшенню тривалості та покращенню якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов ЛЕ. Глюкокортикоїди: 50 років застосування в ревматології. Тер. архів. 1999;5:5–9.
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63(suppl.5):v.1–v.58.
3. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Judson MA. Ed. — Humana Press, brand of Springer, 2014;222 p.
4. Гаврисюк ВК. Очерки клінічної пульмонології. Київ. 2016;336 с.
5. Cheng T, Gong Y, Guo Y, et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin. Respir. J. 2013;7:305–318.
6. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2014;189:1052–1064.
7. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2223–2231.
8. 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(8):718–722.
9. Дядик АІ, Багрий АЄ. Глюкокортикоїдна терапія в клінічній практиці. Новини медицини та фармації. 2010;312(6):16–19.
10. Яременко ОВ. Практична ревматологія: сучасні акценти. Київ: ООО «Доктор-Медіа». 2012;482 с.
11. Buttgerit F, Stahn C. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008;4(10):525–533.
12. Kanis JA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis : a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol. Assess. 2007;11(7):36–38.
13. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. N. Engl. J. Med. 2005;353:1711–1723.
14. Яременко ОВ. Глюкокортикоїди в ревматології: сучасна номенклатура дозових режимів та раціональне застосування. Укр. ревматол. журн. 2002;9(3):20–26.
15. 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(8):718–722.
16. Гаврисюк ВК. Принципи протиповітряної терапії хворих інтерстиціальними захворюваннями легких. Здоров'я України. 2011;(2):31–33.
17. Яременко ОВ. Внутрішньовенна та пероральна терапія мега-дозами метилпреднізолону при системних ревматичних захворюваннях. Укр. хіміотерапевт. журн. 2012;26(3):170–174.
18. 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.
19. Hoes JN, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2007;66(12):1560–1567.

REFERENCES

1. Nasonov LE. Glyukokortikoidy: 50 let primeneniya v revmatologii (Glucocorticoids: 50 years of use in rheumatology). Ter. arkhiv. 1999;5:5–9.
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63(suppl.5):v.1–v.58.
3. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Judson MA. Ed. — Humana Press, brand of Springer, 2014;222 p.
4. Gavrisyuk VK. Ocherki klinicheskoy pulmonologii (Essays on clinical pulmonology). Kyiv. 2016;336 p.
5. Cheng T, Gong Y, Guo Y, et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin. Respir. J. 2013;7:305–318.
6. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2014;189:1052–1064.
7. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2223–2231.
8. 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(8):718–722.
9. Dyadyk AI, Bagriy AE. Glyukokortikoidnaya terapiya v klinicheskoy praktike (Glucocorticoid therapy in clinical practice). Novosti meditsiny i farmatsii. 2010;312(6):16–19.
10. Yaremenko OB. Prakticheskaya revmatologiya: sovremennyye aktsenty (Practical rheumatology: modern accents). Kyiv: ООО «Doktor-Media». 2012;482 p.
11. Buttgerit F, Stahn C. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008;4(10):525–533.
12. Kanis JA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis : a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol. Assess. 2007;11(7):36–38.
13. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. N. Engl. J. Med. 2005;353:1711–1723.
14. Yaremenko OB. Glyukokortikoidy v revmatologii: sovremennaya nomenklatura dozovykh rezhimov i ratsionalnoye primeneniye (Glucocorticoids in rheumatology: modern nomenclature of dose regimens and rational use). Ukr. revmatol. zhurn. 2002;9(3):20–26.
15. 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(8):718–722.
16. Gavrisyuk VK. Printsipy protivovospalitel'noy terapii bolnykh interstitsialnymi zabolevaniyami legkikh (Principles of anti-inflammatory therapy in patients with interstitial lung diseases). Zdorovya Ukrainy. 2011;(2):31–33.
17. Yaremenko OB. Vnutrishnovenno ta peroralna terapiya mega-dozamy metilprednisolonu pry systemnykh revmatychnykh zakhvoryuvannyakh (Intravenous and oral therapy with mega-doses of methylprednisolone in systemic rheumatic diseases). Ukr. Khimioterapevt. Zhurn. 2012;26(3):170–174.
18. 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.
19. Hoes JN, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2007;66(12):1560–1567.