



Романова И.С.¹✉, Матюшко Т.С.², Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Кардаш О.Ф.¹, Еленская С.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

³ Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла Министерства внутренних дел Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика глюкокортикоидов (пульс-терапия у пациентов с рассеянным склерозом)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – идея статьи, план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Матюшко Т.С. – редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Кожанова И.Н. – план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Чак Т.А. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Кардаш О.Ф. – план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Еленская С.В. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных.

Подана: 16.09.2023

Принята: 06.11.2023

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье представлена клинико-фармакологическая характеристика глюкокортикоидов – одной из востребованных групп лекарственных препаратов в клинической практике лечения как хронических аутоиммунных заболеваний, так и неотложных состояний. Уделено внимание тактике применения глюкокортикоидов у пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: клиническая фармакология, глюкокортикоиды, пульс-терапия



Romanova I.¹, Matsiushka T.², Kozhanova I.¹, Chuck T.¹, Kardash O.¹, Elenskaya S.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

³ Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characteristics of Glucocorticoids (Pulse Therapy in Patients with Multiple Sclerosis)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – idea of the article, writing plan, editing the article, analysis and systematization of literature data; Matsiushka T. – editing the article, analysis and systematization of literature data; Kozhanova I. – plan for writing, editing the article, analysis and systematization of literature data; Chuck Y. – collection, analysis, synthesis and systematization of data; Kardash O. – plan for writing, editing the article, analysis and systematization of literature data; Elenskaya S. – collection, analysis, synthesis and systematization of data.

Submitted: 16.09.2023

Accepted: 06.11.2023

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

The clinical and pharmacological characteristics of glucocorticoids, one of the most popular groups of drugs in clinical practice for the treatment of both chronic autoimmune diseases and emergency conditions, are presented. Attention is paid to the tactics of using glucocorticoids in patients with multiple sclerosis.

Keywords: clinical pharmacology, glucocorticoids, pulse therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) по происхождению классифицируются на природные (кортизол, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат) и синтетические, которые в свою очередь разделяются на нефторсодержащие (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) и фторсодержащие (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон и др.) [1]. 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 минимальное. 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 нежелательных явлений. Наличие в молекуле фтора уменьшает минералокортикоидные свойства, но ассоциируется с риском развития миопатии. На этом основывается рекомендация избегать применения дексаметазона, триамцинолона и бетаметазона у пациентов с дерматомиозитом или с известной миопатией.

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 гипофиз, что ограничивает применение указанных ГК для длительного лечения [2].

■ ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень.

ГК – липофильные вещества, которые распределяются по всему организму. Примерный объем распределения преднизолона составляет 0,35–0,7 л/кг. Это связано с очень высокой способностью ГК связываться с белками сыворотки: транскортином и альбумином. Причем если природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические глюкокортикоиды – на 40–60%. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

При использовании высоких доз ГК их белковосвязывающая способность снижается до 60–70% за счет насыщения транскортинсвязывающих участков, и большее количество свободного препарата диффундирует в периферические ткани. Это приводит к более высокому объему распределения ГК и увеличивает риск развития нежелательных явлений. Сходные процессы могут наблюдаться у пациентов с гипоальбуминемией, при которой рекомендуется использовать меньшие дозы препарата.

Инъекционные формы глюкокортикоидов выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенными являются сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1–2 часа. Среди водорастворимых существуют и такие эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолона сулептанат. После внутривенного введения он быстро гидролизуетсся с высвобождением активного метилпреднизолона.

В то же время ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, нерастворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т. д. При внутримышечном введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24–48 ч., максимум через 4–8 дней и продолжительностью действия до 4 нед. Нельзя вводить их внутривенно.

ГК метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты – гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные ГК (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2–3 раза больший период полувыведения. ГК выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации в форме неактивных метаболитов. При однократном прохождении через почки большая часть ГК (85%) реабсорбируется в канальцах и лишь около 15% выводится из организма. При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Выделяют два пути действия ГК: геномный и негеномный [3]. Геномные эффекты ГК реализуются в дозах $\geq 2,5$ мг в преднизолоновом эквиваленте посредством связывания с внутриклеточными цитозольными α -рецепторами (GR α). Терапевтическое действие развивается не ранее чем через 30 мин. после образования гормонорецепторного комплекса. Связываясь



с $GR\alpha$, ГК воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, идущие от мембраны к ядру и опосредующие экспрессию генов синтеза провоспалительных факторов, а также регулируют жизненно важные метаболические процессы в клетке. ГК стимулируют выработку липокортина, который блокирует фосфолипазу A2. В результате блокируется распад фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты и, следовательно, нарушается синтез провоспалительных лейкотриенов и простагландинов. Блокада ядерного транскрипционного фактора каппа-B ($NF-\kappa B$) приводит к угнетению синтеза интерлейкинов (ИЛ)-1 и -6, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), металлопротеиназ. $NF-\kappa B$ также влияет на активность индуцибельной NO-синтазы, с которой связано развитие цитотоксического окислительного стресса и системной воспалительной реакции. Посредством сложной модуляции цитокинов, интерлейкинов и молекул адгезии, а также вмешательства в процессы пролиферации и синтеза белка ГК блокируют чрезмерную активацию практически всех клеточных звеньев иммунновоспалительного ответа, включая макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки, базофилы, фибробласты и лимфоциты. Таким образом, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ГК реализуются сразу несколькими параллельными путями [4].

Негеномные эффекты развиваются в течение первых секунд и минут после введения ГК в высоких дозах. Их объясняют непосредственным взаимодействием молекул ГК с биомембранами, а также стероидоселективными мембранными рецепторами. Выделяют четыре основные группы негеномных эффектов:

- стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия;
- угнетение активности фагоцитирующих мононуклеаров;
- подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления;
- снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

Противовоспалительный эффект ГК реализуется рядом механизмов:

- антиэкссудативный (стабилизирующее действие на биологические мембраны, уменьшение капиллярной проницаемости);
- антипролиферативный (угнетение пролиферации фибробластов и их активности в отношении синтеза коллагена);
- стабилизация лизосомальных мембран (ограничение выхода протеолитических ферментов и предупреждение деструктивных процессов).

ГК ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8); металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин); подавляют экспрессию молекул, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов. Снижают экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток и таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что позволяет объяснить снижение резистентности пациентов к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне ГК-терапии.

Иммунодепрессивное действие ГК осуществляется через угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (В-лимфоциты более устойчивы к действию ГК), снижают их цитотоксическую активность. Данное действие не обусловлено проявлением неспецифического цитостатического эффекта.

Пермиссивное действие – под влиянием ГК увеличивается количество рецепторов к физиологически активным веществам – катехоламинам. ГК повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам и усиливают прессорное действие ангиотензина II. Считается, что благодаря этому ГК оказывают тонизирующее действие на сердечно-сосудистую систему. В результате происходит нормализация сосудистого тонуса, повышается сократимость миокарда и уменьшается проницаемость капилляров. Напротив, недостаточность выработки естественных ГК характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол

и слабой реакцией на адреналин. ГК усиливают и бронходилатирующее действие катехоламинов, восстанавливая чувствительность к ним β -адренорецепторов и стимулируя биосинтез этих рецепторов в бронхиальном дереве.

Катаболический и антианаболический эффекты (способствуют расщеплению сложных молекул белка и препятствие биосинтезу белковых молекул) оказывают ГК на белковый обмен. В результате в организме повышается распад белка и увеличивается выведение азотистых продуктов. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях. В крови снижается содержание альбумина.

Влияние ГК на липидный и углеводный обмен реализуется стимуляцией катаболизма триглицеридов и подавлением синтеза жира из углеводов. В то же время уменьшение жировой ткани конечностей часто сочетается с увеличением отложения жира на брюшной стенке, между лопатками, лице, шее. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает вследствие усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот (глюконеогенез) и подавления ее утилизации тканями; в печени увеличивается также содержание гликогена. ГК снижают чувствительность тканей к инсулину и уменьшают синтез нуклеиновых кислот.

ГК задерживают в организме натрий и воду на фоне потери калия, в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой, что может вызвать гипокальциемию и гиперкальциурию. ГК повышают сенсорную чувствительность и возбудимость нервной системы, участвуют в осуществлении стрессорных реакций, влияют на психику человека [5].

По длительности действия ГК для системного применения подразделяются на препараты короткого действия (8–12 ч.) – гидрокортизон, кортизон; препараты средней продолжительности действия (12–36 ч.) – преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон; препараты длительного действия (36–72 ч.) – бетаметазон, дексаметазон. Эквивалентные дозы ГК для перорального применения: 5 мг преднизолона соответствуют 4 мг метилпреднизолона, 0,75 мг дексаметазона или бетаметазона. Минералокортикоидная активность (способность задерживать натрий, вызывать отеки, повышение артериального давления) практически отсутствует у метилпреднизолона, дексаметазона и бетаметазона, незначительно выражена у преднизолона, а самая высокая – у кортизона и гидрокортизона. В связи с этим кортизон и гидрокортизон в настоящее время применяются в качестве заместительной терапии для лечения заболеваний с гипопункцией надпочечников, а не с противовоспалительной целью.

Номенклатура доз ГК (суточная доза в преднизолоновом эквиваленте, per os): низкая доза – меньше 7,5 мг, средняя доза – от 7,5 мг до 30 мг, высокая доза – от 30 мг до 100 мг, очень высокая доза – более 100 мг, пульс-терапия – больше 250 мг.

Пульс-терапия – интермиттирующее введение препаратов в супрафармакологических дозах для усиления терапевтического эффекта и снижения риска нежелательных явлений. Для пульс-терапии ГК применяются как самостоятельно, так и в сочетании с цитостатиками. Дозы ГК при этом превышают 250 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте в течение 1–5 дней [6]. В реализации выраженного терапевтического действия высоких доз ГК важную роль играют быстрые негеномные эффекты – стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия. Чаще всего для проведения пульс-терапии ГК в клинической практике используется метилпреднизолон, который характеризуется продолжительным действием (24–72 ч. после инфузии) и линейным характером связывания с белками плазмы крови (концентрация метилпреднизолона в плазме крови соответствует дозе вводимого препарата). Противовоспалительный эффект метилпреднизолона превосходит по выраженности таковой у кортизона, гидрокортизона, преднизолона и преднизона, а минералокортикоидный – практически не проявляется. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации врач может использовать один из вариантов пульс-терапии ГК [6]: классический – метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд; средней интенсивности



(«миди»-пульс-терапия) – метилпреднизолон в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд; низкой интенсивности («мини»-пульс-терапия) – метилпреднизолон в дозе 250 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд.

Показаниями к пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего системные коллагенозы. В неврологии одним из показаний к пульс-терапии ГК может являться рассеянный склероз (РС), в гематологии – тромбоцитопеническая пурпура, в трансплантологии – реакция отторжения трансплантата и др.

При лечении пациентов с РС, безусловно, как можно раннее назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволит отдалить наступление инвалидности. Но даже применение болезнь-модифицирующей терапии не гарантирует отсутствие обострений заболевания. Рецидивы продолжают возникать, приводя пациентов к временной или стойкой утрате трудоспособности [7]. Для лечения рецидива РС применяются ГК. Назначение ГК у пациентов с РС направлено на ограничение воспалительного процесса и уменьшение степени разрушения миелина, что в свою очередь позволяет предупредить развитие стойких неврологических последствий.

Применение ГК в высоких дозах (пульс-терапия) уменьшает количество накапливающих контраст очагов. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, включают уменьшение эндотелиальной и капиллярной проницаемости, т. е. уменьшение локального отека и стабилизацию гематоэнцефалического барьера; иммуносупрессивное действие; регуляцию уровня экспрессии матричной металлопротеиназы в клетках эндотелия сосудов (стабилизация эндотелия); снижение уровня экспрессии антигенпрезентирующих молекул главного комплекса гистосовместимости второго класса; снижение экспрессии молекул клеточной адгезии (Е-селектин, VCAM-1), а также уменьшение миграционной способности (уменьшение миграции клеток из крови в ткань мозга отмечается уже в течение первых 8 ч. после введения) и др. [8].

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ГК У ПАЦИЕНТА С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Пациентка В., 1985 г.р., с 2013 г. находится на диспансерном наблюдении у невролога по поводу демиелинизирующего заболевания ЦНС. В 2015 г. и 2017 г. проходила лечение в неврологическом отделении с диагнозом: рассеянный склероз, цереброспинальная форма, прогрессивно-ремиттирующее течение, 2-й степени тяжести, обострение с умеренным стволово-мозжечковым синдромом. Со слов, с 2017 г. получает ПИТРС (уточнить не может). С июня 2023 г. стала отмечать ухудшение (шаткость при ходьбе, слабость и скованность в ногах, общую слабость, периодически недержание мочи, стала часто падать). Госпитализирована в стационар в одну из клиник г. Минска. Локальный статус: ориентирована верно, астенизирована, критика снижена. Черепные нервы: зрачки равновеликие, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, оскал симметричен, язык по средней линии, речь и глотание не нарушены. Мышечный тонус в нижних конечностях повышен по пирамидному типу, больше слева. Сила в верхних конечностях – 5б, сила в левой ноге – 4б, в правой ноге – 4,5б. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук высокие s>d, с ног s>d, высокие, зоны расширены. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон, положительный верхний Россолимо слева, нижний Россолимо с двух сторон. Клонусы стоп, больше слева. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга пошатывается, пальценосовая проба неуверенно справа, с мимопопаданием слева, коленно-пяточная проба с интенцией, хуже слева. Положительная проба на адиadoхокинез в левой руке. Менингеальных знаков нет. Передвигается самостоятельно, походка спастико-атакическая. Для купирования обострения пациентке был назначен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг внутривенно капельно на протяжении 5 дней. Нежелательных эффектов не отмечала. После проведенной пульс-терапии пациентка отмечала улучшение: уменьшение выраженности скованности в ногах, улучшение походки,

лучше удерживает мочу. Восстановилась сила в нижних конечностях, уменьшилась выраженность пирамидного тонуса в ногах, уверенней выполняла координаторные пробы, улучшилась походка. Балл по Расширенной шкале нарушений жизнедеятельности Куртцке (EDSS) = 2,0 б. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства с рекомендациями продолжать терапию ПИТРС.

В данном клиническом случае в лечении обострения использовался метилпреднизолон. Обращаем внимание на длительность введения ГК при проведении пульс-терапии: ГК (метилпреднизолон) в разведении 0,9%-го натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы вводят в течение 35–45 мин.: более медленное введение существенно снижает клиническую эффективность в основном за счет снижения иммуносупрессивного эффекта; быстрое введение, за 10–15 минут, может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до развития острой сердечной недостаточности. Препарат должен вводиться в первой половине дня 1 раз в день. Более длительные курсы терапии ГК не являются более эффективными по сравнению с курсом продолжительностью до 5 дней с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС. Наиболее рационально использование не более 2–3 курсов в год [9, 10]. Если необходимость использования высоких доз ГК является доказанной, то дискуссии об их оптимальном способе введения продолжаются. Так, например, в многоцентровом проспективном исследовании (96 пациентов с вторично-прогрессирующим РС с оценкой EDSS 3 или более) пациенты получали внутривенно метилпреднизолон (1 доза 1 г внутривенно) один раз в месяц в течение 24 месяцев. Было продемонстрировано, что ежемесячный прием высоких доз внутривенно метилпреднизолон привел к значительному снижению количества приступов обострения РС. Показатели EDSS оставались стабильными в конце второго года [11].

В настоящее время существует несколько вариантов применения ГК в случае обострения РС: внутривенно метилпреднизолон по 1000 мг/сут (3–5 сут.); внутривенно дексаметазон по 8 мг/сут (7 сут.); преднизолон (табл.) по 1250 мг/сут (5 сут.); метилпреднизолон (табл.) 1000–1400 мг/сут (5 сут. со снижением дозы до 48 мг/сут, 24 мг/сут – 7 сут., 12 мг/сут – 7 сут.); дексаметазон (табл.) 4 мг/сут (5 сут.) [12]. В Клиническом протоколе (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь) «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» от 18.01.2018 № 8 при оказании медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом (G35) (дебют, обострение, прогрессирующее течение) способ введения глюкокортикоидов не уточнен (выбор препарата, доза, длительность и путь введения).

При любом варианте применения пульс-терапии ГК необходимо оценивать переносимость лекарственной терапии и проводить ее в условиях стационара. Наиболее частыми побочными эффектами пульс-терапии ГК могут быть бессонница и легкая эйфория, тревога, металлический привкус во рту во время инфузии, увеличение аппетита, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, миалгии. Реже возникают более серьезные осложнения – развитие психоза, сердечных аритмий, гипергликемии [13].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nasonova V.A., Vasil'ev V.I., Sejsenbaev A.Sh. et al. *Treatment of rheumatic diseases with shock doses of methylprednisolone. Pulse therapy. Manual for doctors.* Kyiv, 2006.
2. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Dydykina I.S., Nasonov E.L. Glucocorticoids in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clinician.* 2013;3–4:14–26.
3. 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):718–22.
4. Kovalenko V.N. et al. *Principles of the use of glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases, taking into account their effectiveness and safety.* Available at: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2018/Cardio_1_2018/Cardio_1_2018_str_24_26\(1\).pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2018/Cardio_1_2018/Cardio_1_2018_str_24_26(1).pdf).



5. Soroka N.F. *Glucocorticosteroid hormones in the clinic of internal diseases*. Mn., 2000; 128 p.
6. Nasonova V.A., Nasonov E.L., Alekperov R.T. et al. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases*. M.: Litterra, 2003.
7. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 2010;133:1914–1929.
8. Dibrivnaya K.A., Mel'nikov M.V., Bojko O.V. Side effects of glucocorticosteroid therapy in multiple sclerosis: description of a clinical case with global amnesia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2014;114(2-2):83–86.
9. Burton JM BJ. *Cochrane Database of Systematic Reviews Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis (Review)*. 2012. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3.
10. Le Page E., Veillard D., Laplaud D.A., et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9997):974–981. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61137-0.
11. Özakbaş S, Piri Çınar B, Öz D, Kösehasanoğulları G, Kurşun BB, Kahraman T. Monthly Pulse Methylprednisolone Therapy is Effective in Preventing Permanent Disease Progression in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry*. 2019;56:115–118. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19339>.
12. Dzyak L.A., Curkalenko E.S. Tactics of management of exacerbations of multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskyi*. 2018;6(1):88–98.
13. Thrower B.W. Relapse management in multiple sclerosis. *Neurologist*, 2009;15(1):1–5.