



Глюкокортикоиды

Клиническая
фармакология

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- История открытия глюкокортикоидов
- Биосинтез глюкокортикоидов
- Фармакологические эффекты
- Фармакокинетика глюкокортикоидов
- Побочные эффекты. Пути профилактики ПД
- Глюкокортикоиды в пульмонологии, дерматологии, ревматологии
- Понятие о пульс-терапии

□ « ...гормональная терапия
заменяет одно патологическое
состояние другим, нередко
даже более тяжелым»

Дж. Глин

□ «Гораздо легче начать
стероидную терапию, чем
прекратить ее»

Е.М. Тареев

Биосинтез ГК

Пучковая зона коры надпочечников человека секретирует кортизол и кортикостерон, которые синтезируются из холестерина

У здоровых людей при отсутствии стресса ежедневно секретруется 10-20 мг кортизола

$T_{1/2}$ кортизола составляет 60-90 мин

- 1934 г. Хенч – субстанция Е (кортизон)
- 1936 г. субстанция F (кортизол)
- 1948 г. Хенч, Кенделл – Нобелевская премия
- 1950 г. – гидрокортизон
- 1954 г. – преднизон и преднизолон
- 1955 г. – флуорогидрокортизон
- 1956 г. – триамцинолон
- 1958 г.- дексаметазон

HORROR CORTISONI – кортизоновый ужас

Биоритмы ГК

Циркадный ритм содержания кортикостерона в плазме крови крыс, нмоль\л

| Время суток | Самки | Самцы |
|-------------|-------|-------|
| 5.00 | 495 | 132 |
| 8.00 | 518 | 170 |
| 11.00 | 558 | 311 |
| 14.00 | 567 | 357 |
| 17.00 | 1082 | 535 |
| 20.00 | 1514 | 772 |
| 23.00 | 1074 | 489 |
| 2.00 | 996 | 484 |

Биоритмы ГК

Секреция кортикостерона у крыс в разное время года

| Время года | Кортикостерон, нмоль\л |
|------------|------------------------|
| Осень | 13075 |
| Зима | 15206 |
| Весна | 19008 |
| Лето | 20736 |

Биоритмы ГК

- Прием ГК должен проводиться в ранние утренние часы: 5.00-6.00
- Для пациентов, длительно принимающих ГК, возможно применение $2/3$ дозы в 5.00-6.00 и $1/3$ дозы позже, но до 12.00



Механизм действия ГК

▣ Противовоспалительный эффект:

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

Механизм действия ГК

- Ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8)
- Ингибируют металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин)
- Подавляют экспрессию молекул, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов

Механизм действия ГК

- Снижают экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне ГК-терапии

Механизм действия ГК

- Иммунодепрессивный:
- избирательное торможение функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток
- не обусловлен проявлением неспецифического цитостатического действия

Механизм действия ГК

- Пермиссивный (под влиянием ГК увеличивается количество рецеп-торов к физиологически активным веществам - катехоламинам)
- Ингибируют циклооксигеназу, активатор плазминогена

Побочные эффекты ГК

- **Катаболический:**
- остеопороз (уменьшают влияние витамина D на всасывание кальция) необратимый ПЭ
- снижение мышечной массы
- слабость
- у детей – подавление роста необратимый ПЭ
- угнетение метаболизма суставного хряща
- гиповитаминоз (D, A, E, B_с)
- катаракта необратимый ПЭ

Побочные эффекты ГК

- ▣ **Метаболический:**
- ▣ активация липолиза (накопление жира)
- ▣ активация глюконеогенеза (диабетогенное действие)
- ▣ усиливают всасывание жиров

Побочные эффекты ГК

- ▣ **Влияние на ЦНС:**
- ▣ замедляется α-ритм на ЭЭГ
- ▣ повышение внутричерепного давления
- ▣ нарушения поведения (эйфория, депрессия, психоз)

Побочные эффекты ГК

- ▣ **Влияние на ЖКТ:**
- ▣ язва желудка
- ▣ диспепсия (тошнота, рвота)

Побочные эффекты ГК

- **Другие:**
- повышение АД
- задержка натрия и жидкости
- нарушения менструального цикла
- лихорадка
- расстройства сна
- гипокалиемия
- акне
- замедление регенерации ран

Побочные эффекты ГК

□ Другие:

- в физиологических дозах (5-7,5 мг) стимулируют, а в больших угнетают метаболизм суставного хряща
- недостаточность коры надпочечников
- запаздывание полового развития у детей
- гипертрихоз

Синтетические ГК

- Преднизолон (5 мг/таб)
- Преднизон (5 мг/таб)
- Метилпреднизолон (4 мг/таб)
- Триамцинолон (4 мг/таб)
- Дексаметазон (0,75 мг/таб)

При необходимости замены одного препарата другим действует правило «таблетка на таблетку»

ГК в пульмонологии

**Ингаляционное применение
ГК занимает сегодня
ведущее место в лечении и
профилактике приступов
бронхиальной астмы,
тяжелого течения
хронического
обструктивного бронхита**

ГК в пульмонологии (базовая терапия БА)

- Беклометазон 250 мкг
- Будезонид 200 мкг
- Мометазон фуроат 200, 400 мкг
- Флутиказон 25, 50, 100, 125, 250 мкг

Практически не вызывают системных побочных эффектов, местные ПЭ – охриплость голоса, кандидоз полости рта, при длительном применении высоких доз – остеопороз, задержка роста у детей, угнетение коры надпочечников

ГК в пульмонологии

- Противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие
- Повышают плотность β -адренорецепторов, устраняют их десенситизацию
- Уменьшают отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, улучшают мукоцилиарный транспорт

ГК в пульмонологии

- назначают в первую половину дня на фоне оптимального благоприятного внешнего дыхания
- перед их введением необходимо назначение бронходилататоров

ГК в пульмонологии

Ингаляционные ГК:

- имеют низкую биодоступность – 10-15 % (меньшее количество и выраженность побочных эффектов)
- быстро разрушаются в печени
- не приводят к угнетению функции коры надпочечников
- 10-20 % поступает в легкие
- 70 % выделяются с желчью и 20 % с мочой в виде метаболитов

Побочные эффекты ГК при ингаляционном применении

- микоз (кандидоз или асперигеллез) полости рта, глотки, гортани
- сухость во рту, кашель (прямое раздражающее действие)
- истончение и эрозия эпителия бронхов
- головокружение
- увеличение аппетита
- аллергия кожи век и носа, акне

ГК в дерматологии

- Группа I - с низкой активностью – гидрокортизон, преднизолон
- Группа II - умеренно активные – гидрокортизон бутират, триамцинолон
- Группа III - активные – бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, мометазон, метилпреднизолона ацепонад, флутиказон
- Группа IV - высокоактивные - клобетазол
Уже через 3 дня после начала лечения могут вызывать атрофию кожи, при применении в дозе 2 г/сут через 2 нед наблюдается угнетение функции надпочечников, присоединение инфекции, угревая болезнь

ГК в дерматологии

- ГК в виде мази менее активны, чем крем или лосьон
- всасывание на различных участках отличается (предплечье – 1,0; подошва – 0,14; ладони – 0,83; лоб – 6,0; мошонка – 42; вульва – 9,0)
- при тяжелых эксфолиативных заболеваниях (псориаз) всасываемость значительно снижается

Фармакокинетика ГК

**Биодоступность при накожном
применении увеличена:**

- у детей**
- при нанесении на пораненную кожу**
- после мытья**

Фармакокинетика ГК

- хорошо всасываются из ЖКТ
- проходят через слизистые оболочки и гистогематические барьеры (кроме фторированных ГК)
- биотрансформацию проходят в печени

Фармакокинетика ГК

синтетические ГК обладают более высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, они медленнее инактивируются

Фармакокинетика ГК

Биодоступность

- при пероральном приеме колеблется от 50 до 100%
- прием пищи не влияет на биодоступность ГК
- антацидные препараты существенно снижают биодоступность ГК

Фармакокинетика ГК

ГК проникают через плаценту:

- ❖ гидрокортизон – 67 %
- ❖ преднизолон – 51 %
- ❖ дексаметазон – 2-3 %

Фармакокинетика ГК

Естественные ГК

**Связь с белками
крови** **90-97%**

Свободная фракция **до 10%**

Синтетические ГК

до 60%

40% и выше

**более высокая
биологическая
активность**

**большая
опасность
побочных
эффектов**

Фармакокинетика ГК

- у здоровых людей связывающая способность белка транскортина подвержена суточным колебаниям
- у лиц длительно принимающих ГК связывание с транскортином значительно ниже
- у лиц длительно принимающих ГК суточные колебания отсутствуют

Общая характеристика ГК

| Препарат | Глюкокортикоидная активность | Минералокортик. активность | Эквивалент. доза , мг | T1/2 в крови, мин |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| С короткой активностью | | | | |
| Гидрокортизон | 1 | 1 | 20 | 90 |
| Кортизон | 0,8 | 1 | 25 | 30 |
| Со средней продолжительностью | | | | |
| Преднизолон | 4 | 0,8 | 5 | 200 |
| Преднизон | 4 | 0,8 | 5 | 60 |
| Метилпреднизолон | 5 | 0,5 | 4 | 200 |
| С длительной активностью | | | | |
| Триамцинолон | 5 | 0 | 4 | > 200 |
| Бетаметазон | 30 | 0 | 0,75 | > 200 |
| Дексаметазон | 30 | 0 | 0,75 | > 200 |

Сравнительная фармакологическая активность

| Препарат | Противоаллергич. активность | Противовоспалит. активность | Угнетение функций надпочечн. | Задержка ионов натрия и воды |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Гидрокортизон | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Преднизолон | 4 | 3 | 4 | 0,75 |
| Метилпреднизолон | 4,8 | 6,2 | 4 | 0,5 |
| Дексаметазон | ? | 26 | 17 | 0 |
| Триамцинолон | ? | 5 | 4 | 0 |

Основные варианты ГК-терапии при ревматических заболеваниях

- **Локальная (внутрисуставная)**
- **Системная**
 - **низкие дозы**
 - **высокие дозы**
 - **альтернирующая**
 - **пульс-терапия**
 - **«мини-пульс» терапия**
 - **сочетанная (с цитостатиками)**

Основные показания к локальному применению ГК при ревматических заболеваниях

- **Моно-, олигоартрит с умеренной или высокой местной активностью**
- **Преимущественное поражение 1-2 суставов при полиартрите**
- **При РА в начале базисной терапии при высокой местной активности 1-2 суставов**
- **Предотвращение деформаций в качестве компонента программы реабилитации**

Пульс-терапия ГК при ревматических заболеваниях

Пульс-терапия - быстрое (в течение 30-60 мин) внутривенное введение 500-1000 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки в течение 3 дней

- при в\в введении пик концентрации через 1 час, через 6 час снижение, через 4 суток в плазме лишь следы
- активно накапливается в различных тканях (в большей степени в зоне воспаления)
- имеет минимальную минералокортикоидную активность

Пульс-терапия ГК при ревматических заболеваниях

Критерии отбора больных РА для пульс-терапии

- высокая степень активности процесса
- низкая эффективность применения средних и высоких доз пероральных ГК
- системность поражения

Схемы пульс-терапии ГК

- ❖ Классическая: ежедневно в течение 3 дней 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно в течение 30-60 мин.
- ❖ 1-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона, 2-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфана (циклофосфан разводят в одном флаконе с метилпреднизолоном в изотоническом растворе NaCl или глюкозы), 3-и сутки в/в 1 г метилпреднизолона
- ❖ 1 г метилпреднизолона в/в однократно

Побочные эффекты пульс-терапии

Частые

Умеренная тахикардия
Гиперемия лица
Изменение вкусовых ощущений
Транзиторная артериальная гипертензия
Транзиторная гипергликемия
Артралгии
Миалгии

Редкие

Некупирующаяся икота
Анафилактические реакции, коллапс
Неврологические расстройства (головные боли, судороги)
Боли в области сердца
Аритмии на фоне электролитных нарушений

При пульс-терапии метилпреднизолоном категорически запрещено применение фуросемида

АЛЬТЕРНИРУЮЩИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГК

- ❖ Доза, назначаемая больному на двое суток, принимается в один прием через день
- ❖ Суточную дозу назначают 3 дня подряд, 4-й день - перерыв

Альтернирующая схема

(схема для больных, получающих поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 50 мг/сут)

- ❖ 1-й день – 50 мг
- ❖ 2-й день – 40 мг
- ❖ 3-й день – 60 мг
- ❖ 4-й день – 30 мг
- ❖ 5-й день – 70 мг
- ❖ 6-й день – 10 мг
- ❖ 7-й день – 75 мг
- ❖ 8-й день – 5 мг

Переход на альтернирующую схему возможен только после установления контроля над процессом заболевания

Взаимодействие ГК с препаратами других групп

- ❖ ГК ускоряют элиминацию многих ЛС, подвергающихся элиминации в печени
- ❖ уменьшают $T_{1/2}$ барбитуратов, сердечных гликозидов, пенициллинов, левомице-тина
- ❖ фенобарбитал, дифенин, рифампицин ускоряют элиминацию ГК
- ❖ «ГК+сердечные гликозиды» необходимо дополнительное введение калия

Взаимодействие ГК с препаратами других групп

- ❖ ГК повышают реакцию на катехоламины (опасность развития гипертонического криза)
- ❖ «ГК+НПВП», «ГК+медленнодействующие противоревматические» усиление противовоспалительного эффекта
- ❖ «ГК+НПВП» усиление гастротоксичности
- ❖ ГК ослабляют эффекты антикоагулянтов, пероральных гипогликемических, антигипертензивных препаратов
- ❖ «ГК+непрямые антикоагулянты» развитие язв желудка и язвенные кровотечения

Взаимодействие с препаратами других групп

- ❖ несовместимы с димедролом – повышается внутриглазное давление
- ❖ несовместимы с миорелаксантами периферического типа

Отмена ГК

должна производиться
постепенно —
уменьшение дозы не
более чем 1/4 табл.
преднизолона (1,25 мг)
в 1-2 недели

Влияние глюкокортикостероидов на лабораторные показатели

Общий анализ крови

- ❖ тромбоцитоз
- ❖ эритроцитоз
- ❖ ретикулоцитоз
- ❖ лейкоцитоз
- ❖ лимфоцитопения
- ❖ моноцитопения
- ❖ эозинофилия (редко эозинопения)

Факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности

- ❖ Применение в дозе выше 2,5-5 мг/сут
- ❖ Длительность лечения более 10-14 дней
- ❖ Прием ГК в вечернее время суток (прием 5 мг вечером опаснее, чем 20 мг утром)
- ❖ Применение фторированных ГК

Специальные меры предосторожности

- ❖ Больные требуют тщательного наблюдения (гипергликемия, глюкозурия, задержка натрия и жидкости, отеки, артериальная гипертензия, гипокалиемия, пептические язвы, остеопороз, скрытые инфекции)
- ❖ Использование низких доз, использование альтернирующей схемы

Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности

- ❖ Прием препаратов в ранние утренние часы
- ❖ Использование альтернирующей терапии
- ❖ Постепенное снижение дозы при отмене препарата

Памятка больному при приеме ГК

- ❖ Не прерывайте прием ГК без разрешения врача. Всегда имейте при себе запас препаратов.
- ❖ В случае заболевания, сопровождающегося лихорадкой, тошнотой, рвотой и др. лечение ГК не должно прерываться.
- ❖ Обязательно сообщите о приеме Вами ГК любому специалисту – дантисту, медицинской сестре или другому лицу, оказывающему Вам медицинскую помощь.
- ❖ Отмена ГК должна проводиться постепенно.

- Клиническая фармакология : учеб. для студ. вузов : в 2 т. / С.В. Налетов, И. А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др. ; под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А. П. Викторова. — Харьков : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2011. — Т.1. — С. 390–441; Т.2. — С. 163–440.
- Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І. С. Чекмана. — К. : Медицина, 2008. — С. 395–432, 443–461, 568–572, 708–721.
- Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. – Х.: Мегаполис, 2010 – 784 с.
- Клиническая фармакология : учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
- Клиническая фармакология / Э. Бегг; Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 104 с.
- Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 520 с.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леновой. М.: Бионика, 202.– 254 с.
- Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
- Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний: Пособие для врачей / Под ред. Академика РАМН, проф. В.А. Насоновой. 2011. - 68 с.