


Клиническая фармакология глюкокортикостероидов.

ГКС-

- * - стероидные вещества,
которые вырабатываются
в коре надпочечников.




К настоящему времени накоплен огромный опыт применения глюкокортикостероидов (ГКС).

Поразительный клинический эффект, мощное противовоспалительное действие, выраженная иммуномодулирующая активность ГКС позволяет использовать их при многих заболеваниях.

Воздействие глюкокортикостероидов на органы и системы является необходимым для нормального функционирования всего организма в целом.

Основным эндогенным ГКС является кортизол, который синтезируется и секретируется корой надпочечников в ответ на стимулирующее действие адренокортикотропного гормона (АКТГ). В норме секретируется около 15-30 мг кортизола ежедневно. Выделение гормона происходит импульсами – 8-10 имп/сут. Уровень секреции кортизола не остается постоянным в течение суток (максимальная концентрация в крови достигается к 7-8 ч утра, минимальная – к полуночи). При стрессах (инфекция, хирургическое вмешательство, гипогликемия) синтез и секреция ГКС возрастает приблизительно в 10 раз (до 250 мг/сутки).



Регуляция выделения ГКС контролируется гипоталамо-гипофизарным механизмом. При уменьшении концентрации свободного кортизола гипоталамус выделяет кортикотропин – релизинг фактор, который стимулирует высвобождение адренокортикотропного гормона (кортicotропина) в передней доле гипофиза. Адренокортикотропный гормон (АКТГ), в свою очередь, обуславливает выброс ГКС из коры надпочечников.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * **Противовоспалительное действие ГКС** проявляется в виде антиэкссудативных и антипролиферативных эффектов.
- * **Иммунодепрессивное действие**
- * **Противоаллергическое действие**
- * **Влияние на обменные процессы**

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Антиэкссудативный эффект

- * стабилизация клеточных и субклеточных мембран (митохондрий и лизосом);
- * снижение проницаемости сосудистой стенки, в частности, капилляров;
- * вазоконстрикция в очаге воспаления;
- * уменьшение выброса биологически активных аминов (гистамина, серотонина, кининов и простагландинов) из тучных клеток;
- * снижение интенсивности процессов энергообразования в очаге воспаления;
- * угнетение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, нарушение их функциональной активности (хемотаксическую и фагоцитарную), периферический лейкоцитоз;
- * подавление миграции моноцитов, замедление высвобождения зрелых моноцитов из костного мозга и уменьшение их функциональной активности;
- * индуцирование синтеза липомодулина, который блокирует фосфолипазу А клеточных мембран, нарушает высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты и образование провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана А₂;
- * угнетение образования лейкотриенов (лейкотриен В₄ снижает хемотаксис лейкоцитов, а лейкотриены С₄ и D₄ (медленно реагирующая субстанция) уменьшают сократительную способность гладких мышц, сосудистую проницаемость и секрецию слизи в воздухоносных путях);
- * подавление синтеза некоторых провоспалительных цитокинов и блокада синтеза белков-рецепторов цитокинов в тканях.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * **Антипролиферативный эффект**
- * подавление синтеза нуклеиновых кислот;
- * нарушение дифференцировки фиброцитов из фибробластов;
- * уменьшение функциональной активности фиброцитов

ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови (лимфопения), за счет перехода циркулирующих лимфоцитов (главным образом Т-клеток) в лимфоидную ткань, возможно и накопления их в костном мозге;
- * усиление апоптоза незрелых или активированных Т- и В-лимфоцитов;
- * подавление пролиферации Т-клеток;
- * снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов;
- * угнетение активности системы комплемента;
- * торможение образования фиксированных иммунных комплексов;
- * снижение уровня иммуноглобулинов (высокие дозы глюкокортикоидов);
- * угнетение реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV тип аллергических реакций), в частности туберкулиновой пробы;
- * нарушение кооперации между Т – и В – лимфоцитами;
- * нарушение синтеза иммуноглобулинов и антител, в том числе и аутоантител;
- * уменьшение количества моноцитов в сосудистом русле.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

на углеводный обмен

- * стимуляции процессов гликонеогенеза;
- * нарушение скорости утилизации глюкозы тканями;
- * транзиторная гипергликемия и глюкозурия
- * истощение инсулярного аппарата поджелудочной железы.

на белковый обмен

- * усиление распада белков;
- * увеличение содержания свободных аминокислот и продуктов азотистого обмена в плазме крови;
- * стимуляция процессов гликонеогенеза;
- * стимуляция синтеза альбуминов в печени и свободных аминокислот плазмы.

на жировой обмен

- * липолитический эффект в подкожно-жировой клетчатке рук;
- * липогенетическое действие с преимущественным отложением жира в передней брюшной стенке, межлопаточной области, на лице и шее;
- * повышение содержания холестерина и липопротеидов в плазме крови;
- * ускорение процесса превращения углеводов в жиры.

на водно-минеральный обмен

- * подавление секреции антидиуретического гормона, увеличение скорости клубочковой фильтрации и стимуляция выделения натрия и воды из организма (при коротких курсах);
- * стимуляция синтеза альдостерона и задержка натрия и жидкости, нарастание отечного синдрома (при длительном применении);
- * увеличение содержания калия кальция в плазме крови, гипокалигемия;
- * увеличение содержания кальция в плазме крови, гиперкальциурия;
- * увеличивается содержание мочевины, мочевой кислоты в крови, мочекислый диатез.

Следует сказать о влиянии ГКС на функции других органов и систем, не отвечающих за формирование основного фармакологического ответа:

Назначение ГКС приводит к повышению продукции соляной кислоты и пепсина в желудке (риск возникновения «стероидных язв»)

Влияние ГКС на эндокринные органы проявляется в угнетении секреции АКТГ и гонадотропина в передней доле гипофиза, снижении функции половых желез с развитием вторичной аменореи и бесплодия, подавлении секреции тиреоидных гормонов.

ГКС в ЦНС могут повышать возбудимость корковых структур головного мозга и снижать судорожный порог. Оказывают у ряда больных эйфоризирующий эффект, а при определенных условиях вызывают развитие депрессии.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ

- * Лейкоциты ↑ увеличивается
- * Лимфоциты ↓ уменьшается
- * Моноциты ↓ уменьшается
- * Эозинофилы ↓ уменьшается
- * Базофилы ↓ уменьшается
- * Эритроциты ↓ уменьшается
- * Гемоглобин ↓ уменьшается

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

При приеме внутрь ГКС всасываются преимущественно в тонкой кишке. От 40 до 90% ГКС в плазме крови находятся в связанном с альбуминами состоянии. В тоже время физиологически активной является только несвязанная (свободная) фракция ГКС, которая и оказывает свое фармакологическое действие на клетки-мишени. Побочные эффекты у больных, получающих кортикостероиды, определяются количеством свободной фракции ГКС. Микросомальные ферменты печени метаболизируют ГКС до неактивных соединений, которые затем экскретируются почками. Метаболиты экскретируются с мочей в виде глюкуронидов, сульфатов и неконъюгированных соединений. Метаболизм в печени усиливается при гипертиреозе и индуцируется фенобарбиталом и эфедрином. Гипотиреоз, цирроз, сопутствующее лечение эритромицином ведет к снижению печеночного клиренса ГКС. У больных с печеночно-клеточной недостаточностью и низким уровнем альбумина в сыворотке в плазме концентрация свободной фракции преднизолона увеличивается, что способствует более быстрому развитию побочных эффектов. При беременности, напротив, уменьшается доля его свободной фракции.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * В зависимости от продолжительности угнетения АКТГ после разовой дозы ГКС делятся:
 - * а) на короткодействующие ГКС – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов,
 - * б) ГКС средней продолжительности – до 48 часов
 - * в) длительнодействующие ГКС – свыше 48 часов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * **I. ЕСТЕСТВЕННЫЕ** – Кортизол, Кортизон (Гидрокортизон), Кортизон ацетат – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов.
- * **II. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ**
- * Препараты короткого действия – Преднизолон, Преднизон, Метилпреднизолон (Урбазон, Метипред) – угнетают активность АГТГ до 24-36 часов.
- * Препараты средней продолжительности действия – Триамцинолон (Полькортолон) – угнетает АКТГ до 48 часов.
- * Препараты длительного действия – Бетаметазон, дексаметазон – угнетают АКТГ свыше 48 часов.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

- * Классической сферой терапевтического применения ГКС являются такие общепатологические процессы как воспаление, аллергия, склерозирование и дегенерация производных соединительной ткани.
- * ГКС используются как средства противовоспалительного, противоаллергического и иммунодепрессивного действия, а также в качестве заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников.

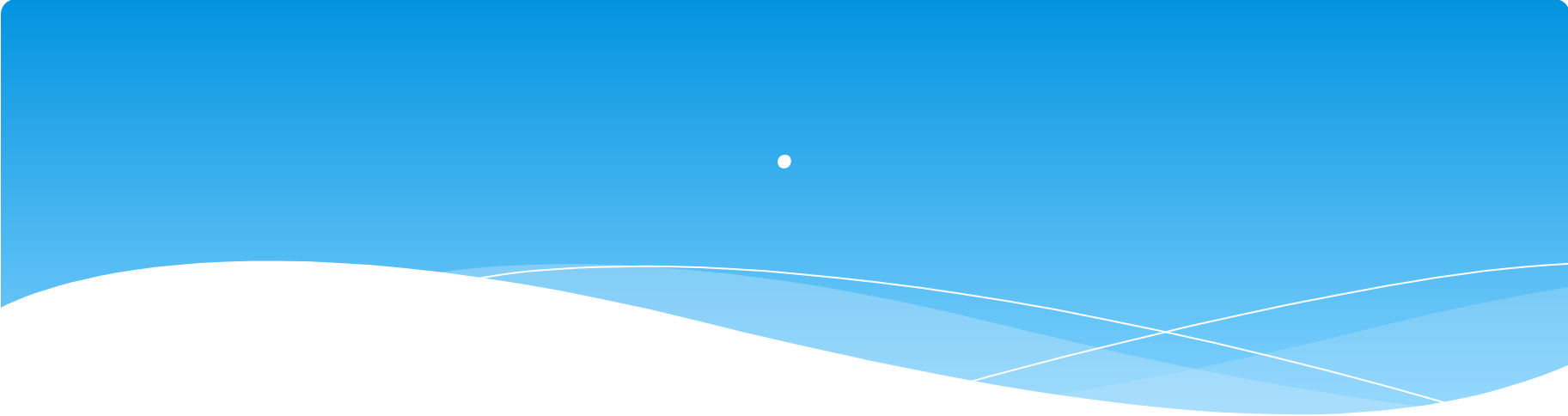
Выделяют следующие варианты ГК-терапии:


Системная:

- среднетерапевтические дозы
- альтернирующая терапия
- пульс-терапия
- «мини-пульс» терапия
- сочетанная (в первую очередь с цитотоксиками)


Локальная (внутрисуставное, ингаляционное, ректальное введение и др.);

Местная (мази, капли, аэрозоль).

- 
- * Альтернирующая терапия – назначение препарата через день в виде одной дозы (для снижения риска развития надпочечниковой недостаточности, инфекционных осложнений, задержки роста и т.д.)
 - * Пульс-терапия - назначение сверхвысоких доз ГКС на короткий срок при тяжёлых, жизнеугрожающих заболеваниях (до 2 г/сут в/в 3-5 дней).



Системная терапия ГКС – один из наиболее эффективных методов лечения ряда заболеваний. Применение стероидов позволяет существенно улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов.



При проведении системной терапии ГКС необходимо принимать во внимание несколько общих принципов фармакотерапии, соблюдение которых позволяет повысить эффективность и безопасность лечения, а также уменьшить частоту нежелательных побочных эффектов.

Терапию ГК следует начинать только при наличии строгих показаний и как можно раньше, не пытаясь применить вначале более «мягкие» методы лечения.

При этом гормональная терапия должна применяться вместе с обычной терапией, а не назначаться вместо нее. Рациональная терапия предполагает использование ГКС короткого действия в оптимальной дозе и по возможности на срок, который необходим для контролирования активности процесса.


ГКС должны назначаться только при врачебном контроле за их применением с целью раннего выявления побочных эффектов и их коррекции.

Назначая гормонотерапию, не только врач, но и больной должны быть детально информированы о возможностях и осложнениях данного метода лечения.

Эталоном среди ГКС считается преднизолон и по отношению к нему оценивается эффективность других препаратов этой группы.

Среднетерапевтические дозы ГКС в расчете на преднизолон составляют 0,5-1 мг на кг массы тела.

При назначении ГКС следует соблюдать принцип эквивалентных доз с целью получения одинакового противовоспалительного эффекта. Эквивалентные дозы – преднизолона – 5 мг: триамцинолона – 4 мг: метилпреднизолона – 4 мг: дексаметазона – 0,5 мг: бетаметазона – 0,75 мг: гидрокортизона – 25 мг. При этом расчет всегда идет на преднизолон. При переводе больных с парентерального введения ГКС на прием внутрь необходимо уменьшить суточную дозу в 5-6 раз.



В случаях, когда предполагается длительный прием ГКС, следует как можно быстрее перевести больных на однократный прием всей дозы в утренние часы, а затем на альтернирующий режим ГКС-терапии.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

* 1. Ревматические заболевания:

- * ревматизм 2-3 ст. активности процесса при наличии ревмокардита, особенно в сочетании с полиартритом и полисерозитами – среднетерапевтические дозы ГКС;
- * системная красная волчанка в период обострения (пульс-терапия), при хронических формах – среднетерапевтические дозы ГКС или в качестве поддерживающей терапии;
- * системный дерматомиозит в период обострения – пульс-терапия ГКС или в качестве поддерживающей терапии;
- * узелковый периартериит в период обострения – пульс-терапия ГКС или в качестве поддерживающей терапии;
- * ревматоидный артрит при сочетании с висцеритами (лихорадочный синдром, кардит, нефрит, серозит); при быстро прогрессирующих суставных формах ревматоидного артрита и высоком титре ревматоидного фактора – пульс-терапия, затем, нередко, поддерживающая терапия; неэффективности предшествующей терапии НПВС и базисной терапии – среднетерапевтические дозы ГКС, при моноартритах – внутрисуставное введение ГКС;
- * ювенильный ревматоидный артрит.

2. Системные васкулиты – системная терапия ГКС.

3. Кардиты (инфекционно-аллергические миокардиты, миокардит Абрамова-Фидлера, подострый септический эндокардит – иммунологическая фаза) – системная терапия ГКС.

4. Заболевания опорно-двигательного аппарата:

- посттравматический остеоартроз – для кратковременного применения в острый период или для внутрисуставного введения ГКС;

- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);

подострый подагрический артрит – для кратковременного применения в острый период или для внутрисуставного введения ГКС;

- острый и подострый бурсит;

- острый неспецифический тендосиновит;


- псориатический артрит.

5. Заболевания почек (хронический нефрит с нефротическим синдромом – наиболее показано назначение ГКС при мембранозном и мембранозно – пролиферативном вариантах; при люпус-нефритах) – системная терапия ГКС.
6. Заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, СПРУ) – системная терапия ГКС.
7. Заболевания печени (аутоиммунный гепатит) – системная терапия ГКС.
8. Заболевания бронхолегочной системы (обструктивный бронхит, аллергическая бронхиальная астма, саркоидоз – системная терапия и ингаляционные ГКС).
9. Гематологические заболевания: приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура – системная терапия ГКС.

10. Аллергические состояния. Контроль аллергических состояний при неэффективности обычных средств: сезонного или хронического аллергического ринита, полипов носа, бронхиальной астмы (включая астматическое состояние), контактного дерматита, атопического дерматита (нейродермита), повышенной чувствительности к лекарственным препаратам и сывороточной болезни (анафилактический шок, отек Квинке, синдром Лайелла, Стивена-Джонсона, лекарственные или пищевые агранулоцитозы, тромбоцитопении, гигантская крапивница).

11. Глазные заболевания: тяжелые острые и хронические аллергические реакции и воспалительные процессы в глазах и прилежащих структурах, такие как аллергический конъюнктивит, кератит, аллергическая краевая язва роговицы, герпес роговицы, ирит и иридоциклит, хориоретинит, воспаление переднего сегмента, диффузный задний увеит и хориоидит, ретробульбарный неврит, симпатическая офтальмия.


12. Заболевания кожи: экземы (хронические дерматиты), при лечении келоидов и локализованных гипертрофических инфильтрирующих воспалений (введение ГКС в места поражения), красный плоский лишай, псориаз, кольцевидная гранулема, простой хронический лишай (нейродермит), дискоидная красная волчанка, липоидный некробиоз диабетиков, гнездная алопеция, псориаз, узловатая эритема и другие – местная терапия ГКС.

- 
13. Опухолевые заболевания: паллиативное лечение лейкозов и лимфом у взрослых, острого детского лейкоза.
 14. Эндокринные расстройства: первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников, острая недостаточность надпочечников, двусторонняя адренэктомия, врожденная гиперплазия надпочечников, острый тиреоидит и тиреотоксический криз, гиперкальциемия, связанная с раком.
 15. Шоковые состояния: гемодинамический, травматический, эндотоксический, кардиогенный (инфаркт).
 16. Отек мозга (повышенное внутричерепное давление) – ГКС необходимы в качестве вспомогательного средства для снижения интенсивности или предотвращения отека мозга, связанного с хирургической или иной травмой мозга, инсультами, первичными или метастатическими злокачественными опухолями мозга. Применение глюкокортикостероидов не следует рассматривать как замену нейрохирургического лечения.
 17. Профилактика отторжения почечного аллотрансплантата. Препарат применяют в комбинации с обычно используемыми иммунодепрессантами.




Отмена глюкокортикостероидов.

Проблемы, связанные с отменой глюкокортикостероидов, возникают после проведения длительного курса терапии. В этом случае более резкая отмена препаратов грозит развитием осложнений двух типов. Во-первых, это проявления надпочечниковой недостаточности, связанные с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Во-вторых, это рецидив воспалительного процесса, лежащего в основе самого заболевания.



Подавление функции надпочечников зависит от дозы принимаемых гормонов и, в еще большей степени, от длительности глюкокортикоидной терапии, а также от свойств используемого препарата и основного заболевания.

Доза преднизолона в диапазоне 10-15 мг дает полный заместительный эффект и считается физиологической. В связи с этим отмена препарата до физиологической дозы может осуществляться достаточно быстро. Дальнейшее снижение дозы ГКС должно проходить значительно более медленными темпами.



С целью уменьшения дозы ГКС рекомендуется их комбинировать с НПВС, средствами базисной терапии. Однако при этом увеличивается вероятность развития язвенных поражений ЖКТ. Для стимуляции выработки собственных гормонов в ряде случаев возможно назначение АКТГ (кортикотропина) на фоне постепенной отмены ГКС.

Методы контроля нежелательных эффектов

- * Наблюдение за динамикой массы тела
- * Контроль АД
- * Исследование гликемии
- * Контроль электролитов
- * Контроль за состоянием ЖКТ (в т.ч. контроль ФГДС по показаниям)
- * Контроль за состоянием костно-мышечной системы
- * Контроль за развитием инфекционных осложнений
- * Офтальмологическое обследование



Спасибо за внимание!