

# 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 А<sub>2</sub>;
- \* угнетение образования лейкотриенов (лейкотриен В<sub>4</sub> снижает хемотаксис лейкоцитов, а лейкотриены С<sub>4</sub> и D<sub>4</sub> (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 отеочного синдрома (при длительном применении);
- \* увеличение содержания калия кальция в плазме крови, гипокалигистия;
- \* увеличение содержания кальция в плазме крови, гиперкальциурии;
- \* 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.

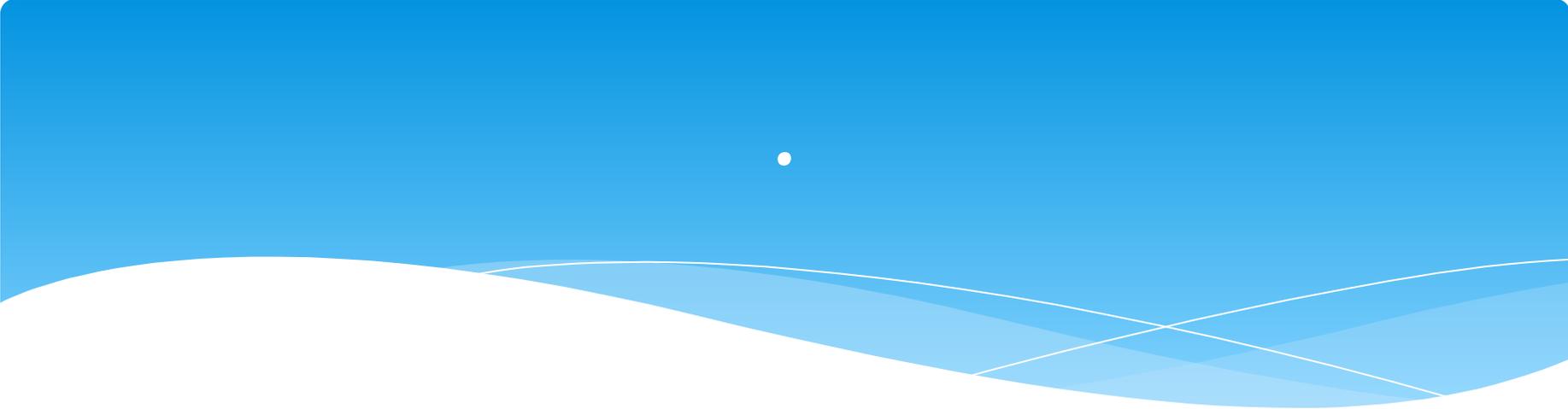
Выделяют следующие варианты ГК-терапии:

**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!**