

**Клиническая фармакология СПВП
базисных, медленно действующих
противовоспалительных
лекарственных препаратов и
иммунодепрессантов**

Хабаровск, 2016 г.

Глюкокортикостероиды - СПВП

– это синтетические препараты (аналоги эндогенных гормонов, продуцируемых корой надпочечников), которые оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммунодепрессивное, противошоковое и антитоксическое действия.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Основным эндогенным ГКС является кортизол, который синтезируется и секретируется корой надпочечников в ответ на стимулирующее действие адренокортикотропного гормона (АКТГ). В норме секретировается около 10 мг кортизола ежедневно. Выделение гормона происходит импульсно (около 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 в крови гипоталамус выделяет кортикотропин-релизинг фактор, который стимулирует высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ), в свою очередь, обуславливает выделение ГКС из коры надпочечников.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Действие ГКС на клетку проявляется путем их воздействия на генетический аппарат клетки. Первичным звеном в действии является взаимодействие со специфическими рецепторами органов-мишеней. ГКС являются веществами липидной природы (производными холестерина) и могут растворяться в мембранах клеток. Проникновение в клетку возможно не только в связанном виде (с помощью белка-переносчика), но и пассивно. Рецепторы к стероидам находятся в цитоплазме клеток. Однако, их плотность в различных клетках неодинакова: от 10 до 100 стероидочувствительных рецепторов, что, возможно, обуславливает различную чувствительность тканей к ГКС. Кроме того, ГКС могут иметь различную тропность к ГКР. Так андрогенный глюкокортикостероид кортизол преимущественно связывается с ГКР цитоплазматической мембраны, в то время как андрогенный ГКС – дексаметазон, в большей степени, связывается с цитозольными ГКР. Количество глюкокортикостероидных рецепторов (ГКР) может существенно различаться и изменяться в процессе ГКС-терапии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

альнейший этап заключается в перемещении рмонорецепторного комплекса (ГРК) в ядро клетки. Транскрипция ГРК в ядро возможно после перестройки их структуры (активации), приводящей к появлению у них способности связываться с компонентами ядра.

Активированный ГРК связывается в ядре с определенным участком ДНК. Комплекс ГРК – ДНК способствует увеличению синтеза РНК. Исследования последних лет показали, что воздействие глюкокортикоидных гормонов на биосинтез матричных РНК (мРНК) является основным этапом в реализации биологических эффектов ГКС в клетках органов-мишеней.

ГКС могут оказывать как специфическое стимулирующее действие, так и ингибирующее действие на синтез различных РНК.

Фармакодинамические эффекты глюкокортикостероидов

противовоспалительное действие ГКС проявляется в виде антиэкссудативных и антипролиферативных эффектов.

иммунодепрессивное действие

противоаллергическое действие

воздействие на обменные процессы

Антиэкссудативный эффект ГКС обусловлен

эмбраностабилизирующим действием и, как следствие этого, уменьшением проницаемости клеточных и субклеточных мембран (митохондрий и лизосом);

снижением проницаемости сосудистой стенки, в частности, капилляров вазоконстрикцией в очаге воспаления. Вазоконстрикция является специфическим эффектом ГКС на сосудистое русло в очаге воспаления. В то же время воздействие их на другие сосуды может вызвать, напротив, вазодилатацию. Механизм такого действия ГКС до конца не выяснен, его связывают с подавлением высвобождения липидных медиаторов и активаторов кининовой системы, снижением активности гиалуронидазы;

подавлением синтеза некоторых цитокинов, принимающих участие в воспалительных реакциях, а также блокада синтеза белков-рецепторов цитокинов;

снижением продукции интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей – альфа (ФНО – α), гранулоцитмакрофаго - колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), посредством супрессии, транскрипции или сокращения периода полужизни информационной РНК;

Антиэкссудативный эффект ГКС обусловлен

нетением миграции тучных клеток и эозинофилов в очаг воспаления. Известно, что глюкокортикостероиды уменьшают количество эозинофилов посредством супрессии продукции ГМ-КСФ и ИЛ-5;

подавлением дегрануляции тучных клеток и выброса биологически активных аминов (гистамина, серотонина, кининов и простагландинов) тучных клеток;

снижением интенсивности процессов энергообразования в очаге воспаления;

нетением миграции нейтрофилов в очаг воспаления, нарушением функциональной активности (хемотаксической и фагоцитарной). ГКС вызывают периферический лейкоцитоз как после однократного введения (на 4-6 ч), так и при длительном лечении (на 14-й день) с последующим снижением уровня лейкоцитов;

подавлением миграции моноцитов за счет замедления высвобождения незрелых моноцитов из костного мозга и уменьшением их функциональной активности.

Противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов

Эффекты	Механизмы, лежащие в основе данного эффекта
Активный	<ul style="list-style-type: none">• стабилизация клеточных и субклеточных мембран (митохондрий и лизосом);• снижение проницаемости сосудистой стенки, в частности, капилляров;• уменьшение выброса биологически активных аминов (гистамина, серотонина, кининов и простагландинов) из тучных клеток• угнетение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, нарушение их функциональной активности (хемотаксическую и фагоцитарную), периферический лейкоцитоз;• индуцирование синтеза липомодулина, который блокирует фосфолипазу А клеточных мембран, нарушает высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты и образование провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана A_2;• подавление синтеза некоторых провоспалительных цитокинов и блокада синтеза белков-рецепторов цитокинов в тканях.• вазоконстрикция в очаге воспаления;• снижение интенсивности процессов энергообразования в очаге воспаления;• подавление миграции моноцитов, замедление высвобождения зрелых моноцитов из костного мозга и уменьшение их функциональной активности;• 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);
Регеративный	<ul style="list-style-type: none">• нарушение дифференцировки фиброцитов из фибробластов;• подавление синтеза нуклеиновых кислот;• уменьшение функциональной активности фиброцитов

В механизме противовоспалительного действия ГКС

жным является их способность индуцировать синтез одних (липомодулин) и подавлять синтез других (коллаген) белков в клетках. Медиатором противовоспалительного действия ГКС является липомодулин (макрокортин, липокортин), синтез которого происходит под влиянием небольших концентраций этих гормонов в различных типах клеток.

липомодулин блокирует фосфолипазу A_2 клеточных мембран и нарушает высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты, которая затем превращается в простагландины, лейкотриены и тромбоксан. Последние принимают активное участие в процессах воспаления. Угнетение лейкотриена B_4 снижает хемотаксис лейкоцитов, а лейкотриенов C_4 и D_4 (медленно реагирующая субстанция) уменьшает сократительную способность гладких мышц, сосудистую проницаемость и секрецию слизи в дыхательных путях.

Механизм противовоспалительного действия ГКС

Снижение продукции цитокинов, в частности ИЛ-1, обусловлено также подавлением активности фосфолипазы A_2 и в значительной степени циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В настоящее время в качестве важнейшего инициатора воспалительной реакции рассматривают также оксид азота (NO). Глюкокортикостероиды уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтетазы.

Увеличение экспрессии нейтральной эндапептидазы имеет значение в реализации противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов при нейрогенном воспалении.

Нейтральная эндапептидаза играет роль в расщеплении гистамина, последний высвобождается из чувствительных нервных окончаний. Эндапептидазы также ответственны за деградацию бронхоконстрикторных пептидов, таких как брадикинин, тахикинин и эндотелин-1.

Влияние глюкокортикостероидов на иммунный ответ

Влияние глюкокортикостероидов на иммунную систему опосредовано наличием специфических глюкокортикоидных рецепторов на макрофагальных клетках.

Под воздействием стероидов происходит снижение количества лимфоцитов в периферической крови. Это в большей степени связано с перераспределением лимфоцитов из крови в ткани, прежде всего, в костный мозг и селезенку. При этом ГКС вызывают апоптоз незрелых и активированных Т- и В-лимфоцитов.

ГКС значительно уменьшают продукцию ИЛ-2, в результате чего происходит снижение ИЛ-2-зависимого фосфорилирования различных протеинов. Это приводит к подавлению пролиферации Т-клеток. Глюкокортикостероиды подавляют Т-клеточную активацию посредством снижения продукции ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6 и других цитокинов. Поскольку глюкокортикостероиды подавляют цитокины, секретируемые и другие клетками происходит снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров, токсических Т-лимфоцитов и, в целом, иммунологических реакций. При этом Т-хелперы более чувствительны к глюкокортикоидам, чем Т-супрессоры.

Влияние глюкокортикостероидов на иммунный ответ

Тормозящий эффект ГКС в отношении В-клеток выражен слабо.

Слабое действие оказывают ГКС на активность макрофагов и лейкоцитов. Учитывая то, что моноциты и макрофаги играют ключевую роль в развитии воспалительного процесса и вовлечении клеток других типов, очевидно, что воздействие ГКС на их миграцию и функциональную активность может быть определяющим фактором воспалительной реакции.

Другие эффекты влияния ГКС связаны с угнетением фагоцитоза, освобождением пирогенных веществ, снижением бактерицидной активности клеток, угнетением секреции коллагеназы, эластазы и ингибиторов плазминогена, нарушением высвобождения макрофагальных факторов, вызывающих образование слизи.

В иммунном воспалительном процессе, как и в развитии стрессовой реакции, значительную роль играет система гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Многие цитокины стимулируют функциональную активность гипоталамус — гипофиз — надпочечники.

Механизмы иммунодепрессивного эффекта глюкокортикостероидов

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

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

Влияние ГКС на углеводный обмен заключается в стимуляции процессов гликогеногенеза, т.е. синтеза гликогена из продуктов углеводного и азотистого обмена.

Одновременно нарушается скорость утилизации глюкозы тканями из-за счет уменьшения ее проникновения внутрь клетки.

В результате у ряда больных может наблюдаться транзиторная гипергликемия и глюкозурия.

Стойкая гипергликемия приводит к истощению инсулярного аппарата поджелудочной железы и развитию «стероидного» сахарного диабета.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

Влияние ГКС на белковый обмен проявляется усилением распада белков в большинстве органов и тканей и, прежде всего, в мышечной ткани. Следствием этого является увеличение содержания свободных аминокислот и продуктов азотистого обмена в плазме крови. В дальнейшем продукты белкового и азотистого обмена используются в процессах гликонеогенеза.

Распад белков мышечной ткани вызывает исхудание, мышечные дистрофии, мышечную слабость, нарушение роста хрящевой и костной ткани. Подавление синтеза белка в костном матриксе позвонков приводит к задержке формирования скелета у детей. Дистрофические процессы, протекающие в других тканях, сопровождаются развитием «героидных» язв, миокардиодистрофий, атрофии кожи (стрии).

Усиление процессов катаболизма белков наблюдается при применении недлительных доз ГКС. Использование малых доз ГКС, напротив, стимулирует синтез альбуминов в печени из свободных аминокислот плазмы крови. Это особенно важно у больных с нарушением белково-синтетической функции печени.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

Влияние ГКС на жировой обмен проявляется в виде их липогенного и одновременно липогенетического действия.

Липогенным эффектом наблюдается в подкожножировой клетчатке рук и ног, липогенетическое действие проявляется в виде избыточным отложением жира в передней брюшной стенке, в области плечевых суставов, на лице и шее. Этот процесс наиболее выражен при длительном приеме ГКС, приводит к изменению внешнего вида больных и в литературе описывается как синдром Кушинга (лунообразное лицо, ожирение по гипоталамическому типу, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.).

Влияние ГКС проявляется повышением содержания холестерина и липопротеидов в сыворотке крови.

ГКС ускоряют процесс превращения углеводов в жиры, что также способствует развитию ожирения.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

Влияние ГКС на водно-минеральный обмен связано с одной стороны с увеличением секреции антидиуретического гормона, что сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, выделением натрия и воды из организма. В тоже время у больных с выраженной сердечной недостаточностью ГКС могут стимулировать синтез альдостерона, что приводит к задержке натрия и жидкости и нарастанию отечного синдрома.

Падение белка в тканях сопровождается увеличением калия и кальция в сыворотке крови. Постепенно развивающаяся гипокалигемия способствует развитию дистрофических процессов в тканях и, в первую очередь, в сердечной мышце, что может быть причиной аритмий сердца, кардиалгий и приводит к усилению выраженности сердечной недостаточности.

ГКС угнетают всасывание кальция в кишечнике, усиливают его экскрецию с мочой. Вследствие этого усиливается выход кальция из костной ткани, что способствует формированию «стероидного» остеопороза. Гиперкальциемия одновременно, увеличение в моче содержания мочевины, мочевой кислоты приводит у ряда больных, длительно принимающих ГКС, к развитию метаболического ацидоза, обострению подагры. Дефицит кальция в костях может способствовать возникновению патологических переломов костей у детей и пожилого возраста.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТКАНЕВОЙ ОБМЕН

Обмена	Эффекты
Углеводный обмен	<ul style="list-style-type: none">• стимуляции процессов гликонеогенеза;• нарушение скорости утилизации глюкозы тканями;• транзиторная гипергликемия и глюкозурия;• истощение инсулярного аппарата поджелудочной железы.
Белковый обмен	<ul style="list-style-type: none">• 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.
Липидный обмен	<ul style="list-style-type: none">• липолитический эффект в подкожножировой клетчатке рук;• липогенетическое действие с преимущественным отложением жира в передней брюшной стенке, межлопаточной области, на лице;• повышение содержания холестерина и липопротеидов в плазме крови;• ускорение процесса превращения углеводов в жиры.
Минеральный обмен	<ul style="list-style-type: none">• подавление секреции антидиуретического гормона, увеличение скорости клубочковой фильтрации и стимуляция выделения натрия 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, гипокалигестия;• увеличение содержания кальция в плазме крови, гиперкальциурии;• увеличивается содержание мочевины, мочевой кислоты в крови, мочекислый диатез.

Влияние ГКС на функции других органов и систем, не отвечающих за формирование основного фармакологического ответа.

Изменение ГКС приводит к повышению продукции соляной кислоты и пепсина в желудке.

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

С 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.

С оказывают действие на периферическую кровь.

Влияние глюкокортикостероидов на периферическую кровь

Клетки крови	Эффекты
Лейкоциты	↑ увеличивается
Лимфоциты	↓ уменьшается
Моноциты	↓ уменьшается
Эозинофилы	↓ уменьшается
Базофилы	↓ уменьшается
Эритроциты	↓ уменьшается
Гемоглобин	↓ уменьшается

**личие стероидных противовоспалительных препаратов
нестероидных:**

- 1)СПВП действуют на все три фазы воспаления;**
- 2)влиют на все виды обмена веществ;**
- 3)снижают иммунитет;**
- 4)нельзя сразу отменять после длительного приема;**
- 5)могут нарушить биологический ритм синтеза гормонов надпочечниками**

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

и приеме внутрь ГКС всасываются преимущественно в тонкой кишке. Всасывание происходит в проксимальном (75%) и дистальном (25%) отделах тонкой кишки.

Железа надпочечников здорового взрослого человека под влиянием АКТГ производит ежедневно 15-60 мг кортизола и 1-4 мг кортикостерона. Более 95% кортизола плазмы образует комплексы с белками плазмы, в основном, с кортикостероидсвязывающим альбумином (транскортином).

Биологически 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.

Фармакокинетика

Всасывание

Глюкокортикоиды для системного применения плохо растворимы в воде, хорошо — в жирах и других органических растворителях. Они циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками (неактивном) состоянии. Инъекционные формы глюкокортикоидов представляют собой их водорастворимые эфиры или соли (сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты), что обуславливает быстрое начало действия. Действие инъекционных кристаллических суспензий глюкокортикоидов развивается длительно, но может длиться до 0,5—1 мес; их применяют для внутрисуставных инъекций.

Препараты глюкокортикоидов для приёма внутрь хорошо всасываются из ЖКТ. Стах в крови отмечают через 0,5—1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Максимум фармакологической активности ГКС приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади.

Эффекты ГКС в большей степени зависят от индукции ими имунорегуляторной активности внутри клетки, чем от прямого действия. Период противовоспалительной активности ГКС приблизительно равен длительности подавления ими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси – ГГН (от 4 до 8 дней).

В норме уровень кортизола начинает увеличиваться в 2 часа ночи с пиком в 8 часа утра и возвращается к базальному уровню к 12 часам дня. Симптомы РА (скованность, воспалительная активность) обычно уменьшаются через несколько часов после пробуждения на пике синтеза кортизола.

Удельная активность ГКС определяется также разной степенью связывания с белками плазмы. Так, большая часть природного кортизола находится в связанном состоянии, тогда как только 3% гилпреднизолона и менее 0,1% дексаметазона связывается с кортикостероидсвязывающим глобулином.

Распределение

При концентрации кортизола в плазме крови 200 мкг/л 95% его связано с кортизолсвязывающим α -глобулином (транскортином). При этом содержание свободного кортизола составляет всего 10 мкг/л. При концентрации кортизола выше 200 мкг/л возникает полное насыщение транскортина.

Все синтетические глюкокортикоиды по сравнению с гидрокортизоном в меньшей степени связываются с белками плазмы крови (на 60—70%) и практически полностью распределяются в ткани, поэтому эффективны в меньших дозах.

При гипопротеинемии (например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, сепсиса, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать токсическое действие.

Метаболизм

Глюкокортикоиды метаболизируются в печени путём окисления, восстановления и конъюгирования и выделяются почками в виде сульфатов и глюкуронидов.

Синтетические глюкокортикоиды также метаболизируются в печени, но скорость их метаболизма ниже. Ещё медленнее метаболизируются стероидные препараты. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции нейтральных 17-кортикостероидов и анандростерона.

Все системные глюкокортикоиды проникают через плаценту, где гидрокортизон и преднизолон превращаются в менее активные кортизон и преднизон. Дексаметазон и бетаметазон создают высокие концентрации в крови плода и могут вызвать угнетение функций надпочечников, поэтому беременным при необходимости предпочтительнее назначать преднизолон, а не дексаметазон и бетаметазон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

мисосомальные ферменты печени метаболизируют ГКС до неактивных соединений, которые затем экскретируются почками. Метаболиты экретируются с мочей в виде глюкуронидов, сульфатов и конъюгированных соединений. Реакции конъюгации происходят, главным образом, в печени и, в меньшей степени, в почках.

аболизм в печени усиливается при гипертиреозе и индуцируется фенобарбиталом и эфедринот.

отиреоз, цирроз, сопутствующее лечение эритромицином ведет к снижению печеночного клиренса ГКС.

ольных с печеночно-клеточной недостаточностью и низким уровнем альбумина в сыворотке в плазме концентрация свободной фракции гидрокортизона увеличивается, что способствует более быстрому развитию побочных эффектов.

1 беременности, напротив, уменьшается доля его свободной фракции.

Выведение

риродные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, торированные препараты — наиболее длинный. $T_{1/2}$ репаратов в плазме крови варьирует от нескольких минут до 5 отличается от длительности их активности.

ри почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, поэтому не ообходимости в коррекции доз препаратов.

КС классифицируются на препараты короткого, промежуточного длительного действия в зависимости от продолжительности нетения АКТГ после разовой дозы. В тоже время период олуэлиминации ГКС значительно короче: от 30 минут для ртизона и 60 минут для преднизолона до 300 минут для эксаметазона.

Некоторые фармакокинетические параметры глюкокортикостероидов

Препарат	Период полувыведения из плазмы, ч	Период полувыведения из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5-1,5	8-12
Кортизон	0,7-2	8-12
Преднизолон	2-4	18-36
Метилпреднизолон	2-4	18-36
Дексаметазон	5	36-54

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

по продолжительности угнетения АКТГ после разовой дозы ГКС
делятся на:

короткодействующие – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов
средней продолжительности – до 48 часов и
длиннодействующие – свыше 48 часов.

по происхождению:

ЕСТЕСТВЕННЫЕ – Кортизол, Кортизон (Гидрокортизон) –
короткодействующие.

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ:

препараты короткого действия – Преднизолон, Метилпреднизолон.

препараты средней продолжительности действия –
Метилгидрокортизон, Триамцинолон.

препараты длительного действия – Бетаметазон, Дексаметазон.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Терапевтическое применение ГКС включает общепатологические процессы: 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.

Включают следующие варианты ГК-терапии:

Системная:

• высокотерапевтические дозы

• поддерживающая терапия

• пульс-терапия

• «мини-пульс» терапия

• интраназальная

• ингаляционная (внутрисуставное, ингаляционное, ректальное введение и др.);

• местная (мази, капли, аэрозоль).

Под термином «пульс-терапия»

подразумевается быстрое (в течение 30-60 мин) внутривенное введение больших доз ГК (1000 мг в пересчете на метилпреднизолон (МП)) раз в сутки на протяжении 3 дней.

При проведении пульс-терапии наиболее часто используют МП в виде раствора гемисукцината натрия, реже дексаметазон. МП обладает способностью в большей степени депонироваться в воспаленных, чем в нормальных тканях, обладает минимальной минералокортикоидной активностью, что позволяет рассматривать его как средство выбора при проведении пульс-терапии.

АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Предположение о том, что противовоспалительное действие ГК длится дольше, чем нежелательные метаболические эффекты, привело к возникновению **альтернирующей терапии** ГК - метода лечения, при котором ГК короткого действия без выраженной минералокортикоидной активности назначаются однократно раз в день каждые 48 ч.

При этом сохраняется терапевтическая эффективность, но уменьшается выраженность побочных эффектов.

Положительные свойства альтернирующей терапии проявляются только при длительном лечении ГК. Ее не используют при кратковременном назначении ГК, а также в начальной стадии заболевания или в период обострения заболевания.

Альтернирующий режим не во всех случаях позволяет предотвратить развитие синдрома Кушинга и подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Системная терапия ГКС

Применение стероидов позволяет существенно улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов.

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 С короткого действия в оптимальной дозе и по возможности не менее 10 мг, который необходим для контроля активности процесса.

С должны назначаться только при врачебном контроле за их применением с целью раннего выявления побочных эффектов и коррекции. Назначая гормонотерапию, не только врач, но и больные должны быть детально информированы о возможностях и осложнениях данного метода лечения.

Системная терапия ГКС

«золотым стандартом» среди ГКС считается преднизолон и по отношению к нему оценивается эффективность других препаратов этой группы. Преднизолон является эталонным препаратом. Преднизолон в расчете на преднизолон составляют 1 мг на кг массы тела.

При назначении ГКС следует соблюдать принцип эквивалентных доз с целью получения одинакового противовоспалительного эффекта. Эквивалентные дозы – гидрокортизона – 25 мг; преднизолона – 5 мг; метилпреднизолона – 4 мг; бетаметазона – 0,75 мг; дексаметазона – 0,5 мг. Расчет всегда идет на преднизолон. При переводе больных с парентерального введения ГКС на прием внутрь необходимо уменьшить точную 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. В начале лечения дневную дозу препарата, как правило, делят на 3 приема (фаза индукции), затем переходят на однократный прием препарата в утренние часы (фаза консолидации).

Выбор начальной дозы ГКС, определение продолжительности терапии и сроков снижения дозы следует проводить не эмпирически, а с учетом стандартизированных клинико-лабораторных показателей активности процесса и характера заболевания.

Отмена глюкокортикостероидов.

проблемы, связанные с отменой глюкокортикостероидов, возникают после введения 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.

Введение преднизолона в дозе более 10 мг уже через одну неделю вызывает функциональную недостаточность коры надпочечников, продолжающуюся 1-2 дня, а многомесячная терапия в дозах более 5 мг у половины больных ведет к структурной атрофии коры надпочечников.

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

Введение 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.

Последующее снижение дозы ГКС должно проходить значительно более медленными темпами, обычно не быстрее, чем на 2,5-5 мг в течение 5-7 д

Отмена глюкокортикостероидов.

возможно развитие синдрома отмены, особенно при резкой отмене препаратов (надпочечниковая недостаточность). Поэтому, после длительного приема глюкокортикоидов, дозировки следует снижать крайне медленно.

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

При использовании ГКС в качестве заместительной терапии при хронической недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона) показано назначение одновременно глюкокортикостероида и минералокортикостероида.

В качестве ГКС рекомендуются кортизона ацетат или гидрокортизон в комбинации с дезоксикортикостерона ацетатом или флудрокортизон

По срокам лечения различают два вида терапии глюкокортикоидами:

кратковременная (интенсивная) глюкокортикостероидная терапия. Препараты вводятся однократно или в течение нескольких суток. Этот вид терапии применяется по жизненным показаниям (шок любой этиологии, системные аллергические реакции, интоксикация). В этом случае необходимы максимальные дозировки. Синдрома отмены в этом случае не отмечается.

длительная (поддерживающая) глюкокортикостероидная терапия. Этот вид терапии применяется при лечении больных с острым или хроническим течением заболевания, при обострении хронической патологии.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

как средство заместительной терапии

и надпочечниковой недостаточности (при болезни Аддисона) в комбинации с минералокортикоидами).

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

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 почечных формах – среднетерапевтические дозы ГКС или в качестве поддерживающей терапии;

Системный дерматомиозит в период обострения – пульс-терапия ГКС или в качестве поддерживающей терапии;

Системный периартериит в период обострения – пульс-терапия ГКС или в качестве поддерживающей терапии;

Системный ревматоидный артрит при сочетании с висцеритами (лихорадочный синдром, нефрит, серозит); при быстро прогрессирующих суставных формах ревматоидного артрита и высоком титре ревматоидного фактора – пульс-терапия, затем, нередко, поддерживающая терапия; неэффективности поддерживающей терапии НПВП и базисной терапии – среднетерапевтические дозы ГКС, при моноартритах – внутрисуставное введение ГКС;

Системный ревматоидный артрит.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

системные васкулиты – системная терапия ГКС.

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

Заболевания опорно-двигательного аппарата:

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

килозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);

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

острый и подострый бурсит;

острый неспецифический тендосиновит;

кристаллический артрит.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

заболевания почек (хронический нефрит с нефротическим синдромом – наиболее показано назначение ГКС при мембранозном и мембранозно – пролиферативном вариантах; и люпус-нефритах) – системная терапия ГКС.

заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, СПРУ) – системная терапия ГКС.

заболевания печени (аутоиммунный гепатит) – системная терапия ГКС.

заболевания бронхолегочной системы (обструктивный бронхит, аллергическая бронхиальная астма, саркоидоз – системная терапия и ингаляционные ГКС).

гематологические заболевания: приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура – системная терапия ГКС. При лимфоидных лейкозах, лимфоме.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

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, анафилактической болезни (анафилактический шок, отек Квинке, синдром Желла, Стивена-Джонсона, лекарственные или пищевые агранулоцитозы, тромбоцитопении, гигантская крапивница).

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

Заболевания кожи: экземы (хронические дерматиты), при лечении келоидов локализованных гипертрофических инфильтрирующих воспалений (введение ГКС в место 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.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

пухоловые заболевания: паллиативное лечение лейкозов и лимфом у взрослых, острого детского лейкоза.

Эндокринные расстройства: первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников, острая недостаточность надпочечников, двусторонняя адренэктомия, врожденная гиперплазия надпочечников, острый тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксический криз, гиперкальциемия, связанная с раком.

Токсические состояния: гемодинамический, травматический, эндотоксический, кардиогенный (инфаркт).

Гек 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.

Профилактика отторжения почечного аллотрансплантата. Препараты назначают в комбинации с обычно используемыми иммунодепрессантами.

Основные показания к назначению глюкокортикостероидов

целью снижения проницаемости сосудистой стенки, мембранной функции при остром легком;

при токсических и токсикосептических формах пневмоний (особенно у детей);

токсические, токсикосептические поражения ЖКТ (особенно при стафилококковой и вирусной этиологии).

При всех показаниях глюкокортикоиды не действуют на основные пусковые механизмы развития патологий, а только снимают симптоматику. В этой связи глюкокортикоиды - средства паллиативной (поддерживающей) терапии.

Показания для применения интраназальных глюкокортикоидов.

сезонный (интермиттирующий) аллергический ринит.

круглогодичный (персистирующий) аллергический ринит.

полипоз носа.

аллергический ринит с эозинофилией.

идиопатический (вазомоторный) ринит.

Ингаляционные глюкокортикостероиды применяются для лечения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких.

Показания для локальной терапии ГК:

А (у взрослых или ювенильный).

микрорекристаллические артропатии (подагра и псевдоподагра).

артрит при диффузных заболеваниях соединительной ткани.

перенегативные спондилоартропатии.

остеоартрит.

синовит коленного сустава, возникающий после артропластики тазобедренного сустава с противоположной стороны.

другие заболевания, протекающие с воспалением суставов

эпидемиоартрит плечевого сустава (адгезивный капсулит, замороженное плечо).

При внутрисуставных введениях ГК применяют препараты короткого и пролонгированного действия.

Способы введения препаратов

наиболее частый - пероральный.

При ургентной терапии применяется внутривенное введение препаратов. Внутримышечно применяются специальные формы пролонгированных препаратов, однако, необходимо учитывать нежелательные эффекты, часто возникающие при данном виде введения препаратов:

атрофия мышечной ткани;

атрофия жировой ткани в месте инъекции.

данный вид введения не позволяет модулировать циркадные ритмы организма, что повышает риск супрессии гипоталамо-гипофизарной системы.

Способы введения препаратов

При лечении больных бронхиальной астмой используется ингаляционный вид введения аэрозольных препаратов. В этом случае препараты оказывают мощный местный эффект при незначительном системном влиянии. Отсутствие системного действия обусловлено тем, что всасывания практически не происходит. Появляется возможность избежать многих побочных эффектов, свойственных системной глюкокортикоидной терапии.

Использование лекарственных форм глюкокортикоидов для местного применения (мази, кремы, аэрозоли).

Более интенсивное же использование глюкокортикоидов оправдано лишь в случае тяжелой патологии. При назначении таблетированных лекарственных форм необходимо учитывать хронобиологические особенности и закономерности. Нужно стремиться к назначению препаратов через день, что уменьшает опасность угнетения коры надпочечников и неспецифической резистентности организма к инфекции. В случае неприемлемости такого метода введения, лучше всего суточную дозу вводить однократно утром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

знь Иценко-Кушинга.
зный диабет.
зная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
боэмболия.
риальная гипертензия.
чная недостаточность тяжелой степени.
ические заболевания с продуктивной симптоматикой.
эмные микозы.
этическая инфекция.
жулез (активная форма).
илис.
од вакцинации.
ные инфекции.
сные или грибковые заболевания глаз.
евания роговицы, сочетающиеся с дефектами эпителия.
ома.
од лактации.

qИнтраназальное
введение
глюкокортикоидов
противопоказано в
следующих случаях:
üГиперчувствительность
üГеморрагический диат
üПовторные носовые
кровотечения в анамне
üПобочные эффекты

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

q При неотложных состояниях (например, шоке) глюкокортикоиды применяют без учёта противопоказаний.

Системные побочные эффекты глюкокортикостероидов

Со стороны ЦНС:

Повышенная нервная возбудимость.

Бессонница.

Эйфория.

Депрессия.

Психозы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Миокардиодистрофия.

Повышение АД.

Тромбозы глубоких вен.

Тромбоэмболии.

Со стороны пищеварительной системы:

- Стероидные язвы желудка и кишечника.

- Кровотечения из ЖКТ.

- Панкреатит.

- Жировая дистрофия печени.

Со стороны органов чувств:

- Задняя субкапсулярная катаракта.

- Глаукома.

Со стороны кожных покровов:

- Истончение кожи.

- Стрии.

- Алопеция.

Системные побочные эффекты глюкокортикостероидов

Со стороны эндокринной системы:

Угнетение функции и атрофия коры надпочечников.

Сахарный диабет.

Ожирение.

Синдром Кушинга.

Со стороны репродуктивной системы:

Нарушения менструального цикла.

Нарушения сексуальных функций.

Задержка полового развития.

Гипотиреоз.

Со стороны водно-солевого обмена:

Задержка натрия и воды.

и.

Активация хронических инфекционно-воспалительных процессов.

Со стороны костно-мышечной системы:

- Остеопороз.

- Переломы и асептические некрозы костей.

- Задержка роста у детей.

- Миопатия.

- Гипотрофия мышц.

Со стороны лабораторных показателей:

- Гипокалиемиия.

- Гипергликемия.

- Гиперлипидемия.

- Гиперхолестеринемия.

- Нейтрофильный лейкоцитоз.

Системные побочные эффекты глюкокортикостероидов

ставания детей в развитии и росте (при применении глюкокортикоидов в течении шести месяцев и более);

снижения всасываемости (страдает слизистая желудка) ионов кальция и фосфора, что у детей приводит к рахиту;

обострения или даже появления новых изъязвлений слизистой желудка (торможение процессов пролиферации);

помутнения хрусталика и развития катаракты. Особенно при длительном использовании глюкокортикоидов у детей;

повышенной раздражительности у детей;

повышения АД, задержки соли и жидкости, особенно у подростков.

МЕСТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

галактионных глюкокортикостероидов:

Кандидоз полости рта и глотки.

Дисфония.

Кашель.

траназальных глюкокортикостероидов:

Зуд в носу.

Ихание.

Сухость и жжение слизистой носа и глотки.

Носовые кровотечения.

Перфорация носовой перегородки.

Меры предосторожности

больных с гипотиреозом, циррозом печени, гипоальбуминемией, а также у пациентов пожилого и старческого возраста действие глюкокортикостероидов может усиливаться.

При назначении глюкокортикостероидов во время беременности должен быть учтен ожидаемый лечебный эффект для матери и риск отрицательного воздействия на плод, так как применение этих препаратов может приводить к нарушению роста плода, некоторым дефектам развития (волчья пасть), атрофии коры надпочечников у плода (в III триместре беременности).

У детей и взрослых, принимающих глюкокортикостероиды, такие инфекционные заболевания, как корь, ветряная оспа, могут протекать тяжело.

Пациентам, принимающим иммунодепрессивные дозы глюкокортикостероидов, противопоказано введение живых вакцин.

Меры предосторожности

Остеопороз развивается у 30-50% больных, которые длительно принимают глюкокортикостероиды системного действия (пероральные или инъекционные лекарственные формы). Как правило, поражаются позвоночник, кости таза, ребра, кисти, стопы. Стероидные язвы на фоне лечения глюкокортикостероидами могут протекать малосимптомно или бессимптомно, манифестируя кровотечениями и перфорацией. Поэтому больным, длительно получающим пероральные глюкокортикостероиды, необходимо периодически проводить фиброэзофагогастродуоденоскопию и анализ кала на скрытую кровь.

При различных воспалительных или аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и болезни печени) могут наблюдаться случаи стероидной резистентности.

Взаимодействия

антацидами – снижение всасывания глюкокортикостероидов.

барбитуратами, примидоном, фенитоином, карбамазепином, фенгидрамином и рифампицином – ускорение биотрансформации глюкокортикостероидов в печени.

изониазидом и эритромицином – замедление биотрансформации глюкокортикостероидов в печени.

алицилатами, барбитуратами, дигоксином, пенициллином и тирамфениколом – усиление элиминации указанных препаратов.

изониазидом – нарушения психики.

резерпином – депрессивные состояния.

трициклическими антидепрессантами – повышение внутриглазного давления.

адреномиметиками – усиление действия этих препаратов.

теофиллином - развитие кардиотоксических эффектов и усиление противовоспалительного действия глюкокортикостероидов.

калийнесберегающими диуретиками, амфотерицином, минералокортикоидами – повышение риска развития гипокалиемии.

Взаимодействия

непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками, ибупрофеном и акриновой кислотой – геморрагические осложнения.

индометацином и салицилатами – язвенное поражение желудочно-кишечного тракта.

парацетамолом – повышение токсичности этого препарата.

азатиоприном - повышение риска возникновения миопатий, гепатиты.

меркаптопурином - возможно повышение концентрации мочевины в крови.

хингамином - возможно усиление нежелательных эффектов этого препарата (дерматита, миопатии, помутнения роговицы).

метандростенолоном - усиление терапевтических и нежелательных эффектов глюкокортикостероидов, усиление гидрофильности тканей.

андрогенами и препаратами железа – усиление эритропоэза за счет повышения синтеза эритропоэтина.

сахароснижающими препаратами – снижение эффективности этих препаратов.

Взаимодействия

Глюкокортикостероиды нельзя смешивать в одном шприце с антикоагулянтами прямого действия гепарином ввиду образования осадка.

Опасны комбинации глюкокортикостероидов с сердечными гликозидами ввиду возможности развития гипокалиемии и, тем самым, усиления побочного действия последних.

Следует избегать комбинации глюкокортикостероидов с селективными β_2 -агонистами, метилксантинами, МЗ-холиноблокаторами при ингаляционном приеме и ЛП, подавляющими высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии.

Схемы лечения глюкокортикоидами

Эпрерывная схема применения глюкокортикоидов, в том числе заместительной терапии, используется наиболее часто. При назначении препаратов необходимо учитывать физиологически точный ритм секреции этих гормонов, т.е. $2/3$ суточной дозы значают утром, $1/3$ — днём. Следует учитывать, что олонгированные препараты для циркадной терапии непригодны, так как приводят к выраженному угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Полтернирующая схема назначения глюкокортикоидов предполагает приём обычно удвоенной суточной дозы препарата 2-3 раза в день. При такой схеме лечения у большинства пациентов существенно снижается частота угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (при той же эффективности) по сравнению с непрерывной поддерживающей терапией.

Схемы лечения глюкокортикоидами

Имитирующая схема назначения напоминает интермиттирующую, однако глюкокортикоиды применяют короткими курсами (по 3—4 дня) с 4-дневными интервалами между ними. Эта схема также предпочтительнее непрерывного применения.

Пульс-терапия характеризуется назначением сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок пациентам с тяжёлыми и опасными для жизни заболеваниями или состояниями (например, системными васкулитами, тяжёлым ревматоидным артритом с поражением внутренних органов, рассеянным склерозом). Препаратом выбора считают метилпреднизолон.

При длительной терапии глюкокортикоидами возникает необходимость снижения дозы до минимальной эффективной, а иногда и в полной отмене препарата. Необходимость в прекращении приёма глюкокортикоида может возникнуть не только при положительной динамике заболевания, но и при появлении тяжёлых побочных эффектов препарата.

Принцип выбора различных препаратов.

Глюкокортикоиды обладают разной степенью активности. 1 мг преднизолона соответствует 5 мг кортизона, 4 мг гидрокортизона, 1 мг метилпреднизолона, 0,8 мг триамцинолона, 0,15 мг дексаметазона и 0,15 мг бекламетазона.

При экстренной терапии таких тяжелых состояний, как отек мозга, шок, инфекционный токсикоз с гипертермией и пр., необходимо выбирать препараты для внутривенного введения. В особенно тяжелых случаях (типа молниеносной пурпуры и некоторых других) можно в течение 1-2 дней вводить очень высокие дозы - до 20-30 мг/ (кг/сут) преднизолона или эквивалентные количества других стероидов. В остальных же случаях назначают обычные дозы глюкокортикоидов: для преднизолона это 1 мг/кг или 40-60 мг/м² поверхности тела в сутки, соответственно применяют эквивалентные дозы других глюкокортикоидов. При ревматизме применяют преднизолон в дозе 0,5-1 мг/ (кг/сут), но не более 20 мг.

Принцип выбора различных препаратов.

При назначении кортикостероидов рекомендуется учитыватьточный ритм секреции эндогенных гормонов коры надпочечников. В начале лечения большую часть (обычно $2/3$) дозы следует назначать утром, в 7-8 ч, остальную часть - днем в 13-14 ч. при делении суточной дозы на три приема, их вводят в 7, 10 и 13ч, соответственно $1/2$, $1/4$ и $1/4$ суточной дозы.

После перехода на поддерживающую дозу, составляющую обычно $1/3$ - $1/4$ - $1/2$ от средней терапевтической, ее рекомендуют назначать в один прием утром.

БАЗИСНЫЕ, МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

метотрексат, концентрат для приготовления раствора для инъекций, инфузионный концентрат для приготовления раствора для инъекций, раствор для инъекций, таблетки, таблетки покрытые оболочкой – противоопухолевое средство - антиметаболит.

Механизм действия. Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Ингибитор синтеза, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию быстропролиферирующие ткани: клетки высококачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эндотелиальные клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого пузыря, полости рта. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

МЕТОТРЕКСАТ

азания. Рак молочной железы, эпидермоидный рак головы и шеи, рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), фиброэпителиальные опухоли (хорионэпителиома матки, пузырный моллюск, в т.ч. деструктурирующий), рак шейки матки, рак яичника, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак яичка, острый лимфобластный лейкоз, лейкозная инфильтрация мозговых оболочек (профилактика рецидива), острый миелобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы (в первую очередь лимфосаркома, особенно у детей, и лимфома Беркитта), лимфогранулематоз, грибовидный микоз, метастатическая остеосаркома, саркома мягких тканей, рак мозговых оболочек.

тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, СКВ, анкилозирующий спондилоартрит.

МЕТОТРЕКСАТ

Противопоказания. Гиперчувствительность, иммунодефицит, беременность, период лактации.

При лечении псориаза и ревматических заболеваний (дополнительно): тяжелое угнетение костномозгового кроветворения, тяжелая печеночная/почечная недостаточность.

Дозирование. Внутрь, в/м, в/в, в/а или интратекально (препарат консервантом, содержащий бензиловый спирт, запрещается использовать для интратекального введения и высокодозной терапии).

При ревматоидном артрите: начальная доза обычно составляет 5 мг 1 раз в неделю одномоментно или по 2.5 мг через каждые 2 ч (всего 3 раза в неделю). Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена (не более 20 мг), затем следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной.

МЕТОТРЕКСАТ

Боковое действие.

при лечении ревматоидного артрита: более 10% - повышение активности «печеночных» трансаминаз, тошнота, рвота; 3-10% - миалгия, артрит, тромбоцитопения (менее 100 тыс./мкл); 1-3% - кожная сыпь, зуд, дерматит, диарея, алопеция, лейкопения (менее 4000/мкл), панцитопения, головокружение, интерстициальный нефрит; прочие - снижение гематокрита, головная боль, пневмонит (в т.ч. верхних дыхательных путей), анорексия, артралгия, боль в грудной клетке, кашель, дизурия, дискомфорт в глазах, носовое кровотечение, лихорадка, повышенная потливость, шум в ушах, вагинальные выделения.

при лечении псориаза: алопеция, фоточувствительность, ощущение жжения кожи, редко – болезненные эрозивные бляшки на коже.

АУРОНОФИН

Латинское название. (1 - тио - бета - D - глюкопиразинато) триэтилфосфин) золота 2, 3, 4, 6 - тетраацетат

Фармакологическое действие. Препарат золота для приема внутрь (содержит 29% Au), оказывает противовоспалительное действие. Механизм действия до конца не выяснен: считают, что подавление точного иммунитета обусловлено поглощением Au^{3+} моноцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, приводящим к угнетению фагоцитоза и блокаде лизосомальных ферментов. Снижает активность сульфгидрильных систем и ферментных комплексов лейкоцитов и лимфоцитов, что приводит к уменьшению концентраций Ig и ревматоидного фактора, тормозит синтез коллагена и Pg.

Терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 3-4 мес (иногда 6 мес) с момента приема препарата.

АУРОНОФИН

Показания. Ревматоидный артрит (лечение и профилактика при выявлении ранних рентгенологических изменений суставов), сориатический артрит, синдром Фелти.

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХСН, ХПН, гепатит (активная фаза), угнетение костномозгового кроветворения, эксфолиативный дерматит, энтероколит, беременность, период лактации, кахексия, крапивница, экзема, кожная сыпь.

Режим дозирования. Внутрь: взрослым - 6 мг/сут; детям – 0,1 г/кг/сут в 2 приема.

АУРОНОФИН

Боковые эффекты.

с стороны нервной системы и органов чувств: заторможенность, галлюцинации, эпилептические припадки, конъюнктивит.

с стороны дыхательной системы: фарингит, трахеит, интерстициальная пневмония, пневмофиброз.

с стороны пищеварительной системы: гингивит, глоссит, стоматит, диарея или запоры, гастралгия, гастрит, некротический энтерит, энтероколит, колит, желудочно-кишечное кровотечение, метеоризм, холелитиаз, гепатит, печеночная недостаточность.

с стороны мочеполовой системы: нефротический синдром с массивной протеинурией, почечная недостаточность, вагинит.

с стороны кроветворной системы: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения.

аллергические реакции: кожные высыпания, зуд кожи, эозинофилия, лихорадка, гипертермия.

ХЛОРОХИН (ДЕЛАГИЛ)

Фармакологическая группа - противомалярийное средство.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство вызывает также иммунодепрессивное и противовоспалительное действие. За счет торможения синтеза нуклеиновых кислот обладает умеренно выраженным иммунодепрессивным и специфическим противовоспалительным действием.

Показания. Малярия (профилактика и лечение всех видов), кишечный амебиаз, амебный абсцесс печени, СКВ (острая и подострая формы), ревматоидный артрит, дерматодермия, фотодерматоз, поздняя кожная порфирия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, тяжелые нарушения ритма, псориатический артрит, лейкоцитропения, порфиринурия, беременность.

ХЛОРОХИН (ДЕЛАГИЛ)

Применение. Внутрь. При ревматоидном артрите - по 0,25 2 раза в день в течение 7 дней, затем - по 0,25 ежедневно в течение 12 мес.

и СКВ - ежедневно по 0,25-0,5.

Местное действие. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, бессонница, нарушения сна, психозы, эпилептические припадки.

Со стороны ССС: поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, блокада АВ-узла.

Со стороны органов чувств: при длительном применении - помутнение зрения, поражение сетчатки, нарушение зрения, звон в ушах.

Аллергические реакции: дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны крови: миалгия, лейкопения, изменение цвета кожи и волос.

СУЛЬФАСАЛАЗИН

фармакологическая группа - противомикробное и противовоспалительное средство.

фармакологическое действие. Противомикробное кишечное средство, сульфаниламид, оказывает также противовоспалительное действие. Возможность использования в лечении неспецифических колитов связана со способностью сульфасалазина избирательно накапливаться в соединительной ткани стенки кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), обладающей противовоспалительной активностью, и сульфапиридина, оказывающего противомикробное бактериостатическое действие, конкурентного антагониста ПАБ

СУЛЬФАСАЛАЗИН

Показания. Неспецифический язвенный колит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, анемия, порфирия, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; период лактации, детский возраст (до 5 лет).

Категория действия на плод – В.

Применение. Внутрь, по 1,0 4 - 6 раз в сутки, в течение 2-3 нед, с последующим постепенным уменьшением дозы на 0,5-1,0 каждые 5-7 д; курс лечения может длиться до 4-6 мес. Детям 5-7 лет - по 0,25-0,5 3-4 раз в сутки, старше 7 лет - по 0,5 3-6 раз в сутки.

Побочное действие. Головная боль, головокружение, диспепсия: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, снижение аппетита; примесь крови и в фекалиях, интерстициальный пневмонит, лекарственный гепатит, десенсибилизация, окрашивание мочи в оранжево-желтый цвет, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции: токсический эпидермальный некролиз (синдром Стивенса-Джонсона), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), анафилактический шок.