

Глюкокортикоидные препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**Искусство продлить жизнь
- это искусство не сокращать её**

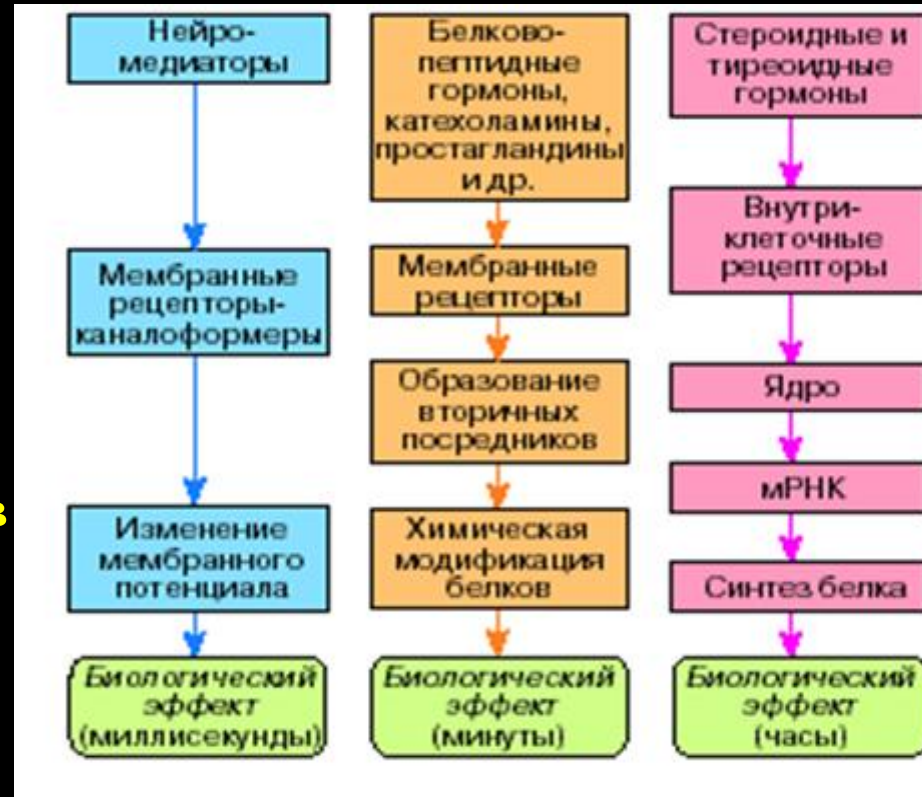
Сенека

Û **Гормоны** - это химические субстанции, являющиеся биологически активными веществами, продуцируемые железами внутренней секреции, поступающие в кровь и действующие на органы или ткани-мишени.

Û Термин "гормон" происходит от греческого слова "hormao" - возбуждать, заставлять, побуждать к активности. В настоящее время удалось расшифровать структуру большинства гормонов и синтезировать их.

По химическому строению гормональные препараты, как и гормоны классифицируются:

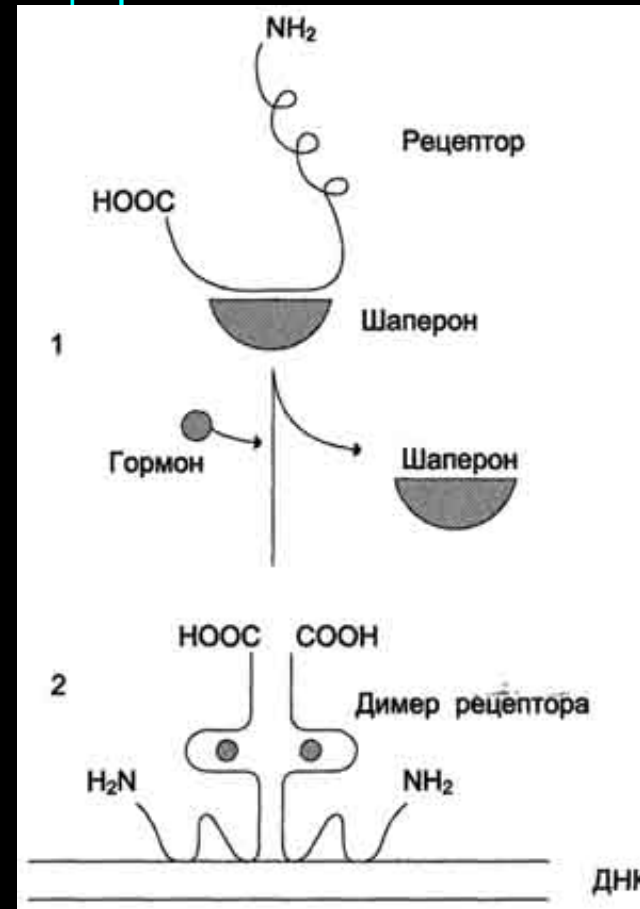
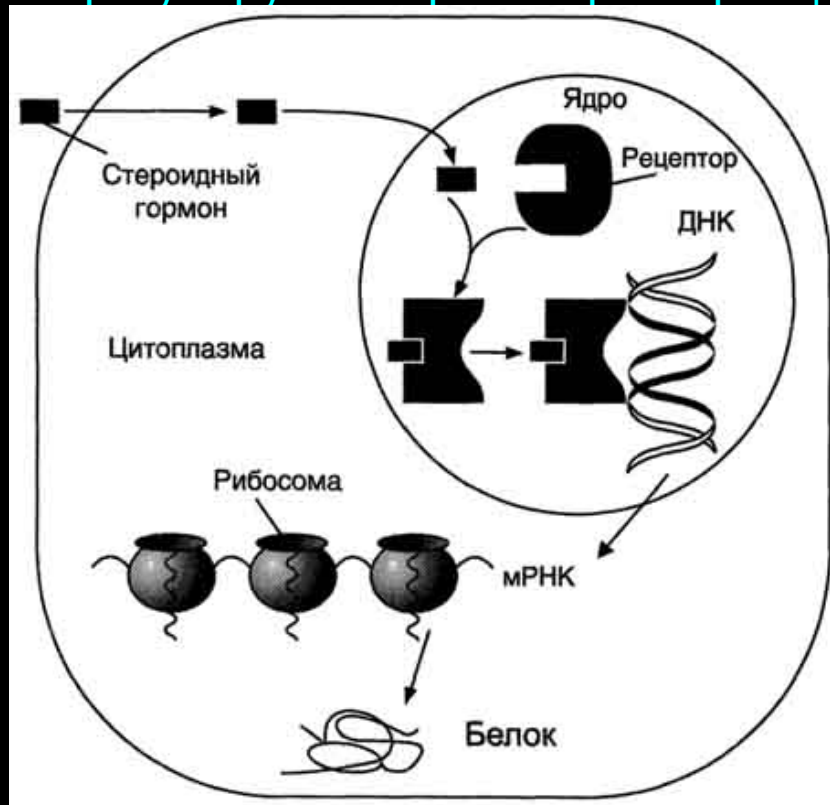
- ü гормоны белковой и пептидной структуры (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин);
- ü производные аминокислот (йодсодержащие производные тиронина - препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников) ;
- ü стероидные соединения (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез).



Механизмы передачи гормональных сигналов в клетки

- ∅ По механизму действия гормоны можно разделить на 2 группы. К первой группе относят гормоны, взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, адреналин, а также гормоны местного действия - цитокины, эйкозаноиды). Вторая группа включает гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами.
- ∅ Связывание гормона (первичного посредника) с рецептором приводит к изменению конформации рецептора. Это изменение улавливается другими макромолекулами, т.е. связывание гормона с рецептором приводит к сопряжению одних молекул с другими (трансдукция сигнала).
- ∅ Таким образом, генерируется сигнал, который регулирует клеточный ответ путём изменения активности или количества ферментов и других белков.
- ∅ В зависимости от способа передачи гормонального сигнала в клетках меняется скорость реакций метаболизма:
 - ü в результате изменения активности ферментов
 - ü в результате изменения количества ферментов

- **Стероидные гормоны связываются с рецепторами внутри клетки и регулируют скорость транскрипции специфических генов**



Регуляция активности рецептора стероидных гормонов. 1 - в отсутствие гормона рецептор через гормонсвязывающий домен образует комплекс с шапероном, что препятствует связыванию рецептора с молекулой ДНК; 2 - в присутствии гормона рецептор освобождается от шаперона, образуется димер рецептора, который присоединяется к молекуле ДНК и вызывает активацию транскрипции.

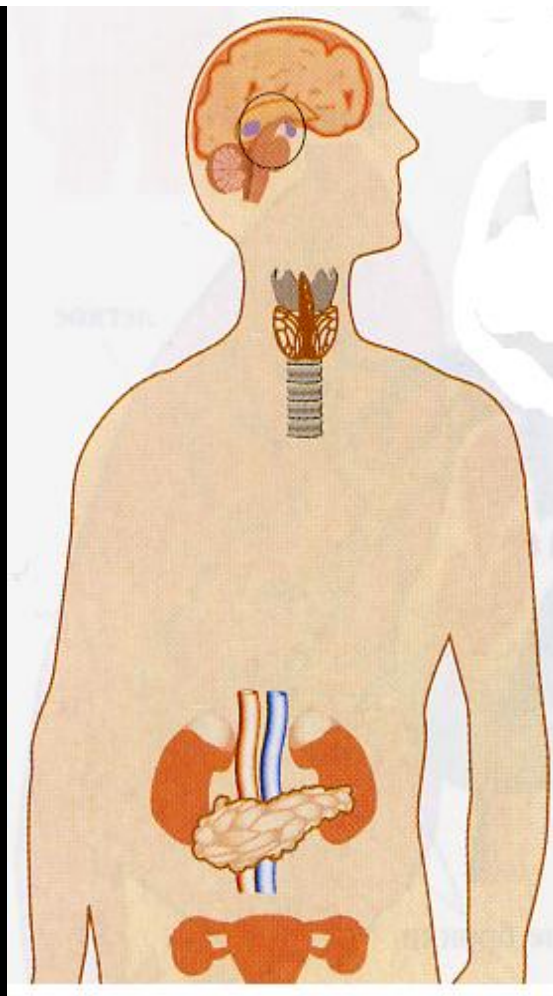
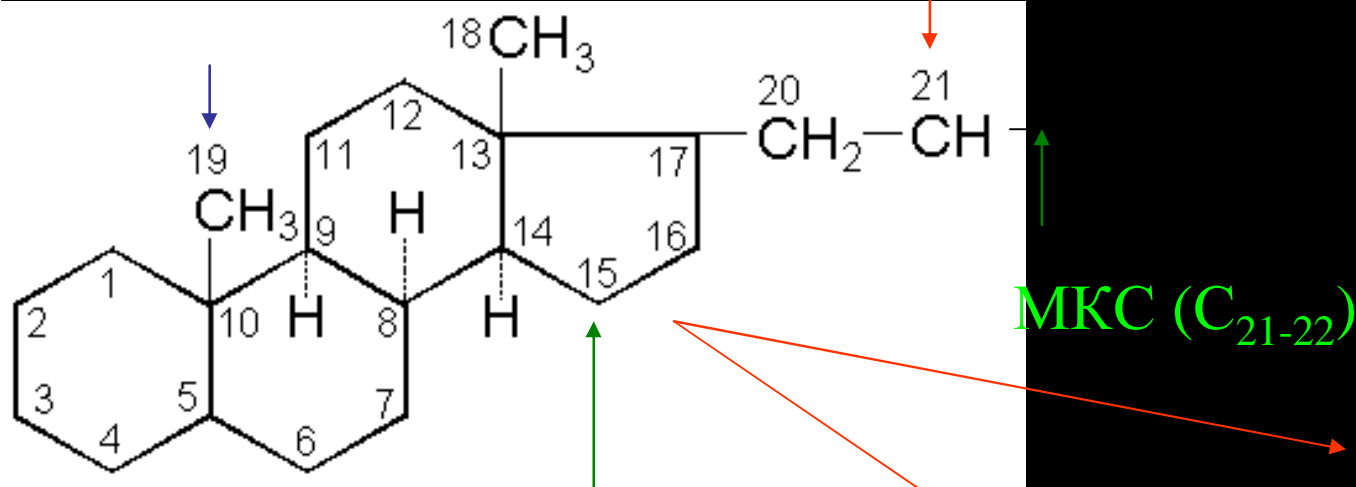
Холестерин ® Прегненолон ®

СТЕРОИДЫ (содержат атом углерода в определенном положении ЦПФ)

Эстрогены (C₁₈)

Андрогены (C₁₉)

Гестагены (C₂₁)

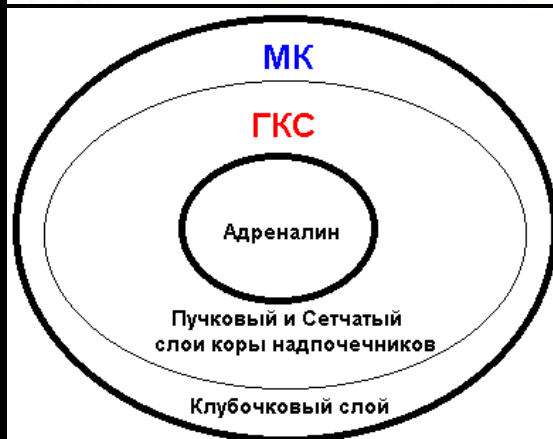


Кора надпочечников: ГКС (C₁₅)

клубочковый слой (наружный) - МКС

пучковый и сетчатый - ГКС (50)

Мозговой слой - НА и адреналин

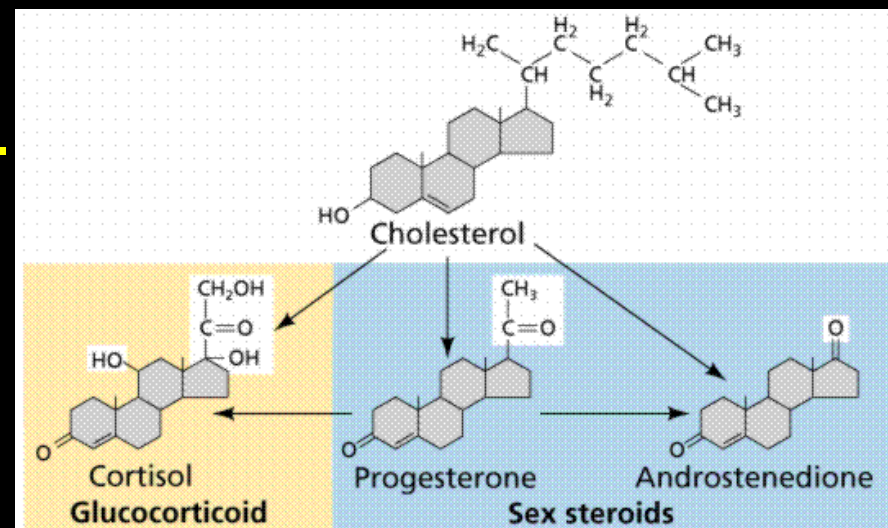


ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ)

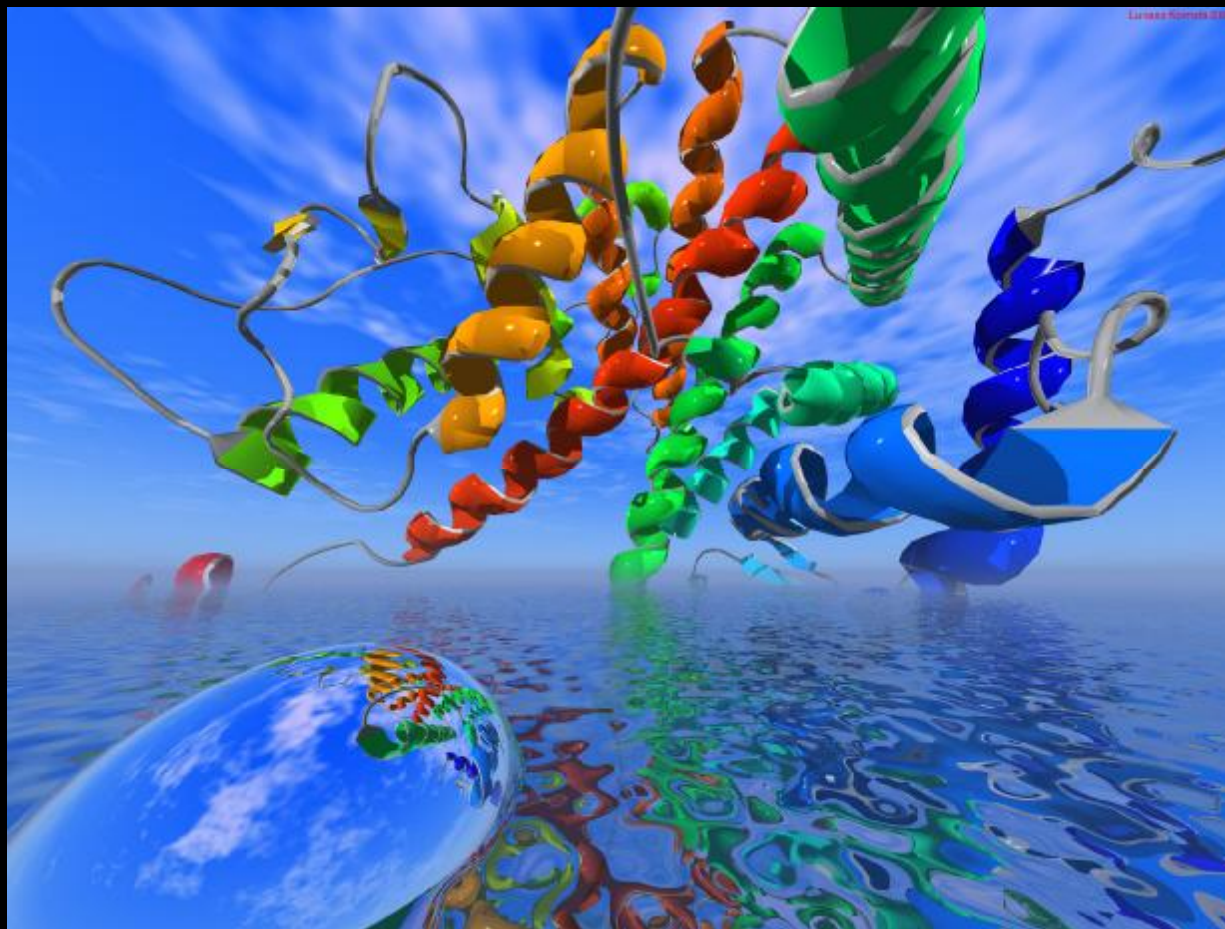
Это очень важная группа препаратов, которая широко используется в клинической практике.

Выделяют три основные группы гормонов :

- ∅ 1. Минералокортикоидные гормоны (кортикостероиды, вызывающие преимущественно натрий-задерживающий эффект) :
 - а) альдостерон;
 - б) 11-дезоксикортикостерон.
- ∅ 2. Глюкокортикоидные гормоны:
 - а) кортизол (гидрокортизон);
 - б) кортизон;
 - в) 11-дезоксикортизол;
 - г) 11-дегидрокортикостерон.
- ∅ 3. Половые гормоны:
 - а) андростерон;
 - б) андростендиол;
 - в) эстрон и прогестерон.



ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Глюкокортикоиды

Системного действия

1) Естественные

∅ Гидрокортизон

2) Полусинтетические (дегидрированные аналоги)

∅ Преднизолон

∅ Метилпреднизолон

3) Фторированные синтетические

∅ Бетаметазон, Дексаметазон, Триамцинолон

Глюкокортикоиды

Для местного применения (Топического действия)

Ингаляционные ГКС:

- Ø Беклометазона дипропионат - альдецин, беклазон, беклофорте, бекотид;
- Ø Будесонид - бенакорт, будесонид, пульмикорт;
- Ø Триамцинолон – азмакорт;
- Ø Флунизолид - ингакорт;
- Ø Флутиказона пропионат - фликсотид.

Интраназальные ГКС:

- Ø Беклометазона дипропионат - альдецин, беконазе, насобек;
- Ø Будесонид - бенарин, тафен назаль;
- Ø Мометазона фуруат - назонекс;
- Ø Флутиказона пропионат - фликсоназе.

Комбинированные препараты:

- Ø Будесонид и флутиказона пропионат (симбикорт и серетид).
- Ø Мометазона фуруат + формотерола фумарат (зенхейл)

Внутрисуставного применения

- Ø Бетаметазона дипропионат (Дипроспан), Триамцинолона ацетонид (Кеналог), метилпреднизолона ацетат (Метипред, Депо-Медрол), гидрокортизона ацетат

Трансдермального применения

- Ø Hydrocortisone, 0,1-1,0%, Desoxymethasone, 0,05% , Triamcinolone acetonide 0,02%, 0,05%, Betamethasone dipropionate 0,025%, Methylprednisolone aceponate, 0,1%, Mometasone furoate, 0,1%, Triamcinolone acetonide, 0,1%, Fluocinolone acetonide 0,025%

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Короткого действия

Кортизол (гидрокортизон)

Кортизон

Преднизон

Преднизолон

Метилпреднизолон

Средней продолжительности

Триамцинолон

Длительного действия

Бетаметазон

Дексаметазон

Глюкокортикоиды

- Ø Глюкокортикоиды являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников.
- Ø Полусинтетические препараты - преднизолон, дексаметазон и другие, представляют собой производные гидрокортизона, наиболее активного природного глюкокортикоида.

Глюкокортикоиды

- ∅ В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикоида: кортизон и гидрокортизон (кортизол).
- ∅ Кортизон - биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон.
- ∅ Оба природных глюкокортикоида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды.

Глюкокортикоиды

- Ø **Контроль за продукцией глюкокортикоидов осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.**
- Ø **Ключевым органом в регуляции синтеза глюкокортикоидов является гипоталамус, который реагирует на два стимула:**
- Ø **Уровень гидрокортизона в плазме крови и стресс.**

Глюкокортикоиды

В аденогипофизе (передней доле) синтезируются соответственно следующие гормоны:

- ∅ адренокортикотропный (АКТГ);**
- ∅ соматотропный (СТГ);**
- ∅ фолликулостимулирующий и лютеотропный гормоны (ФСГ, ЛТГ);**
- ∅ тиреотропный гормон (ТТГ).**

Глюкокортикоиды



Глюкокортикоиды

- ∅ При низком уровне глюкокортикоидов крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение и другие) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза.
- ∅ Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

Глюкокортикоиды

- ∅ При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус прекращает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор.
- ∅ Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи.

Глюкокортикоиды

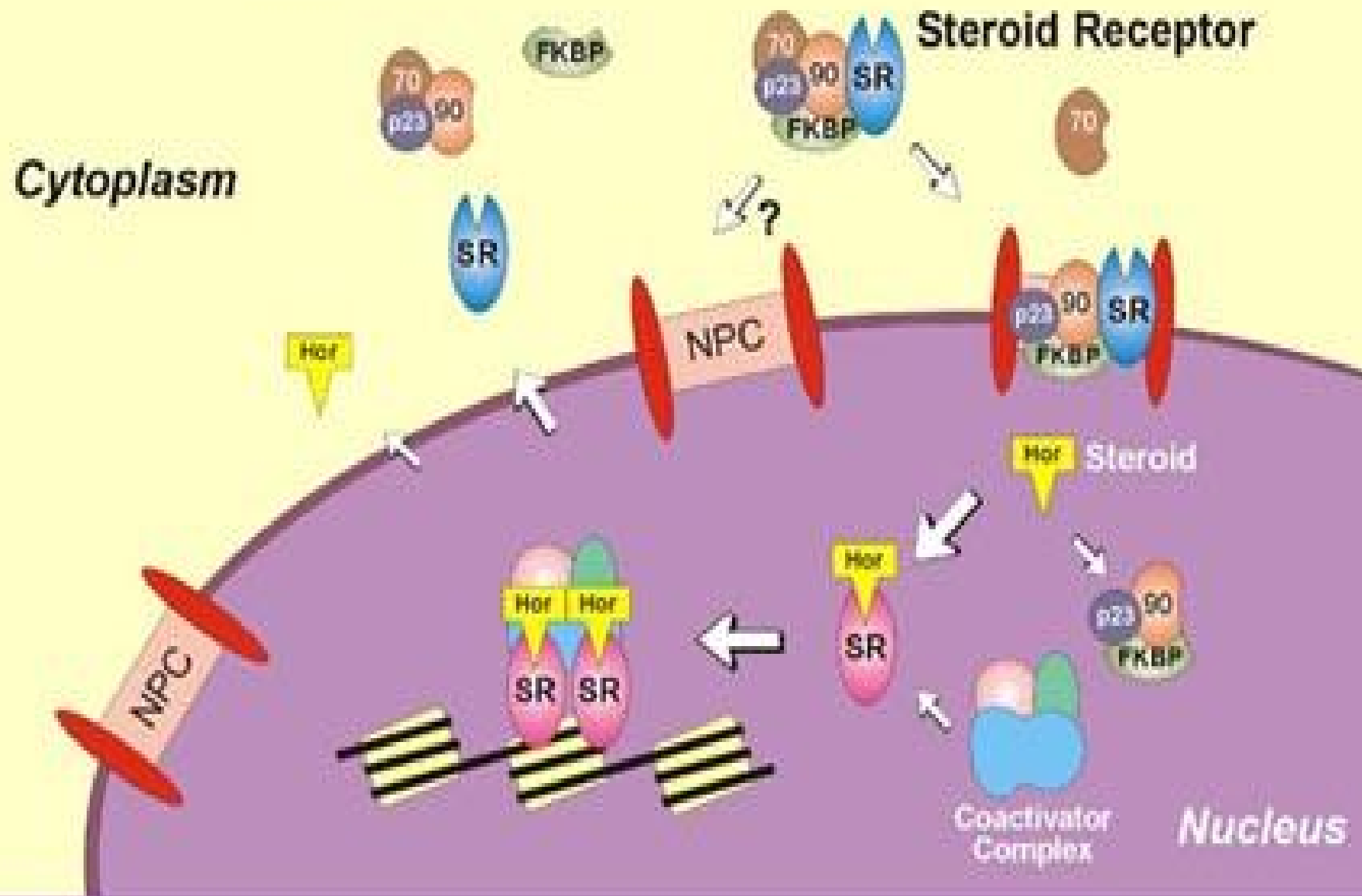
- ∅ У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг гидрокортизона, но при стрессе продукция его может возрасти до 250 мг. У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела.
- ∅ Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму.
- ∅ Особенностью циркадного ритма глюкокортикоидов является то, что максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6-8 часов) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы.

ФАРМАКОДИНАМИКА

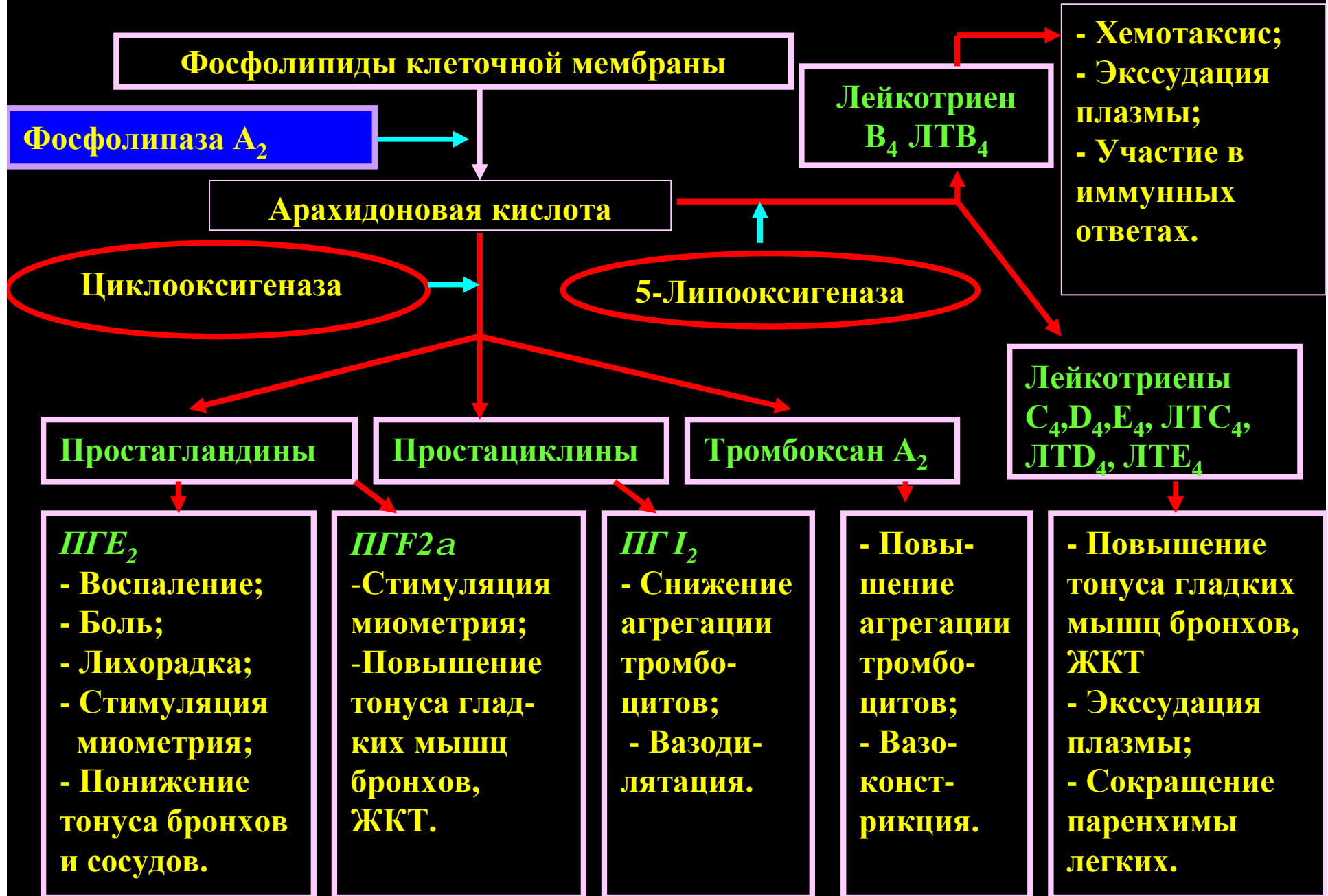
Механизм действия

- ∅ После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором.
- ∅ Активированный комплекс "глюкокортикоид-рецептор" проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК.
- ∅ В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки.
- ∅ Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу-А2 и, тем самым, подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Steroid Receptor Cycle



Некоторые метаболиты арахидоновой кислоты и их основные эффекты



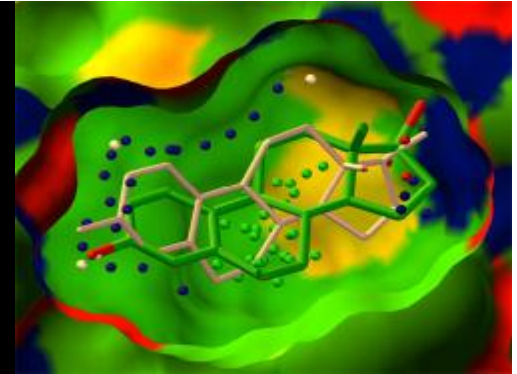
Глюкокортикоиды

- ∅ Таким образом, для проявления полного эффекта глюкокортикоидов необходимо несколько часов.
- ∅ Максимум фармакологической активности глюкокортикоидов приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади.
- ∅ Следует, однако, учитывать, что до конца механизм действия глюкокортикоидов не раскрыт.

Основные эффекты глюкокортикоидов

Противовоспалительное действие

- ∅ 1. Глюкокортикоиды стабилизируют мембраны клеток и лизосом (мембраностабилизирующий эффект), ограничивая тем самым выход из них ферментов и, в результате, повреждение тканей (при воспалении, гипоксии, шоке, ожогах). Глюкокортикоиды способствуют поддержанию целостности клеточной мембраны даже в присутствии токсинов, что снижает отечность клеток.
- ∅ 2. Глюкокортикоиды усиливают синтез липомодулина - эндогенного ингибитора фосфолипазы А-2, угнетая этим ее активность. Фосфолипаза А-2 способствует мобилизации арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран и образованию метаболитов этой кислоты (простагландины и лейкотриены), которые играют ключевую роль в процессе воспаления.



Основные эффекты глюкокортикоидов

Противовоспалительное действие

- ∅ **3. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют синтез межклеточного вещества - гиалуроновой кислоты, понижающей проницаемость сосудистой стенки. Уменьшение экссудации связывают также со снижением секреции гистамина, а также с изменением чувствительности адренорецепторов к катехоламинам (адреналин). Тонус сосудов повышается, а проницаемость снижается.**
- ∅ **4. Угнетение глюкокортикоидами пролиферации связывают со снижением синтеза белка и уменьшением поступления лейкоцитов в ткани. Происходит ограничение хемотаксиса, спонтанной миграции.**
- ∅ **Таким образом, глюкокортикоидные гормоны угнетают все основные фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.**

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Противовоспалительная активность*	Эквивалентная доза (по преднизолону 5мг.)
Короткого действия		
<i>Кортизол (гидрокортизон)</i>	1	20
<i>Кортизон</i>	0,8	25
<i>Преднизон</i>	4	5
<i>Преднизолон</i>	4	5
<i>Метилпреднизолон</i>	5	4
Средней продолжительности		
<i>Триамцинолон</i>	5	4
Длительного действия		
<i>Бетаметазон</i>	25	0,75
<i>Дексаметазон</i>	30	0,75
*-За единицу принята активность гидрокортизона		

Основные эффекты глюкокортикоидов

Иммунодепрессивный эффект

Угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей.

- ∅ 1. Тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность.
- ∅ 2. В-лимфоциты более устойчивы к действию ГК, но введение высоких доз метилпреднизолона ведет к снижению концентрации иммуноглобулинов, что связано с первоначальным усилением их катаболизма и последующим торможением синтеза. В то же время, у больных с иммунодефицитом глюкокортикоиды снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая тем самым уровень иммуноглобулинов.

Основные эффекты глюкокортикоидов

Иммунодепрессивный эффект

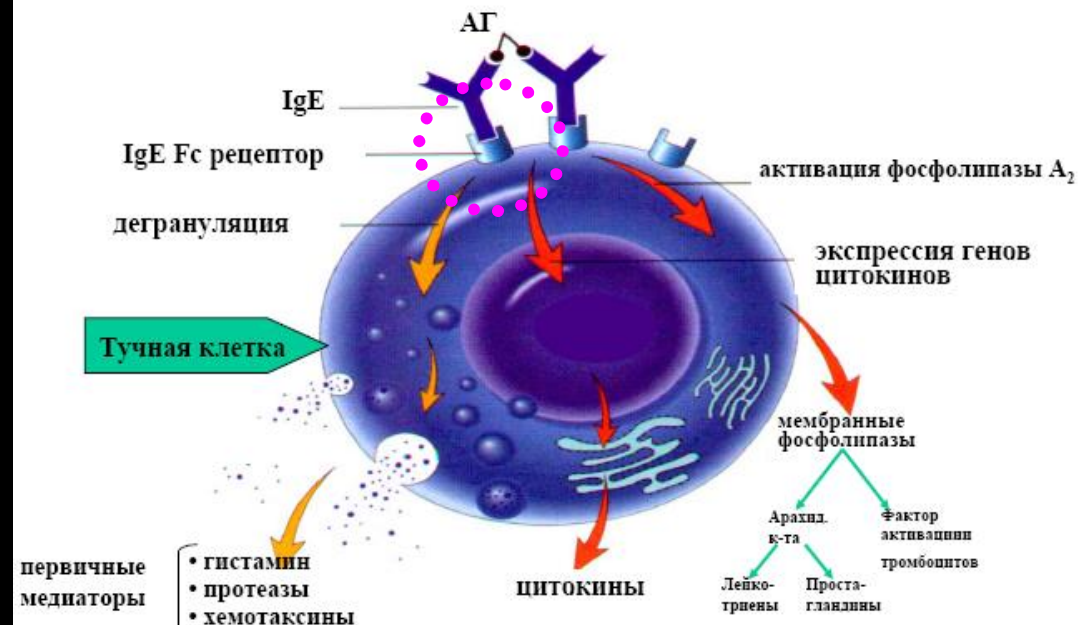
- ∅ 3. В последние годы выявлена способность ГК влиять на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспаления.
- ∅ 4. Подавляют выработку так называемых "провоспалительных" цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей), которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя, в частности, на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе ревматических заболеваний, бактериального менингита.

Основные эффекты глюкокортикоидов

Противоаллергический эффект

Ø Глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ I ТИПА



Основные эффекты глюкокортикоидов

Метаболический эффект

Углеводный обмен

∅ Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета. Таким образом, глюкокортикоиды являются контринсулярными гормонами.

Белковый обмен

∅ Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной тканях. Это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса костей и гипокальциемии развивается остеопороз.

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Противовоспалительная активность*	Эквивалентная доза (по преднизолону 5мг.)	Минералокортикоидная активность	Задержка натрия	Диабетогенность
Короткого действия					
<i>Кортизол</i> (гидрокортизон)	1	20	1	++	0,8
<i>Кортизон</i>	0,8	25	0,8	++	1
<i>Преднизон</i>	4	5	0,8	+	4
<i>Преднизолон</i>	4	5	0,8	+	4
<i>Метилпреднизолон</i>	5	4	0,1	0	4
Средней продолжительности					
<i>Триамцинолон</i>	5	4	0,05	0	6
Длительного действия					
<i>Бетаметазон</i>	25	0,75	0,05	0	25
<i>Дексаметазон</i>	30	0,75	0,05	0	30

*-За единицу принята активность гидрокортизона

Основные эффекты глюкокортикоидов

Метаболический эффект

Жировой обмен

- ∅ **Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.**

Основные эффекты глюкокортикоидов

Водно-электролитный обмен

- ∅ Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия. Это происходит за счет увеличения синтеза в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек, фермента пермиазы, который приводит к задержки натрия и воды.
- ∅ Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным ГК (кортизону и гидрокортизону), в меньшей – полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону).
- ∅ У фторированных препаратов – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералокортикоидная активность отсутствует.
- ∅ Поэтому при состояниях, в частности АГ, когда не требуется задержка воды рациональнее применять препараты синтетические дексаметазон, они так же не способствуют накоплению натрия в организме.

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Противовоспалительная активность*	Эквивалентная доза (по преднизолону 5мг.)	Минералокортикоидная активность	Задержка натрия	Диабетогенность
Короткого действия					
<i>Кортизол</i> (гидрокортизон)	1	20	1	++	0,8
<i>Кортизон</i>	0,8	25	0,8	++	1
<i>Преднизон</i>	4	5	0,8	+	4
<i>Преднизолон</i>	4	5	0,8	+	4
<i>Метилпреднизолон</i>	5	4	0,1	0	4
Средней продолжительности					
<i>Триамцинолон</i>	5	4	0,05	0	6
Длительного действия					
<i>Бетаметазон</i>	25	0,75	0,05	0	25
<i>Дексаметазон</i>	30	0,75	0,05	0	30

*-За единицу принята активность гидрокортизона

Основные эффекты глюкокортикоидов

Обмен кальция

Ø Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия.

Основные эффекты глюкокортикоидов

Эндокринная система

- Ø **Отмечается** угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении ГК и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием.
- Ø Вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза.

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Противо-воспалительная активность	Экв. доза (по преднизолону 5мг.)	Диабетогенность	Торможение секреции АКТГ	Пороговая доза вызывающая синдром Кушинга
Короткого действия					
<i>Кортизол (гидрокортизон)</i>	1	20	0,8	1	30
<i>Кортизон</i>	0,8	25	1	1	30
<i>Преднизон</i>	4	5	4	4	10
<i>Преднизолон</i>	4	5	4	4	10
<i>Метилпреднизолон</i>	5	4	4	4	8
Средней продолжительности					
<i>Триамцинолон</i>	5	4	6	5	8
Длительного действия					
<i>Бетаметазон</i>	25	0,75	25	30	
<i>Дексаметазон</i>	30	0,75	30	35	2

Основные эффекты глюкокортикоидов

Пермиссивный эффект (Сердечно-сосудистая система)

- Ø Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II. Может так же увеличиваться количество рецепторов к физиологически активным веществам (катехоламинам).
- Ø Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда.

Основные эффекты глюкокортикоидов

Кровь

- ∅ Вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению.
- ∅ В то же время, они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.
- ∅ При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы ГК отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Число нейтрофилов в среднем повышается на $4000/\text{мм}^3$ ($1700-7500/\text{мм}^3$).
- ∅ Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 часов, восстановление исходного состояния - через 24 часа.
- ∅ После завершения длительного курса ГК терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

Фармакокинетика глюкокортикоидов

Всасывание

- ∅ При приеме внутрь всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень.
- ∅ Инъекционные формы ГК выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенными являются сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты.
- ∅ Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся внутривенно.
- ∅ При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа. Среди водорастворимых существуют и такие эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолона сукцинат. После внутривенного введения он быстро гидролизуется с высвобождением активного метилпреднизолона.

Фармакокинетика глюкокортикоидов

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

Сравнительные фармакокинетические параметров некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Продолжительность эффекта (час)	$T_{1/2 \text{ мин}}$	Необходимость печеночной активации	Форма выпуска
Короткого действия				
<i>Кортизол</i> (гидрокортизон)	24-36	90	Нет	Амп. 0,025 и 0,1г.
<i>Кортизон</i>	24-36	30	Да	Таб. 0,025 и 0,05г. фл. по 10мл. 1мл.=0,025г.
<i>Преднизон</i>	24-36	60	Да	Таб. 0,001 и 0,005г.
<i>Преднизолон</i>	24-36	200	Нет	Таб. 0,001 и 0,005г. Амп. 0,025г.
<i>Метилпреднизолон</i>	24-36	200	Нет	Таб. 0,004г. Амп. 0,02; 0,04; 0,008г.
Сред. продолжительности				
<i>Триамцинолон</i>	до 48	200	Нет	Таб. 0,004г. Амп. 1мл- 0,01;0,04г.
Длительного действия				
<i>Бетаметазон</i>	>48	300	Нет	
<i>Дексаметазон</i>	>48	300	Нет	Таб. 0,0005г. Амп. 0,4%-1,0

Фармакокинетика глюкокортикоидов

Распределение, метаболизм, экскреция

- Ø **В плазме глюкокортикоиды** связаны с белками - транскортином и альбумином. Причем, если природные ГК связываются с белком на 90%, то полусинтетические – на 40-60%. Большая свободная фракция, одна из основных причин более высокой биологической эффективности.
- Ø **Метаболизируются** микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения.
- Ø **Кортизон и преднизон** вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно.
- Ø **Фторированные глюкокортикоиды** (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.
- Ø **Экскреция метаболитов** осуществляется почками.
- Ø **При почечной недостаточности** коррекция дозы не производится.

Сравнительные фармакокинетические параметров некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Связь с белками плазмы крови			% разрушенного глюкокортикоида в плаценте	Метаболизм	Выведение
	Транс-кортином	Альбуминами	Свободная фракция			
Короткого действия						
<i>Кортизол</i> (гидрокортизон)	80	10	10	67	Печень	Почки
<i>Кортизон</i>	80	10	10	-	Печень	Почки
<i>Преднизон</i>	-	-	-	54	Печень	Почки
<i>Преднизолон</i>	-	-	-	51	Печень	Почки
<i>Метилпреднизолон</i>	-	-	-	-	Печень	Почки
Средней продолжительности						
<i>Триамцинолон</i>	-	-	-	-	Печень	Почки
Длительного действия						
<i>Бетаметазон</i>	5	55	40	2	Печень	Почки
<i>Дексаметазон</i>	5	55	40	3	Печень	Почки

Взаимодействие глюкокортикоидных препаратов

Факторы усиливающие активность
глюкокортикоидных препаратов

- ∅ *Повышение активности* глюкокортикоидов с **возрастанием опасности развития нежелательных реакций** отмечается при гипоальбуминемии, острых заболеваниях печени, гипотиреозе, повышении уровня эстрогенов.
- ∅ *Повышение активности* глюкокортикоидов отмечается при **сопутствующем назначении эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикоидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогенов.**

Взаимодействие глюкокортикоидных препаратов

Ослабление эффекта

глюкокортикоидов наблюдается:

- ∅ **Снижение активности глюкокортикоидов наблюдается при гипертиреозе**
- ∅ **при параллельном приеме индукторов микросомальных ферментов печени – фенобарбитала, фенитоина, рифампицина и других.**

Взаимодействие глюкокортикоидных препаратов

Наряду с модификацией действия глюкокортикоидов под влиянием других лекарственных препаратов, следует помнить, что глюкокортикоиды сами могут изменять активность ряда лекарств:

- ∅ **ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных лекарственных препаратов;**
- ∅ **усиливают действие теофиллина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов;**
- ∅ **ГКС и сердечные гликозиды.**

Данные препараты приводят к увеличению выделения ионов калия из организма, поэтому увеличивается риск возникновения гипокалиемических реакций.

- ∅ **Сами ГКС являются индукторами микросомального окисления и ускоряют метаболизм многих ЛС дигитоксина, левомицетина, изоксазолпенициллинов.**

Нежелательные реакции при использовании глюкокортикоидов

Костно-мышечная система: <ul style="list-style-type: none">- миопатия- остеопороз- патологические переломы- компрессионные переломы позвонков- асептический некроз головки бедренной кости	Желудочно-кишечный тракт: <ul style="list-style-type: none">- стероидные язвы желудка и кишечника- кровотечения, перфорации- эзофагит- диспепсия- панкреатит
Кожа: <ul style="list-style-type: none">- кровоизлияния- угри и стрии- истончение кожи- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)	Эндокринная система: <ul style="list-style-type: none">- задержка полового созревания- угнетение ГНС*- замедление роста у детей- нарушение менструального цикла (вторичная аменорея)- стероидный диабет, манифестация латентного диабета
Регенерация: <ul style="list-style-type: none">- нарушение заживления ран	Сердечно-сосудистая система: <ul style="list-style-type: none">- гипертензия
Центральная нервная система: <ul style="list-style-type: none">- неустойчивое настроение- психоз- синдром псевдо опухоли мозга	Водно-электролитный обмен: <ul style="list-style-type: none">- задержка натрия и воды- гипокалиемия- отеки
Глаза: <ul style="list-style-type: none">- глаукома- задняя субкапсулярная катаракта	Иммунитет: <ul style="list-style-type: none">- "смазывание" клинической картины инфекций- активизация туберкулеза и иных инфекций
Метаболические: <ul style="list-style-type: none">- гипергликемия- гиперлипидемия- кушингоидный синдром	

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- Ø Глюкокортикоиды сравнивают с обоюдоострым мечом.
- Ø С одной стороны, они являются препаратами, обладающими мощной терапевтической активностью, которые позволяют быстро добиться положительной динамики состояния пациента, например, уменьшения болей при выраженном суставном синдроме.
- Ø А с другой, - многочисленные нежелательные реакции являются причиной обращения к глюкокортикоидам тогда, когда исчерпаны возможности терапии другими лекарственными препаратами.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ∅ При системной терапии глюкокортикоидов в фармакологических дозах нежелательные реакции развиваются у 50-80% больных.
- ∅ Современные методы применения глюкокортикоидов (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии.
- ∅ Однако при любой схеме терапии необходимо проводить контроль за нежелательными реакциями.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Методы контроля нежелательных реакций

- ∅ Наблюдение за динамикой массы тела.
- ∅ Контроль артериального давления.
- ∅ Исследование сахара крови и мочи.
- ∅ Контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении диуретиков, назначают препараты калия.
- ∅ Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. У больных с диспептическими явлениями для предупреждения язвообразования назначают антациды, однако их протективное действие твердо не доказано.
- ∅ Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в дозе $\geq 7,5$ мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей.
- ∅ Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения - асептического некроза костей. Необходимо предупреждать больных о возможности его развития. При появлении любых "новых" болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.
- ∅ Офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.
- ∅ Контроль за развитием инфекционных осложнений.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- ∅ К наиболее тяжелым осложнениям терапии глюкокортикоидами, потенциально опасным для жизни, относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении, особенно при несоблюдении принципов длительного их назначения.
- ∅ Торможение синтеза АКТГ по принципу отрицательной обратной связи.
- ∅ В тяжелых случаях возникает полная надпочечниковая недостаточность синдром Уотерха-Фридериксена.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Доза.

- ∅ При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки преднизолона или 10-30 мг/сутки гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит.
- ∅ Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия.
- ∅ Причем, полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит только через 6-12 месяцев.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Длительность курса.

- ∅ При курсе глюкокортикоидов до 10 дней (в дозе не более 40 мг преднизолона в сутки) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме глюкокортикоидов в течение нескольких недель может возникнуть атрофия коры надпочечников.

Время приема.

- ∅ Необходимо учитывать циркадный ритм выработки глюкокортикоидов, поэтому опаснее давать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром.

Вид препарата.

- ∅ В наибольшей степени угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечается при приеме фторированных глюкокортикоидов – триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона, обладающих наиболее продолжительным действием.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Клиника синдрома "отмены" глюкокортикоидов

- ∅ Тяжесть синдрома "отмены" зависит от степени сохранности функции коры надпочечников.
- ∅ *В легких случаях* у больных после отмены глюкокортикоидов появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры.
- ∅ *В тяжелых случаях*, особенно при больших стрессах, может развиваться классический аддисонический криз, сопровождающийся рвотой, коллапсом, судорогами.
- ∅ Без введения глюкокортикоидов больные быстро погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

- ∅ **За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом.**
- ∅ **Максимально широко использовать альтернирующую терапию.**
- ∅ **При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема глюкокортикоидов. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно – на 2,5 мг каждые 1-3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг (преднизолона).**
- ∅ **После отмены глюкокортикоидов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.**

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Экзогенный синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм)

- ∅ Проявляется особым габитусом больного: увеличения массы тела, атрофии кожи, стрии, акне, гирсутизм, отеки, признаки геморрагического васкулита, артериальная гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, миопатии, остеопороз, задержка роста у детей, нейтрофильный лейкоцитоз, эозинопения и лейкопения.
- ∅ При данном симптомокомплексе одним из первых появляется изменения со стороны ЦНС.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Стимулирующее влияние на ЦНС

Ø Одними из первых симптомов появляются плаксивость, агрессивность, неустойчивое настроения, иногда психоз и судороги. Это связано не только со стимулирующим влиянием на ЦНС, но и с задержкой жидкости и натрия в организме.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Немые язвы

- Ø **Особенно велика их опасность при одновременном приеме с НПВП.**
- Ø **ГКС увеличивают выработку соляной кислоты и ферментов в желудке и одновременно блокируют синтез простагландинов, что приводит к снижению цитопротективного действия их на слизистую желудка**

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Замедление регенерации ран.

∅ Это связано с катаболической направленностью обмена веществ в организме пациента.

∅ Происходит снижение синтеза белка и следовательно и пластического материала.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Задержка жидкости в организме

- Ø Обычно возникает у препаратов имеющие минералокортикоидную активность.
- Ø Поэтому у больных с отеком мозга, легких рекомендуется использовать ГКС имеющие минимальную активность в отношении задержки жидкости (дексаметазон, метилпреднизолон, триамцинолон).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Гипокалиемия

Возникает из-за задержки воды и натрия компенсаторно теряется калий, что ведет к гипокалиемии, приводящей к следующим нарушениям:

- ∅ Ослаблению нервно-мышечной передачи импульсов;
- ∅ Снижению сократительной активности мышц;
- ∅ Атонии гладких мышц;
- ∅ Снижению силы сердечных сокращений и появлению сердечных аритмий;
- ∅ Появлению очагов микронекроза в миокарде;
- ∅ Рекомендовано дотировать калий (панангином, аспаркамом, калием хлоридом).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Миопатия

- ∅ Протекает легче у детей, и проявляется в симметричном поражении проксимальных отделов конечностей и туловища, в мышечной слабости, нарушении нормальных движений.
- ∅ Наиболее часто возникает на прием триамцинолона.

Склонность к тромбообразованию

- ∅ Снижают образование плазмина в результате происходит снижение фибринолитической активности крови.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Глаукома и катаракта

- Ø Длительный прием ГКС приводит в возникновению катаракт и глаукомы.
- Ø Глаукома формируется в результате деструкции соединительной ткани угла передней камеры глаза, снижения оттока жидкости через фонтановы пространства и приводит к увеличению внутриглазного давления.

Клиническая картина гиповитаминозов

- Ø Это происходит из-за ускорения метаболизма в печени витаминов Д, А, Е, фолиевой кислоты.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Поражение костно-мышечной системы

- ∅ Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев, причем назначение препаратов через день (альтернирующая схема) не ослабляет костных поражений.
- ∅ Для профилактики и лечения рекомендуются препараты кальция, витамин Д, тиазидные диуретики с одновременным ограничением потребления натрия, бифосфонатов, половых гормонов.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами

- ∅ **Возникают в связи с иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов, чем снижают сопротивляемость к инфекциям;**
- ∅ **Инфекционным осложнениям (бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным) особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. При их развитии, помимо проведения специфической терапии, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикоидов или перевести больного на альтернирующую терапию.**
- ∅ ***Бактериальные инфекции* возникают наиболее часто. Проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафилококки и грам(-) бактерии кишечной группы. Это надо иметь в виду при выборе эмпирической антибактериальной терапии.**
- ∅ ***Туберкулез.* Больные с положительными туберкулиновыми реакциями подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии глюкокортикоидами они должны с профилактической целью получать изониазид.**
- ∅ ***Вирусные инфекции.* Применение глюкокортикоидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций, отмечены случаи смерти от ветряной оспы и других герпетических инфекций. Поэтому при контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 часов должен получить специфический иммуноглобулин. При развитии этих инфекций следует провести лечение ацикловиром внутривенно в течение 7 дней.**
- ∅ **Если курс терапии глюкокортикоидов превышает 2 недели, то у таких больных не рекомендуется применять живые вирусные вакцины.**

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следует отметить, что большинство побочных эффектов поддаются коррекции.

Однако к числу необратимых эффектов при длительном применении глюкокортикоидов, более 1,5 лет, относят:

- ∅ *Задержку роста у детей (катаболическая направленность белкового обмена и снижение уровня кальция в крови)*
- ∅ *Субкапсулярную катаракту у детей (возникает при семейной предрасположенности)*
- ∅ *Стероидный диабет (возникает при длительном использовании ГКС у лиц с предиабетом)*
- ∅ *Тератогенный эффект*

Показания к применению препаратов глюкокортикоидных гормонов

- ∅ 1. Как средство заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности (при болезни Аддисона) в комбинации с минералокортикоидами).
- ∅ 2. Как средство противовоспалительной терапии :
 - при коллагенозах (диффузных заболеваниях соединительной ткани, например, ревматизм, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка). Обычно по этому показанию глюкокортикоиды назначают в комбинации с другими средствами при самых тяжелых случаях:
 - при тяжелых формах гломерулонефрита;
 - при тяжелых формах гепатита;
 - при заболеваниях глаз воспалительной этиологии (интерстициальный кератит, конъюнктивиты, ириты, иридоциклиты, и т. д.);
 - при заболеваниях кожи (воспалительные дерматозы, экзема, псориаз и др.).
- ∅ 3. Как средство противоаллергической терапии :
 - при бронхиальной астме;
 - при аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении.
- ∅ 4. С целью снижения проницаемости сосудистой стенки, мембран вообще :
 - при остром отеке мозга и легких;
 - при токсических и токсикосептических формах пневмоний (особенно у детей);
 - токсические, токсикосептические поражения ЖКТ стафилококковой и вирусной этиологии;
 - при комплексной терапии шока (любого).
- ∅ 5. С целью влияния на систему крови :
 - при анемиях, тромбоцитопениях;
 - для подавления реакции отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей.

**Существует три принципиально различных вида
глюкокортикоидной терапии.**

∅ Заместительная терапия ГКС;

∅ Супрессорная терапия ГКС;

∅ Фармакодинамическая терапия ГКС.

Заместительная терапия

- ∅ Необходимость в такой терапии возникает при надпочечниковой недостаточности.
- ∅ Она может быть первичной при сепсисе, кровоизлиянии в надпочечники, туберкулезном поражении надпочечников. В этих случаях назначают естественные глюкокортикоиды обладающие глюко- и минералокортикоидной активностью.
- ∅ Вторичная надпочечниковая недостаточность (при гипопитуитаризме), назначают синтетические ГКС без минералокортикоидной активности.
- ∅ После выведения больного из острого состояния используют *физиологические дозы* ГК.
- ∅ Для заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности глюкокортикоиды могут применяться в течение всей жизни.
- ∅ При этом кортизон или гидрокортизон вводятся с учетом циркадного ритма – $2/3$ дозы утром 7-8 часов утра и $1/3$ в 14-15 часов . При стрессе дозу увеличивают в 2-5 раз.

Супрессивная терапия

- ∅ Применение глюкокортикоидов при адреногенитальном синдроме в *фармакологических* (супрафизиологических) дозах, что ведет к подавлению секреции адренокортикотропного гормона и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников.
- ∅ Обычно предпочтение отдается препаратам с минералокортикоидной активностью - гидрокортизон.
- ∅ В этом случае только $1/3$ суточной дозы кортизона или гидрокортизона дается утром, а $2/3$ дозы вечером.
- ∅ Другим вариантом является назначение глюкокортикоидов равными дозами 3 раза в день.
- ∅ Режим и дозу подбирают индивидуально, таким образом что бы уровень 17-гидроксикортикостероидов в моче оставался нормальным.

Фармакодинамическая терапия

- ∅ Представляет собой наиболее частый вариант использования глюкокортикоидов, которые при этом также назначают в *фармакологических дозах*.
- ∅ Этот вид терапии используют при лечении воспалительных и аллергических процессов. При системной терапии следует учитывать два принципиальных положения:
- ∅ назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, протившоковое и противорвотное действие;
- ∅ при большинстве заболеваний глюкокортикоиды вызывают симптоматическое улучшение и не влияют на первопричину заболевания, то есть лечение препаратами не является этиотропным.

Фармакодинамическая терапия подразделяется на

∅ Интенсивную;

∅ Лимитирующую;

∅ Долговременную.

Интенсивная фармакодинамическая терапия

- ∅ Интенсивную фармакодинамическую терапию проводят при тяжелых состояниях угрожающие жизни больного (травматический, геморрагический, септический, кардиогенный шок, астматический статус, ожоговая болезнь, отек легкого, мозга).
- ∅ В этих случаях препараты вводят внутривенно, начиная с больших доз (5 мг/кг/ в сутки) и при отсутствии эффекта дозу увеличивают каждые 2-4 часа на 25-50%.
- ∅ Можно использовать только в течении 1-2 суток.
- ∅ Препараты отменяют сразу и одновременно.
- ∅ Можно использовать препараты только без минералокортикоидной активности (метилпреднизолон и дексаметазон).

Лимитирующая фармакодинамическая терапия

- ∅ Лимитирующую фармакодинамическую терапию проводят при подострых и хронических воспалительных процессах (тромбоцитопеническая пурпура, нефротический синдром, язвенный колит, тяжелое течение БА).
- ∅ Данная терапия длится как правило месяцами, применяются дозы выше физиологических (1-3 мг/кг/ в сутки), с учетом циркадного ритма.
- ∅ После того как получена клиническая и лабораторная положительная динамика, глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) начинают постепенно отменять.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия

- ∅ При снижении суточной дозы глюкокортикоидов необходимо учитывать, что полным заместительным эффектом эндогенных гормонов обладают дозы препаратов (например, преднизолона), превышающие 10 мг.
- ∅ Поэтому снижение дозы преднизолона до 10-15 мг/сут с более высокой можно проводить быстро.
- ∅ Однако в дальнейшем все необходимо делать медленно, обычно не быстрее, чем на 2,5-5 мг в течение 5-7 дней.
- ∅ В течение полугода с момента отмены длительной глюкокортикостероидной терапии в случаях стрессов, присоединения инфекционных заболеваний следует вновь назначать гормональные препараты.
- ∅ Перед хирургической операцией (даже при экстракции зуба, эндоскопических исследованиях) больному нужно дать 25-30 мг преднизолона, повторить за час до операции и далее через каждые шесть часов в течение суток.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия

∅ При достижении дозы 7,5-10 мг/сут можно продолжить отмену препарата, но течение основного заболевания и синдрома отмены, не всегда даст такую возможность, поэтому возможно применение следующих схем ведения больных с целью стимуляции надпочечников.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия

- ∅ **Альтернирующая схема** (больной утром получает сразу 2 суточные дозы, а на следующий день препарат не назначают).
- ∅ Так как беклометазон и дексаметазон обладают выраженным угнетающим действием на ГГ систему, то в данных ситуациях их лучше не применять. Эти препараты лучше назначать в ситуациях когда прерывистая схема не применима.
- ∅ **Интермитирующая схема** (больному 3-4 дня дают препарат, затем 3-4 дня делают перерыв)
- ∅ **Пульс-терапия** (больному 1 раз в неделю вводят большую дозу – не менее 1 г., а в последующие назначают очень маленькие дозы).
- ∅ После данных видов терапии дополнительная секреция собственных ГКС отсутствует примерно в течении 1 года, поэтому когда возникают стрессорные ситуации необходимо назначать ГКС.

Долговременная фармакодинамическая терапия

Долговременная фармакодинамическая терапия

- ∅ Иногда используется для лечения заболеваний с хроническим течением.
- ∅ Продолжаться такая терапия может годами.
- ∅ При этом используются дозы немного превышающие физиологические (2,5-10 мг/сут).
- ∅ Назначают внутрь с учетом циркадного ритма освобождения ГКС.
- ∅ Темпы отмены очень медленные месяцы и годы.
- ∅ В данном виде терапии не использовать кортизон и кортизол так как обладают выраженной минералокортикоидной активностью.

Препараты кортикостероидов для внутрисуставного введения

<p>Препараты длительного действия Бетаметазона фосфат, дипропионат («Дипроспан» Шеринг-Плау, США «Флостерон», Словения)</p>	<p>7 мг амп.</p>	<p>Комбинированный препарат, включающий быстро и медленно растворимую соли. Действие быстрое и длительное. Периартикулярно вводится без осложнений.</p>
<p>Триамцинолона ацетонид «Кеналог», «Трикорт»)</p>	<p>40 мг амп.</p>	<p>Фторосодержащий препарат. При повторном введении обычны системные эффекты. Нежелателен для периартикулярного введения.</p>
<p>Препараты средней длительности действия Метилпреднизолона ацетат («Метипред», Финляндия, «Депо-Медрол», США)</p>	<p>40 мг/мл флаконы</p>	<p>Препарат уступает Триамцинолону по длительности действия, но вызывает меньше осложнений. При периартикулярном введении не вызывает местной дистрофии.</p>
<p>Препараты относительно короткого действия Гидрокортизона ацетат (Венгрия) (Россия)</p>	<p>125 мг; 50 мг флаконы; амп.</p>	<p>Препарат удобен для периартикулярного введения. Практически отсутствует системный эффект. Кристаллы отечественного препарата не всегда проходят через иглу 0,4-19 мм.</p>

Ситуации предпочтительного применения кортикостероидов

Бетаметазон	Триамцинолон	Гидрокортизон
Активный артрит	Активный артрит	Умеренный артрит
Упорный синовит при остеоартрозе	Упорный синовит при остеоартрозе	Синовит при остеоартрозе
Бурсит при воспалительных и невоспалительных артропатиях	Бурсит при воспалительных артропатиях	Бурсит при остеоартрозе и хронической травме
Периартикулярные (в том числе резистентные к гидрокортизону) поражения		Периартикулярные поражения

Европейская классификация потенциальной активности местных ГКС (Miller & Munro)

Химические названия	Некоторые торговые названия
Слабые (класс 1)	
Fluocinolone acetonide, 0,0025%	
Hydrocortisone, 0,1-1,0%	Гидрокортизон
Средние (класс 2)	
Alclometasone dipropionate, 0,05%	
Betamethasone valerate, 0,025%	Бетновейт
Prednicarbate	Дерматол
Clobetasone butirate, 0,05%	
Desoxymethasone, 0,05%	
Fluocinolone acetonide 0,00625%	
Fluocortolone (hexanoate, 0,1-0,25%+pivalate 0,1%-0,25%)	
Flurandrenolone 0,0125%	
Triamcinolone acetonide 0,02%, 0,05%	

Европейская классификация потенциальной активности местных ГКС (Miller & Munro)

Химические названия	Некоторые торговые названия
Сильные (класс 3)	
Betamethasone dipropionate, 0,025%, 0,05%	Белодерм
Betamethasone valerate, 0,1%	Целестодерм
Budesonide, 0,025%	Апулеин
Diflucortolone valerate, 0,1%	Травокорт
Fluclorolone acetonide, 0,025%	Синалар, Синафлар
Flucinonide, 0,05%	Флуцинар
Hydrocortisone butyrate, 0,1%	Локоид
Methylprednisolone aceponate, 0,1%	Адвантан
Mometasone furoate, 0,1%	Элоком
Triamcinolone acetonide, 0,1%	Фторокорт, Триакорт
Очень сильные (класс 4)	
Clobetasol propionate, 0,05%	Дермовейт
Diflucortolone valerate, 0,3%	

Лечение дерматитов

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ИНФЕКЦИИ



Ингаляционные и интраназальные глюкокортикостероиды

Роль ИГКС в лечении астмы

«Ингаляционные кортикостероиды являются одними из наиболее эффективных препаратов для контроля заболевания, доступными на сегодняшний день»¹

– Адаптировано из GINA 2010

- Ø Все международные рекомендации утверждают, что ИГКС являются важным компонентом лечения персистирующей астмы любой степени тяжести.²**
- Ø Монотерапия ИГКС может помочь контролировать персистирующую астму у значительной части пациентов.²**
- Ø Противовоспалительные эффекты могут снижать гиперчувствительность дыхательных путей, частоту и тяжесть обострений.^{3,4}**
- Ø Регулярное использование ИГКС может помочь снизить количество связанных с астмой обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и других нежелательных исходов, обусловленных БА^{5,6}**

GINA = глобальная инициатива по астме; ИГКС = ингаляционные кортикостероиды.

1. глобальная инициатива по астме (GINA). *Карманное руководство по контролю и предотвращению астмы*. 2010. Доступно по адресу: <http://www.ginasthma.org/>. 2. Humbert M. *Chest*. 2006;130:29S–40S. 3. Координационный комитет Национальной образовательной и профилактической программы по астме. *Отчёт экспертного совета 3: Руководство по диагностике и контролю астмы*. Национальный институт сердца, лёгких и крови. Национальный институт здравоохранения. Bethesda, MD; Октябрь 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm/>. 4. глобальная инициатива по астме (GINA). *Всемирная стратегия контроля и предотвращения астмы*. 2010. Доступно по адресу: <http://www.ginasthma.org/>. 5. Suissa S с соавт. *N Engl J Med*. 2000;343:332–336. 6. Williams LK с соавт. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1288–1293.

Ингаляционные и интраназальные глюкокортикостероиды

- Ø Ингаляционные и интраназальные (И/ИН) глюкокортикостероиды произвели революцию в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита, став препаратами первого выбора в базисной терапии этих заболеваний.
- Ø Не вызывает сомнений, что они обладают гораздо более высоким терапевтическим индексом по сравнению с пероральными ГКС и намного безопаснее последних благодаря низкой системной биодоступности.
- Ø Однако представление об отсутствии системных побочных эффектов (ПЭ) у И/ИН ГКС оказалось ошибочным.

Ингаляционные и интраназальные глюкокортикостероиды

- ∅ Широко используемые таблицы эквивалентных доз ингаляционных ГКС создали мнение об их практически полной взаимозаменяемости, тогда как между препаратами этого класса есть существенные различия.
- ∅ Прежде всего, это касается различий между более старыми (беклометазона дипропионат, будесонид, триамцинолона ацетонид) и относительно новыми (флутиказона пропионат, мометазона фураат) ГКС, которые наряду с усилением лечебного действия могут приводить и к более выраженным системным НПР.

Суточные дозы ингаляционных стероидов для детей

	Средние дозы	Высокие дозы
Триамцинолона ацетонид	800-1000 мкг	> 1000 мкг
Флунизолид	500-1000 мкг	> 1000 мкг
Беклометазон	400-600 мкг	> 600 мкг
Будезонид	200-400 мкг	> 400 мкг
Флутиказон	200-400 мкг	> 400 мкг

Различия между представителями класса И/ИН ГКС обусловлены многими факторами, среди которых одни из первых ролей играют их фармакокинетические характеристики.

Оптимальные свойства И/ИН ГКС включают:

- ∅ Высокое сродство и активность в отношении ГКС-рецепторов;**
- ∅ Длительное сохранение концентрации в месте терапевтического действия при минимальном поступлении в ротоглотку;**
- ∅ Высокую степень инактивации при первом прохождении через печень;**
- ∅ Быструю системную элиминацию;**
- ∅ Низкий уровень системного распределения в тканях;**
- ∅ Низкую системную биоактивность в терапевтических дозах.**

Различия между представителями класса И/ИН ГКС обусловлены многими факторами, среди которых одни из первых ролей играют их фармакокинетические характеристики.

∅ Безусловно, не существует препарата, который удовлетворял бы всем этим критериям, а любое повышение терапевтического эффекта будет сопровождаться усилением НПР.

В клинике применяются в основном следующие интраназальные и ингаляционные глюкокортикостероиды:

∅ Беклометазона дипропионат,

∅ Будесонид,

∅ Мометазона фуруат,

∅ Триамцинолона ацетонид,

∅ Флутиказона пропионат.

В России эти препараты доступны под торговыми марками:

Ингаляционные ГКС:

- Ø Беклометазона дипропионат - альдецин, беклазон, беклофорте, бекотид;
- Ø Будесонид - бенакорт, будесонид, пульмикорт;
- Ø Триамцинолон – азмакорт;
- Ø Флунизолид - ингакорт;
- Ø Флутиказона пропионат - фликсотид.

Интраназальные ГКС:

- Ø Беклометазона дипропионат - альдецин, беконазе, насобек;
- Ø Будесонид - бенарин, тафен назаль;
- Ø Мометазона фураат - назонекс;
- Ø Флутиказона пропионат - фликсоназе.

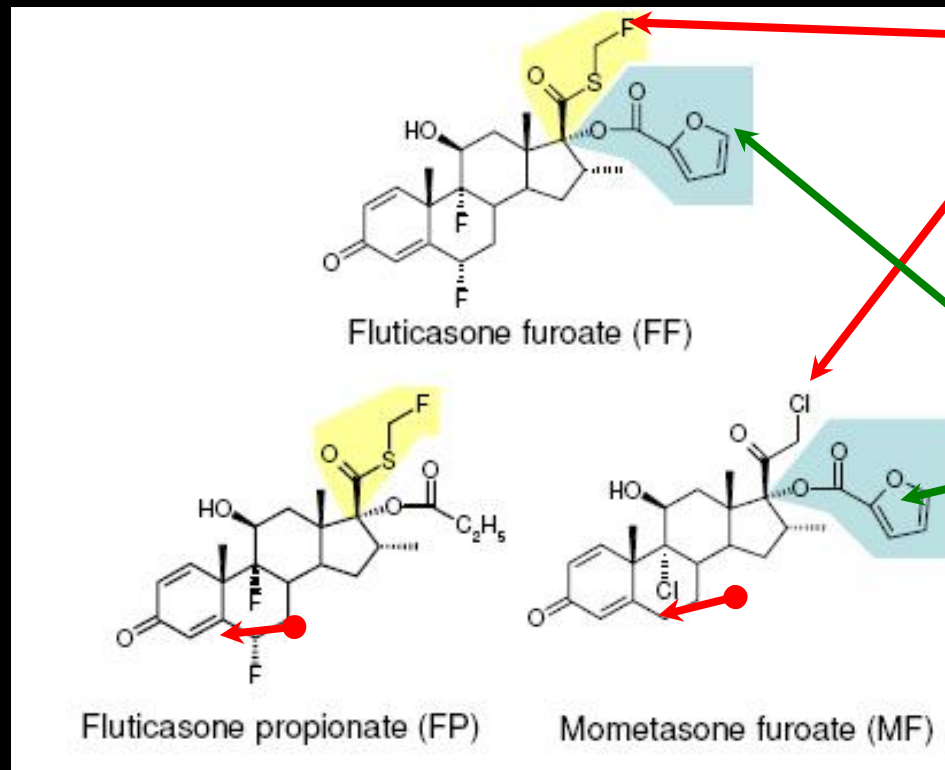
Комбинированные препараты:

- Ø Будесонид и флутиказона пропионат входят в состав препаратов симбикорт и серетид.

Глюкокортикоидная активность

- ∅ В порядке уменьшения местной активности (по вазоконстрикторному тесту Макензи) и сродства к ГКС-рецепторам легких человека И/ИН ГКС располагаются следующим образом:
- ∅ *Флутиказона пропионат > Мометазона фууроат > Будесонид > Беклометазона дипропионат > Триамцинолона ацетонид .*
- ∅ В других тестах сравнительная активность ГКС может оказаться несколько иной: например, ФП сильнее ингибирует образование цитокинов, чем будесонид, но не превосходит его по воздействию на выброс эйкозаноидов.

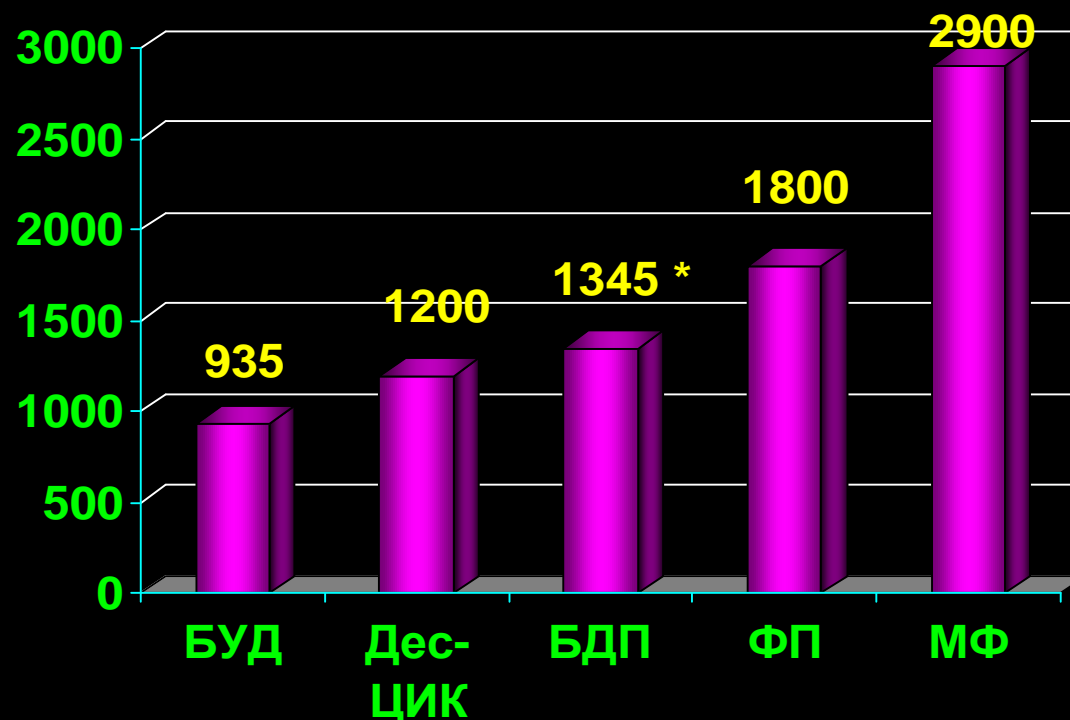
Влияние химической структуры на активность препарата



На потенциальную активность ГКС препарата влияет наличие атомов галогенов (F или Cl) и номер позиции, в которой они находятся: F (6, 9) у ФП и ФФ и Cl в 21 позиции у МФ

Фуроатная эфирная группа целиком заполняет липофильный карман ГКС рецептора, что повышает аффинность (средство) и избирательность действия (МФ и ФФ)

Аффинность к глюкокортикоидному рецептору (in vitro) – одно из свойств, определяющих эффективность препарата



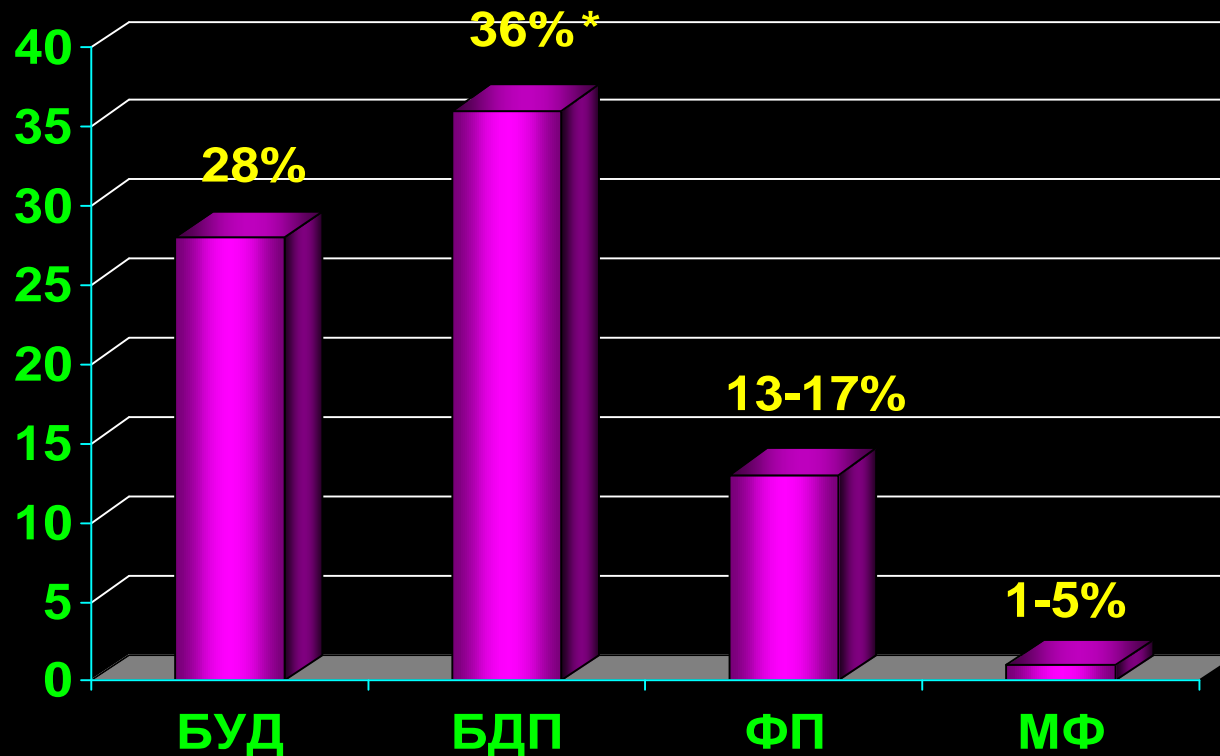
■ Аффинность к ГКС-рецептору

БУД = будесонид, дес-ЦИК = дес-циклесонид, активный метаболит; БДП = беклометазона дипропионат, ФП = флутиказона пропионат, МФ = мометазона фуруат, ИГКС = ингаляционный глюкокортикостероид.

* Аффинность активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата

1. Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites. Sahasranaman S, Issar M, Hochhaus G. Drug Metab Dispos 34(2):225-233 2006.
2. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. Padden J, Skoner D and Hochhaus G. Journal of Asthma 45(Suppl. 1):13-24, 2008

Системная биодоступность ИГКС при ингаляционном пути введения

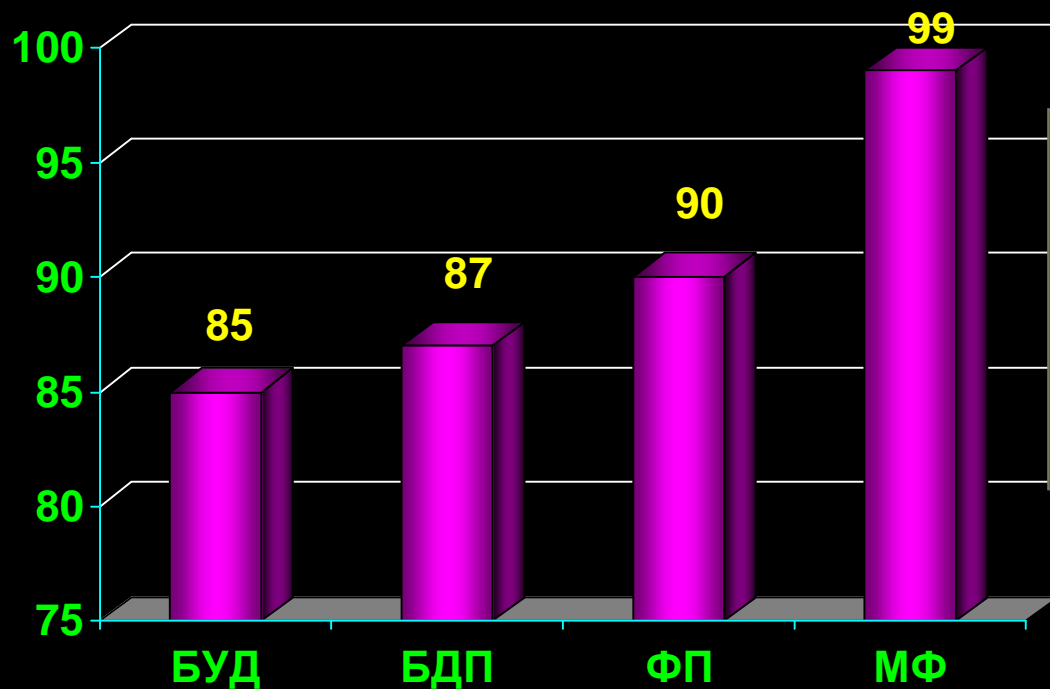


■ Системная биодоступность

Буд = будесонид, БДП = беклометазона дипропионат, ФП = флутиказона пропионат, МФ = мометазона фуруат, ИГКС = ингаляционный глюкокортикостероид.

* Связывание активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата

Связывание ИГКС с белками плазмы – одно из свойств, определяющих системную безопасность препарата



■ Связывание с белками плазмы, %

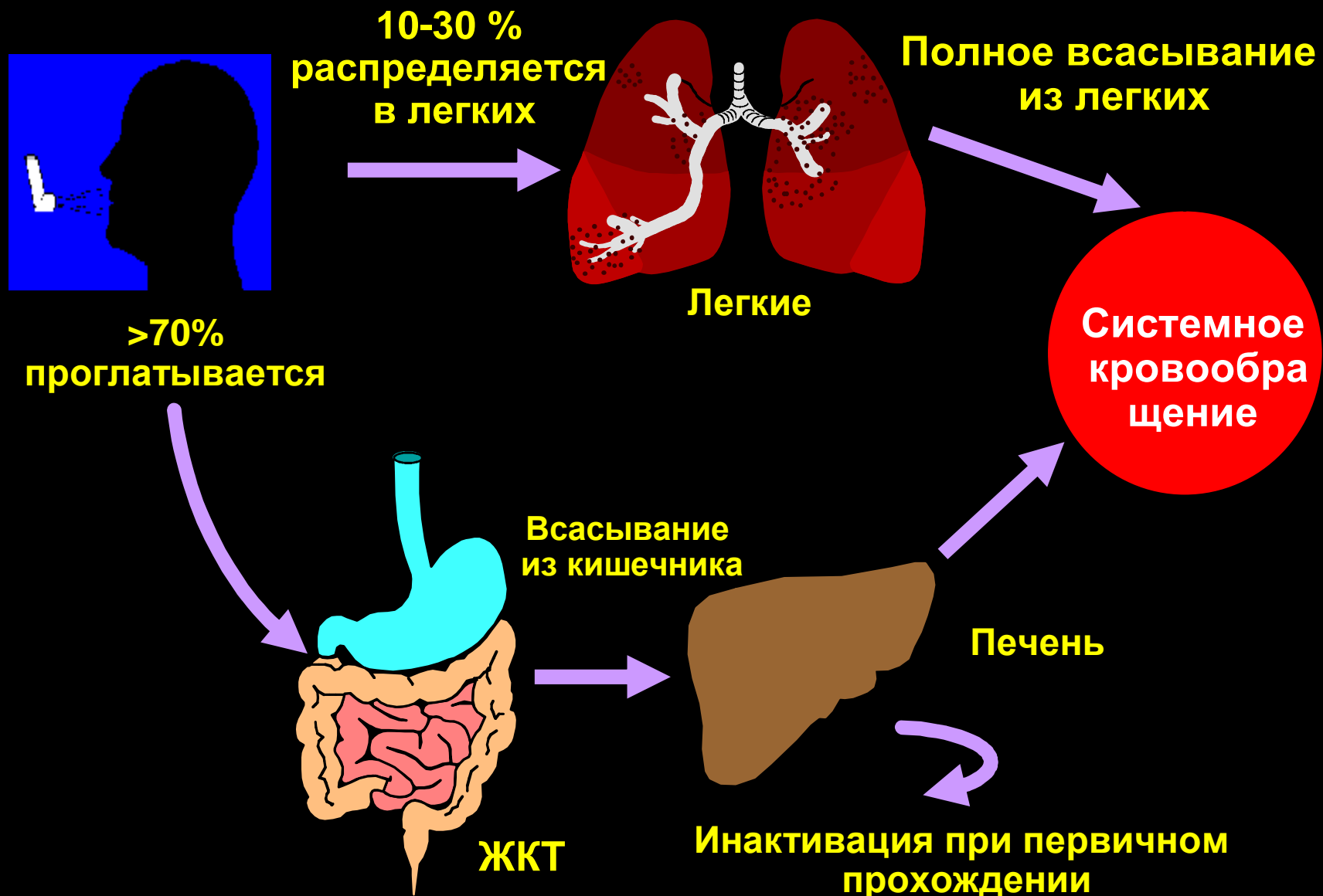
По данным исследований, по мере увеличения связывания с белками плазмы, уменьшается системное воздействие препарата

БУД = будесонид, БДП = беклометазона дипропионат, ФП = флутиказона пропионат, МФ = мометазона фуруат, ИГКС = ингаляционный глюкокортикостероид.

Сравнительная характеристика топических глюкокортикоидных препаратов

	Бекломета- зона дипропионат	Будесонид	Флунизолид	Мометазона фуроат	Флутиказона пропионат
Биодоступность ингаляционная, %	25%	26-38%	39%		23%
Метаболизм при первичном прохождении через печень	80%	80 - 90%	90%	99%	99%
Биодоступность пероральная, %	15%	11-13%	21%	<1%	<1%
Сродство к рецептору	53		180		1800
Время полусвязи с рецептором, ч.	6,5ч.	2-3ч.	3,5ч.	12ч.	11-14ч.
Аффинность связи с рецептором	3,5		1,8		18
Местная противовоспалительная активность	0,64	0,8	0,34	1	1

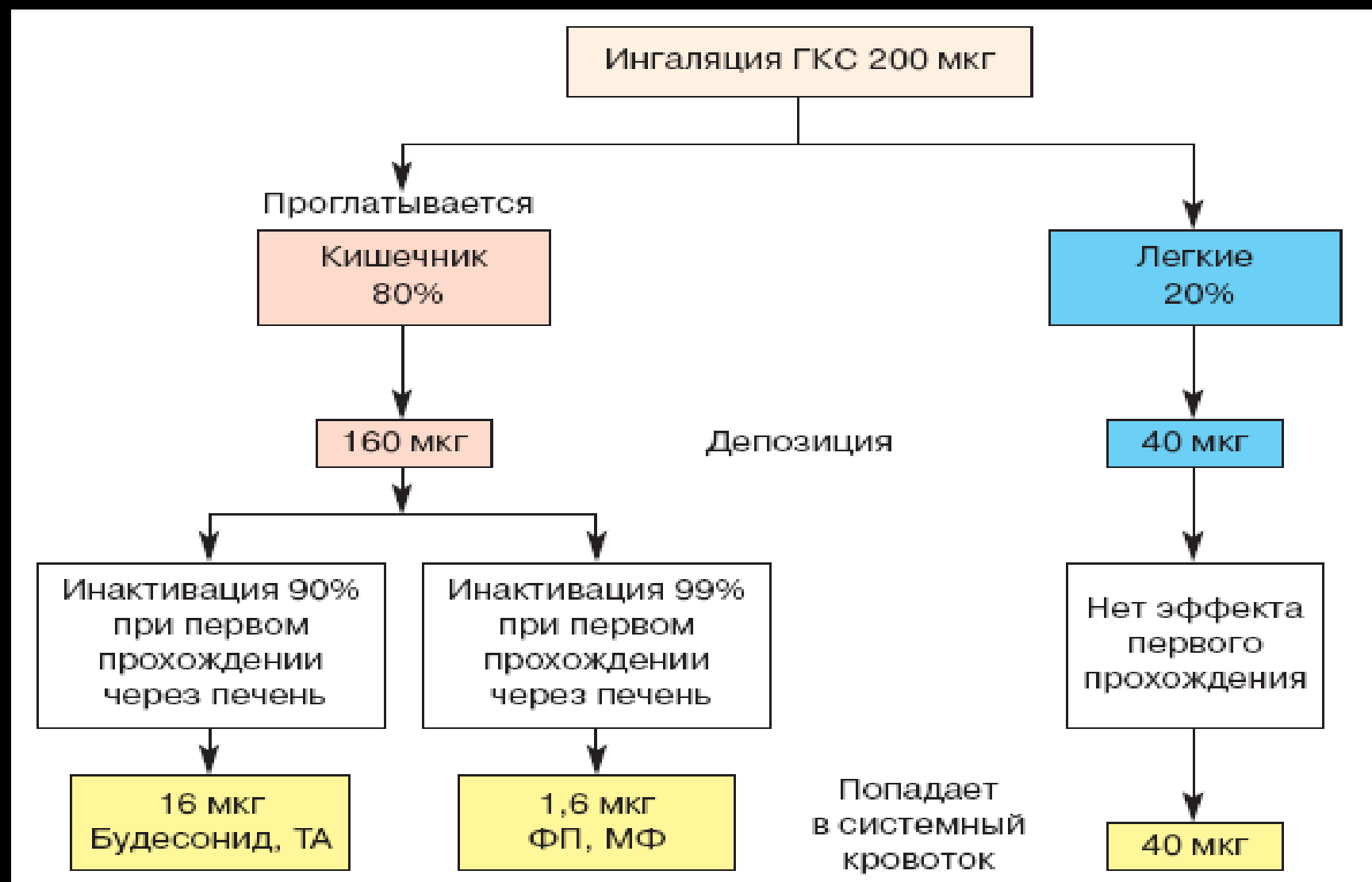
Судьба ингалируемого препарата в организме



Системная биодоступность ингаляционных глюкокортикоидов

- ∅ При ингаляции с использованием дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) лишь около 20% номинальной дозы достигает легких, а 80% оседает в ротоглотке и затем проглатывается.
- ∅ Абсорбированная в кишечнике часть дозы затем подвергается в печени инактивации ("эффект первого прохождения") в различной степени: триамцинолон - 80-90%, будесонид - 90%, флутиказона пропионат и мометазона фуруат - 99%.
- ∅ Может показаться, что системная биодоступность препаратов, которые почти полностью инактивируются печенью меньше, чем будесонида, а значит, они настолько же безопасны.

Системная биодоступность различных ингаляционных ГКС



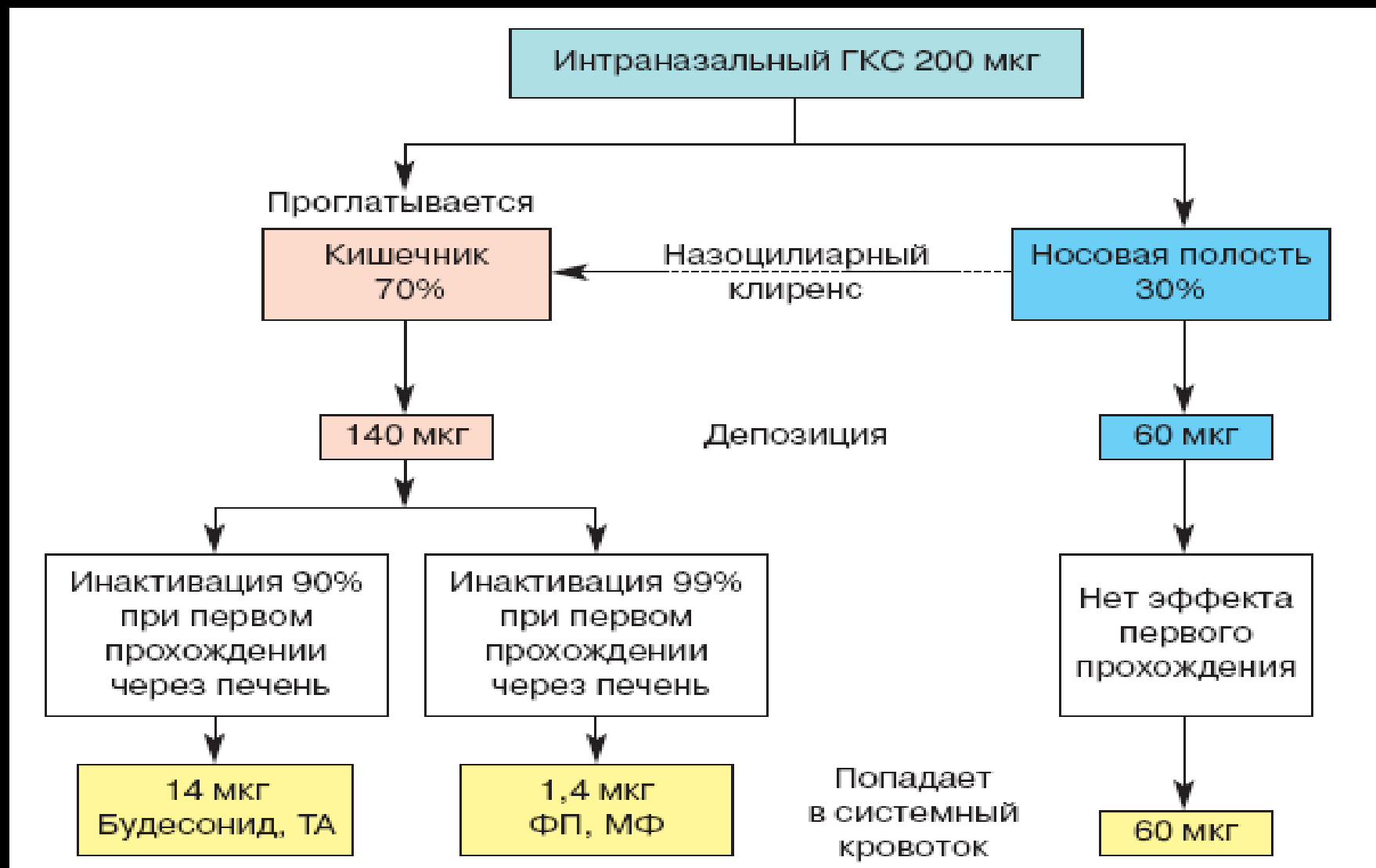
Системная биодоступность ингаляционных глюкокортикоидов

- Ø Однако в легких и в полости носа также происходит абсорбция активного неизмененного препарата в системный кровоток, причем эта часть дозы не подвергается первичной инаktivации, за исключением беклометазона дипропионат, который метаболизирует в одинаковой степени в печени и в легких, образуя как активные, так и неактивные производные.
- Ø При одинаковой номинальной дозе 200 мкг и легочной биодоступностью 20%. В системный кровоток суммарно попадет 56 мкг неизмененного вещества для препаратов с 90% первичной инаktivацией в печени (будесонид и триамцинолон) и 41,6 мкг - для препаратов с 99% инаktivацией в печени (флутиказона пропионат и мометазона фуруат), причем большая часть поступает из легких, а не из кишечника.
- Ø Таким образом, расчетная системная биодоступность "новых" ингаляционных ГКС (флутиказона пропионат и мометазона фуруат) окажется всего на 25% меньше, чем у будесонида.

Биодоступность ингаляционная - интраназальных глюкокортикоидов

- ∅ При интраназальном введении ГКС быстрый мукоцилиарный клиренс переносит препарат из носа в ротоглотку, где значительная часть введенной дозы проглатывается.
- ∅ Системная биодоступность различных интраназальных ГКС, предполагает одинаковый уровень интраназальной биодоступности 30%.
- ∅ Более высокая липофильность интраназального ГКС уменьшает его растворимость в воде и увеличивает процент препарата, удаленного назоцилиарным клиренсом до проникновения в клетки-мишени.
- ∅ Таким образом, высокая липофильность может стать недостатком, снижающим эффективность интраназального ГКС, так как препарат должен раствориться и адсорбироваться клетками слизистой носа для того, чтобы связаться с рецептором.
- ∅ В ряде исследований показано, что при АР менее липофильные препараты (будесонид) проявляют более высокую клиническую эффективность, чем флутиказона пропионат и мометазона фуруат.

Системная биодоступность различных интраназальных ГКС



Системная биодоступность интраназальных глюкокортикоидов

Ø Расчеты показывают, что в системный кровоток суммарно попадет 61,4 мкг флутиказона пропионат и мометазона фууроат, что лишь на 17% меньше, чем в случае будесонида или триамцинолона (74 мкг).

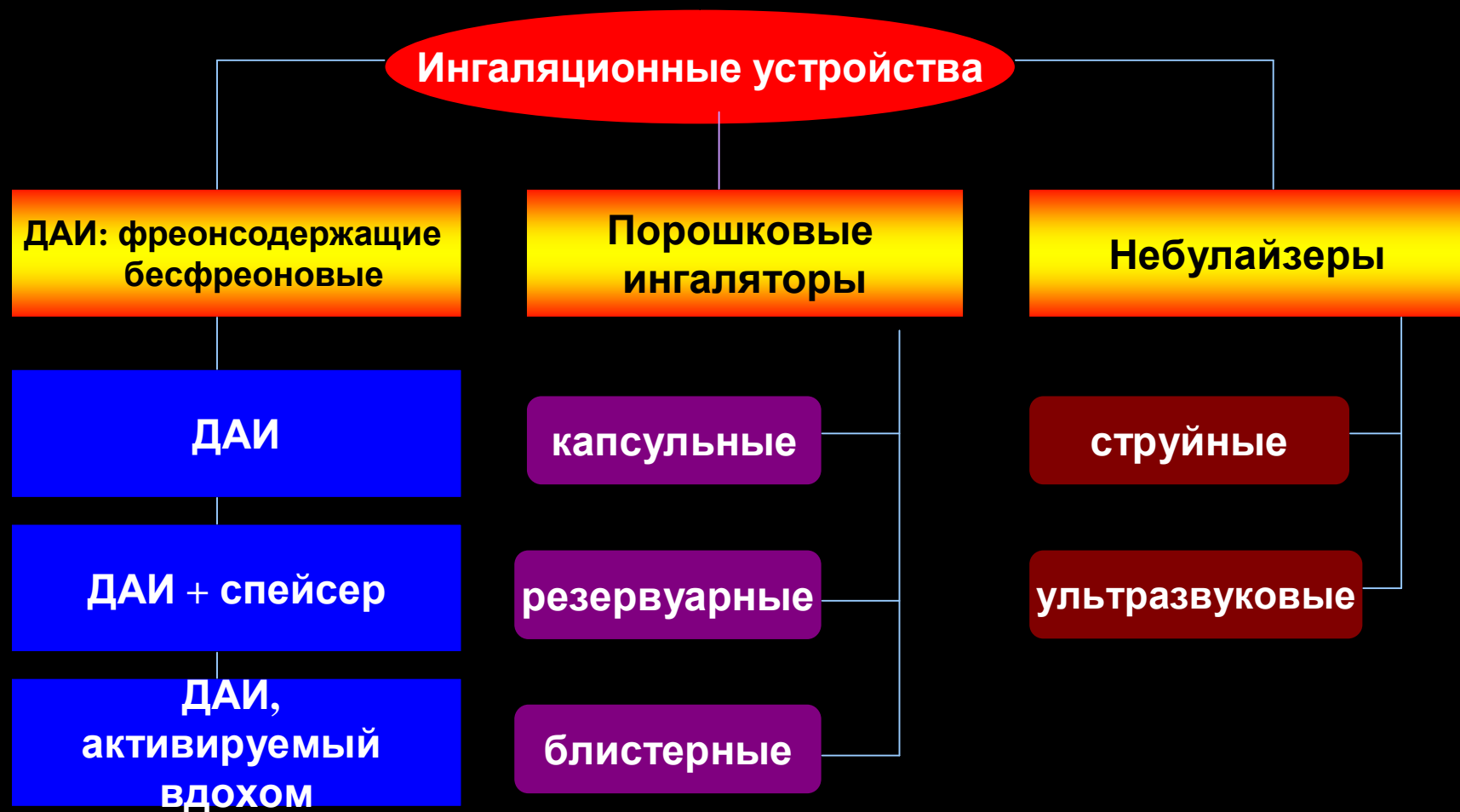
Особенности фармакокинетики глюкокортикоидных препаратов

- ∅ Тезис «Новые ингаляционные препараты создают более низкие концентрации в системном кровотоке, чем старые топические глюкокортикоиды, и в этой связи вызывают реже НПР».
- ∅ Концентрация препарата в системном кровотоке зависит от липидорастворимости.
- ∅ При назначении липидорастворимых – они в основном распределяются в тканях (липидорастворимом пуле), в результате чего получается большой объем распределения (у флутиказона пропионат - составляет 850 л против 103 л для триамцинолона).
- ∅ Поэтому препараты с высокой липофильностью (флутиказона пропионат и мометазона фураат) имеют особенно низкие концентрации в плазме, в противоположность менее липофильным препаратам (будесонид или триамцинолон), концентрации которых в плазме значительно выше.

Особенности фармакокинетики глюкокортикоидных препаратов

- ∅ Следовательно, общее воздействие на организм высоколипофильных соединений значительно недооценивается, если выводы делаются лишь на основании низких концентраций препарата в плазме.
- ∅ Более того, системные ткани служат в качестве резервуара медленного высвобождения, откуда препарат медленно выделяется в кровь и оказывает свое действие на весь организм.
- ∅ Так, мометазона фуроат (800 мкг/сут) у больных БА при терапии в течение 28 дней достоверно угнетал суточную секрецию кортизола на 19-25%.

Классификация ингаляционных устройств



Депонирование частиц аэрозоля в респираторном тракте в зависимости от диаметра частиц

Диаметр частиц	Область депонирования в дыхательном тракте
> 4.7	ротоглотка
3.3 – 4.7	трахея и главные бронхи
2.1 – 3.3	вторичные бронхи
1.1 – 2.1	терминальные бронхи
< 1.1	альвеолы

Параметры, характеризующие возможности систем доставки

- ∅ **Объём отгруженной дозы** – это количество препарата (мкг), высвобождаемое из ингалятора в процессе его активации (вдохом или какой-либо манипуляцией)
- ∅ Важным, с практической точки зрения, является показатель **воспроизводимости дозы**, т.е. точности отгрузки, которая страдает у контейнерных порошковых ингаляторов
- ∅ **Респирабельная фракция** – количество препарата в % от разовой дозы или мкг), поступающее в дыхательные пути, причём преобладающее количество частиц препарата, составляющих эту фракцию, имеет **диаметр 5 мкм** и менее
- ∅ **Увеличение респирабельной фракции** является стратегической задачей, для чего контролируется техника ингаляции, дополнительно используются спейсеры, лицевые маски.

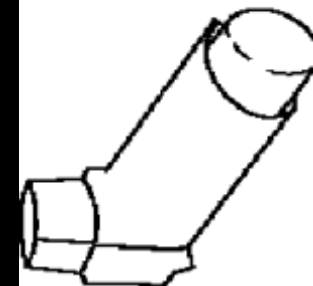
Размер частиц разных ИГКС*

Асманекс твистхейлер (мометазона фууроат)	2,2 мкм
Альвеско (циклесонид), ДАИ	1 мкм
Фликсотид (флутиказона пропионат), ДАИ	< 5 мкм
Пульмикорт (будесонид), порошковый ингалятор	~5,5 мкм

*SPCs препаратов Асманекс Твистхейлер, Альвеско, Фликсотид, Пульмикорт

Правила использования систем доставки лекарственных препаратов

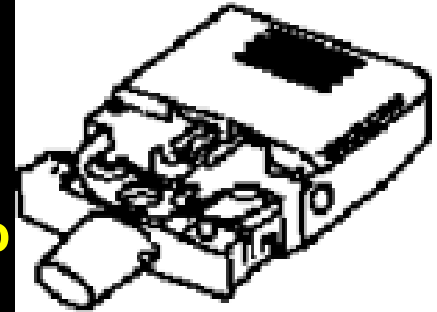
Дозированный ингалятор



Правила пользования ДОЗИРОВАННЫМ ИНГАЛЯТОРОМ

- 1. Снимите защитный колпачок и встряхните ингалятор.**
- 2. Плавно выдохните.**
- 3. Обхватите мундштук губами и начните медленно и глубоко вдыхать, нажмите на баллончик и продолжайте глубокий вдох.**
- 4. Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд.**
- 5. Подождите 30 секунд перед второй ингаляцией.**

Дискхалер



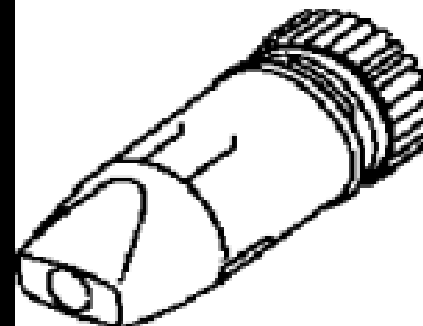
Правила пользования ДИСКХАЛЕРОМ

- **Снимите крышку мундштука. Затем снимите белую крышку и осторожно вытащите белый выступ до конца.**
- **Положите диск из фольги, блистерами внутрь, в колесо и возвратите выступ в исходное положение.**
- **Возвращением выступа в исходное положение поворачивается диск. Блистер попадает в специальное “окошечко”. Если диск имеет 8 доз, то вращайте диск до цифры 8. Разместив правильно диск, вы всегда знаете, сколько доз осталось.**
- **Держа Дискхалер на горизонтальном уровне, поднимите иглу и проткните ею до конца блистер. Опустите иглу.**
- **Держа Дискхалер в горизонтальном положении, плавно выдохните и возьмите мундштук в рот. Только не закройте специальное воздушное отверстие сбоку на мундштуке. Вдохните ртом как можно быстрее и глубже.**
- **Достаньте Дискхалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.**

Турбохалер

Правила пользования ТУРБОХАЛЕРОМ

- **Отвинтите и снимите белую крышку.**
- **Держите Турбохалер вертикально и поверните нарезку вперед, а затем до конца назад.**
- **Плавно выдохните, обхватите мундштук губам и вдохните как можно глубже.**
- **Достаньте Турбохалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.**

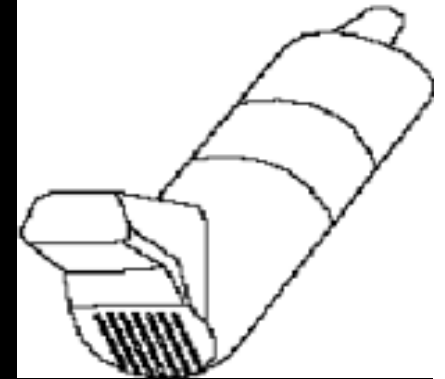


Аутохалер

Правила пользования АУТОХАЛЕРОМ

1. Откройте защитный мундштук и откиньте его назад.
2. Держа ингалятор вертикально, поднимите рычажок, затем встряхните баллончик.
3. Плавно выдохните. Держите ингалятор вертикально. Возьмите мундштук в рот, сомкните губы вокруг него. (Не блокируйте воздушное отверстие на дне Аутохалера).
4. Выдыхайте ровно и не прекращайте дыхание, когда раздастся “щелчок”, и после “щелчка” продолжайте глубокое дыхание.
5. Задержите дыхание на 10 секунд.
6. Держа ингалятор вертикально, опустите рычажок. Подождите 60 секунд перед другой ингаляцией.

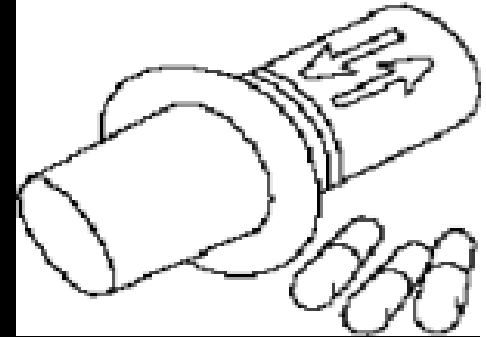
Н.В. Рычажок должен быть поднят (“on”) перед каждой ингаляцией и опущен вновь (“off”) после нее. В другом положении прибор не работает.



Спинхалер

Правила пользования СПИНХАЛЕРОМ

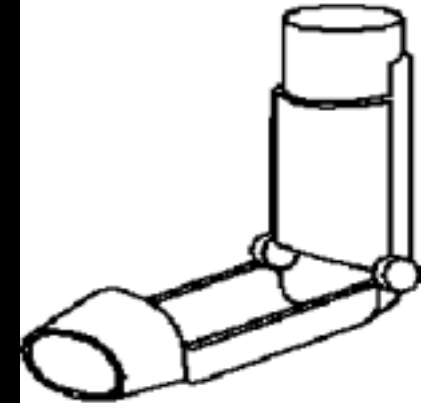
- 1. Поставьте Спинхалер вертикально и раскройте его.**
- 2. Положите капсулу цветным концом в “чашечку” пропеллера.**
- 3. Соедините части Спинхалера и несколько раз поднимите и опустите серую муфту. Это движение прокалывает капсулу.**
- 4. Выдохните, запрокиньте голову и возьмите Спинхалер в рот. Вдохните как можно быстрее и глубже.**
- 5. Достаньте Спинхалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.**



Синхронер

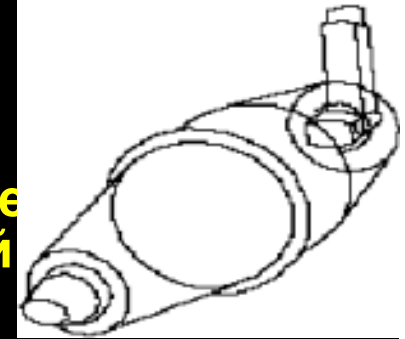
Правила пользования СИНХРОНЕРОМ

1. Снимите с Синхронера колпачок.
2. Откройте Синхронер.
3. При полном открытии Синхронера Вы должны услышать щелчок.
4. Удерживая Синхронер на достаточном расстоянии ото рта, плавно выдохните. Во избежание образования конденсата и блокирования струи аэрозоля, НЕ ВЫДЫХАЙТЕ ЧЕРЕЗ СИНХРОНЕР.
5. Запрокинув голову назад и удерживая Синхронер, вставьте мундштук в рот и плотно обхватите его губами.
6. Начните медленный и глубокий вдох, нажмите на металлический баллончик и продолжайте вдох.
7. Выньте Синхронер изо рта, задержите дыхание на 10 секунд (или как можно дольше), а затем сделайте медленный выдох.



Волюматик

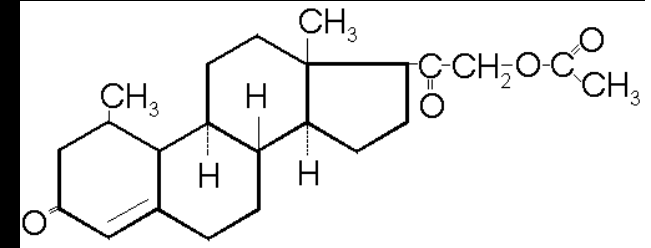
Правила пользования СПЕЙСЕРОМ, например ВОЛЮМАТИКОМ. Методика для больных, которые могут применять это устройство без посторонней помощи



- 1. Снимите крышечку с ингалятора и встряхните его, затем вставьте ингалятор в специальное отверстие прибора.**
- 2. Возьмите мундштук в рот.**
- 3. Нажмите на баллончик для получения дозы препарата.**
- 4. Начните медленный и глубокий вдох.**
- 5. Задержите дыхание на 10 секунд, а затем выдохните в мундштук.**
- 6. Вдохните еще раз, но не нажимайте на баллончик.**
- 7. Достаньте прибор изо рта.**
- 8. Подождите 30 секунд перед приемом следующей ингаляционной дозы.**

Препараты МКС

Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)



Показания:

- Ø острая надпочечниковая недостаточность,
- Ø хроническая - аддисонова (бронзовая болезнь)



**∅ Чем меньше люди знают, тем
обширнее кажутся им их знания**

Жан-Жак Руссо