

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Проверила: д.м.н. зав.отделением
аллергологии: Собко Е.А.

Реферат: Глюкокортикостероиды.

отп. Собко

Выполнила: врач-ординатор терапевт
Рыжова И.В.

2018г

Содержание:

1. Общая характеристика глюкокортикостероидов
2. Фармакодинамика глюкокортикостероидов
3. Фармакологические эффекты
4. Фармакокинетика
5. Применение
6. Побочные явления
7. Литература

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

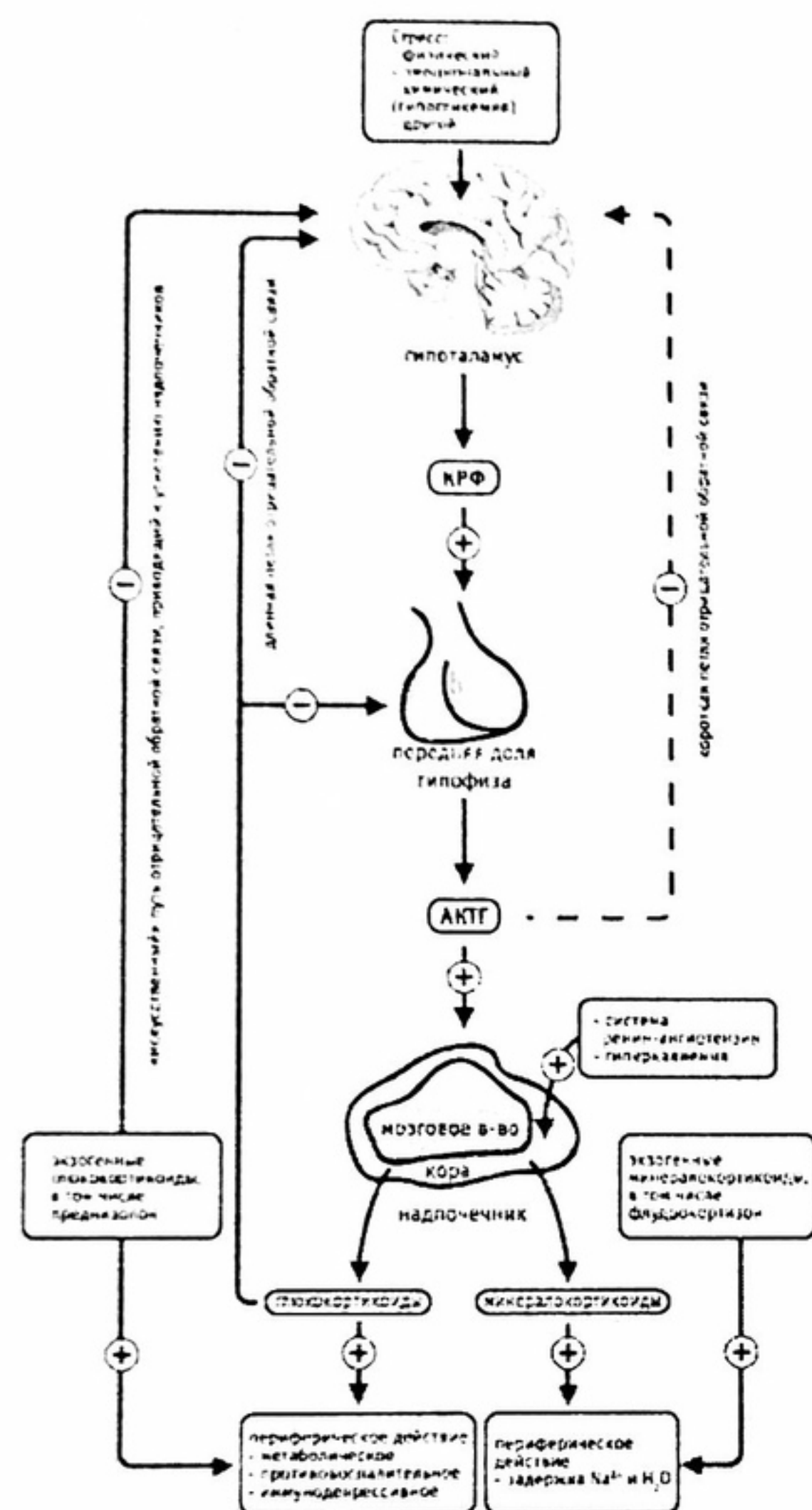
Глюкокортикостероиды являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников. Термин “глюкокортикоид” подчеркивает способность этих надпочечниковых гормонов стимулировать отложение гликогена в печени и глюконеогенез. В коре надпочечников синтезируются два ГК: кортизон и гидрокортизон (кортизол).

Регуляция ГКС осуществляется по принципу обратной связи. Адrenокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ, кортикотропин) является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Кортикотропин усиливает образование и выделение глюкокортикоидов.

Последние, в свою очередь, влияют на гипофиз, угнетая выработку кортикотропина и уменьшая, таким образом, дальнейшую стимуляцию надпочечников (по принципу отрицательной обратной связи). Длительное введение в организм глюкокортикоидов (кортизона и его аналогов) может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, а также к угнетению образования не только АКТГ, но и гонадотропного и тиреотропного гормонов гипофиза.

В клинической практике применяются природные глюкокортикостероиды (ГКС) – кортизон и гидрокортизон – и их синтетические и полусинтетические производные. Эти соединения, как правило, более активны, чем природные глюкокортикоиды, действуют в меньших дозах. Действие синтетических стероидов сходно с действием природных кортикостероидов, но они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности.

В зависимости от наличия или отсутствия в структуре препаратов атомов фтора или хлора препараты ГКС



делятся на негалогенизированные (преднизолон, метилпреднизолон) и галогенизированные (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

Природные ГКС обладают минералокортикоидной активностью, хотя и более слабой, чем истинные минералокортикоиды. Негалогенизированные полусинтетические ГКС также оказывают минералокортикоидные эффекты, выраженность которых меньше, чем у природных ГКС (табл. 1). У галогенизированных препаратов минералокортикоидная активность практически отсутствует. Целенаправленное изменение структуры природных ГКС привело к повышению глюкокортикоидной активности (см. табл. 1) и снижению минералокортикоидной. В настоящее время наиболее высокой глюкокортикоидной активностью обладают галогенизированные метазоны (бетаметазон, дексаметазон).

Таблица 1. Сравнительная характеристика системных ГКС

Препарат	Продолжительность действия	Противовоспалительная активность	Минералокортикоидная активность *
Гидрокортизон	Короткая	1	1,0
Преднизолон	Средняя	4	0,8
Метилпреднизолон	Средняя	5	0,1
Триамцинолон	Длительная	5	0,05
Дексаметазон	Длительная	30	0,05
Бетаметазон	Длительная	30	0,05

* По отношению к гидрокортизону

2. ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Молекулярный механизм действия ГК реализуется путем регуляции экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также в негеномных эффектах, которые проявляются при использовании высоких доз препаратов. ГК связываются с цито-плазматическими ГК-рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного.

Во-первых, внутри клетки ГК-рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов (glucocorticoid response elements — GRE), расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, ГК-рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (nuclear factor — NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF- κ B, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Причем, фармакологическая активность ГК зависит не столько от их концентрации и длительности сохранения в крови, сколько от состояния рецепторов в тканях и последующего влияния на синтез эффекторных белков. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу- A_2 и, тем самым, подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Важный молекулярный механизм действия ГК связан с влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- κ B — I κ B α . Полагают также, что в зависимости от дозы эффекты ГК могут реализовываться на разных уровнях. Например, в низких концентрациях ($> 10^{12}$ моль/л) ГК реализуют свое действие только за счет так называемых геномных эффектов, для развития которых требуется 30 и более минут, в средних концентрациях ($> 10^9$), как геномных, так и рецептор-опосредованных (1—2 мин), и, наконец, в высоких ($> 10^4$). Наряду с перечисленными выше эффектами определенную роль начинает играть способность ГК влиять на физико-химические свойства биомембран клеток-мишеней (несколько секунд).

Эти данные в определенной степени позволяют объяснить развитие противовоспалительной и иммуномодулирующей активности ГК при назначении их больным в низких (< 10 мг/сут), средних/высоких (1 мг/кг/сут) дозах или пульс-терапии (1 г/сут).

Одной из особенностей ГК является развитие резистентности. Полная устойчивость к действию стероидов наблюдается редко (1:1000 больных). Чаще встречается относительная резистентность, при которой у больных отмечается снижение чувствительности к данным лекарственным средствам, что требует их назначения в высоких дозах. Механизм развития устойчивости к действию стероидов изучен пока недостаточно. Первичная резистентность встречается относительно редко. Она характеризуется снижением числа ГК рецепторов в различных клетках. У больных, как правило, отсутствуют побочные эффекты действия ГК. Причины ее неясны, не исключена роль генетических факторов. Значительно чаще встречается вторичная (приобретенная) резистентность к ГК. Она имеет локальный характер, т.е. наблюдается в зоне воспаления. Предполагается, что резистентность этого типа возникает в результате избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Вероятными молекулярными механизмами ее развития являются нарушение транслокации комплексов «гормон-рецептор» из цитоплазмы в ядро и взаимодействие с ДНК. Другими вероятными механизмами приобретенной резистентности являются связывание комплекса «гормон-рецептор» с факторами транскрипции, фосфорилирование стероидных рецепторов, снижение активности деацетилазы гистонов.

3. ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие

Противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие ГКС подавляют продукцию множества факторов, которые являются критическими для запуска и развития воспалительной реакции. Действие ГКС направлено на основные компоненты воспаления: медиаторы, сосудистый и клеточный компоненты. ГКС уменьшают продукцию простаноидов и лейкотриенов, индуцируя биосинтез липокортина, который ингибирует фосфолипазу A₂, а также экспрессию гена циклооксигеназы². За счет влияния на продукцию про и противовоспалительных медиаторов ГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают капиллярную проницаемость, что объясняет их выраженный эффект на экссудативную фазу воспаления. Стабилизация лизосомальных мембран приводит к ограничению выхода из них протеолитических ферментов и предупреждает деструктивные процессы в тканях. Тормозится накопление лейкоцитов в зоне воспаления, а также активность макрофагов и фибробластов. Угнетая размножение фибробластов и синтез ими коллагена, ГКС способны подавлять пролиферативную фазу воспаления. Торможение созревания базофилов под действием ГКС приводит к уменьшению синтеза медиаторов немедленных аллергических реакций. Таким образом, ГКС способны подавлять и ранние, и поздние проявления воспаления, а также реакции пролиферации при хроническом воспалении. Противовоспалительный эффект ГКС неспецифичен и проявляется при любых повреждающих стимулах: физических, химических, бактериальных или иммунопатологических (таких как гиперчувствительность или аутоиммунные реакции). Неспецифический характер противовоспалительного эффекта делает ГКС пригодными для воздействия на многочисленные патологические процессы. Хотя действие ГКС не затрагивает причин, лежащих в основе воспалительного заболевания, и никогда его не излечивает, подавление проявлений воспаления имеет огромное клиническое значение. Провести четкую грань между механизмами, обеспечивающими противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты ГКС, невозможно, поскольку многие факторы, в том числе цитокины, играют важную роль в развитии обоих типов патологических процессов. Нарушение продукции регуляторных и эффекторных цитокинов, а также экспрессии молекул, обеспечивающих взаимодействие иммунокомпетентных клеток, приводит к разрегулированию иммунного ответа, его незавершенности или полной блокаде. Тормозя продукцию цитокинов, регулирующих различные фазы иммунного ответа, ГКС эффективно блокируют иммунный ответ на любой стадии его развития. ГКС имеют огромное клиническое значение при лечении иммунопатологических заболеваний – как с преимущественными нарушениями гуморального иммунитета (например, крапивница), так и опосредуемыми клеточными иммунными механизмами (например, отторжение трансплантата). Подавление выработки антител развивается только при введении очень высоких доз ГКС спустя неделю после начала терапии. Вторым механизмом, объясняющим иммуносупрессивное действие ГКС, это усиление продукции в клетках эндонуклеаз. Активация эндонуклеаз является центральным событием поздних этапов апоптоза (запрограммированной гибели клеток). Индуцированный ГКС апоптоз затрагивает лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и тучные клетки, что проявляется в виде цитопений. Действие ГКС на нейтрофилы противоположно: апоптоз этих клеток угнетается, а продолжительность их циркуляции возрастает, что служит причиной нейтрофилии крови. Однако ГКС вызывают резкое снижение функциональной активности нейтрофилов: угнетается их миграция из крови в ткани и способность проникать в очаги воспаления.

Влияние на водно-электролитный обмен

Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия. Эти минералкортикоидные эффекты в большей степени присущи природным ГК (кортизону и

гидрокортизону), в меньшей – полусинтетическим (преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералкортикоидная активность отсутствует.

Влияние на углеводный обмен

Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета.

Влияние на 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.

Влияние на 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.

Влияние на обмен кальция

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

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Глюкокортикостероиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина –II, уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда.

Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералкортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

Влияние на кроветворение

Глюкокортикостероиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинофилопению. В то же время, они стимулируют образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 часов, восстановление исходного состояния – через 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

Влияние на эндокринную систему

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.

Кроме того, ГК вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза.

4.ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

ГКС являются липофильными молекулами небольшого размера, легко проходящими через клеточные барьеры путем простой диффузии. При приеме внутрь глюкокортикоиды 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. При местном применении системная абсорбция ГК составляет в среднем 5%.

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 гидролизуетсся с высвобождением активного метилпреднизолона. 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. 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. Их нельзя вводить внутривенно. В высокой степени ГК связываются с белками плазмы – альбуминами и транскортином (табл. 2).

Таблица 2

Период полувыведения системных глюкокортикостероидов

Препарат	T _{max} , ч	T _{1/2} из плазмы ч	T _{1/2} из тканей ч	Связь с белками плазмы	Путь элиминации
Гидрокортизон	1	0,5-2	8-12	10% с альбумином 70% с транскор- тином	Почечно- печеночный
Преднизолон	1,5	2-4	18-36	90%	Почечно- печеночный
Метилпреднизолон	1,5	2-4	18-36	90%	Почечно- печеночный
Триамцинолон	1-2	3,5-5	24-48	40%	Почечно- печеночный
Дексаметазон	1,5	5	36-54	60-70% (транскор- тин)	Почечный

Распределение, метаболизм, экскреция

В плазме глюкокортикоиды связаны с белками - транскортином и альбумином. Причем, если природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические глюкокортикоиды – на 40-60%. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность. На 25–35% свободные ГКС депонируются эритроцитами и лейкоцитами. Биологически активны только не связанные с белками ГКС. Они легко проходят через слизистые оболочки и гистогематические барьеры (в том числе гематоэнцефалический и плацентарный), быстро выводятся из плазмы.

Метаболизм ГКС происходит преимущественно в печени, частично в почках и других тканях. В печени происходит гидроксилирование ГКС и их конъюгация с глюкуронидамили сульфатом. Природные ГКС кортизон и преднизон приобретают фармакологическую активность только после метаболизма в печени с образованием гидрокортизона и преднизолона соответственно. Метаболизм синтетических ГКС в

печени путем восстановления и конъюгации происходит медленнее по сравнению с природными ГКС. Введение в структуру ГКС фтора или хлора замедляет метаболизм препаратов и удлиняет их период полувыведения (табл. 2). Действие фторированных ГКС продолжается дольше, но одновременно они сильнее угнетают ГГНС. ГКС выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации в форме неактивных метаболитов. При однократном прохождении через почки большая часть ГКС (85%) реабсорбируется в канальцах и лишь около 15% выводится из организма. При почечной недостаточности коррекция дозы ГКС не производится.

5. ПРИМЕНЕНИЕ

Современные глюкокортикоиды представляют собой группу средств, широко применяющихся в клинической практике, в т.ч. в ревматологии, пульмонологии, эндокринологии, дерматологии, офтальмологии, оториноларингологии.

Основными показаниями к применению глюкокортикоидов являются коллагенозы, ревматизм, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, острый лимфобластный и миелобластный лейкоз, инфекционный мононуклеоз, экзема и другие кожные болезни, различные аллергические заболевания. Для терапии атопических, аутоиммунных заболеваний глюкокортикоиды являются базовыми патогенетическими средствами.

Применяют глюкокортикоиды также при гемолитической анемии, гломерулонефрите, остром панкреатите, вирусном гепатите и заболеваниях органов дыхания (ХОБЛ в фазе обострения, острый респираторный дистресс-синдром и др.). В связи с противошоковым эффектом глюкокортикоиды назначают для профилактики и лечения шока (посттравматического, операционного, токсического, анафилактического, ожогового, кардиогенного и др.).

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов позволяет использовать их при трансплантации органов и тканей для подавления реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях.

Главный принцип глюкокортикоидной терапии — достижение максимального лечебного эффекта при минимальных дозах. Режим дозирования подбирают строго индивидуально, в большей степени в зависимости от характера заболевания, состояния больного и реакции на проводимое лечение, чем от возраста или массы тела.

При назначении глюкокортикоидов необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Различают 3 вида глюкокортикоидной терапии: заместительная, супрессивная, фармакодинамическая.

Заместительная терапия глюкокортикоидами необходима при надпочечниковой недостаточности. При этом виде терапии используют физиологические дозы глюкокортикоидов, при стрессовых ситуациях (например хирургическая операция, травма, острое заболевание) дозы увеличивают в 2–5 раз. При назначении следует учитывать суточный циркадный ритм эндогенной секреции глюкокортикоидов: в 6–8 ч утра назначают большую (или всю) часть дозы. При хронической недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона) глюкокортикоиды могут применяться в течение всей жизни.

Супрессивная терапия глюкокортикоидами применяется при адреногенитальном синдроме — врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. При этом глюкокортикоиды используют в фармакологических (супрафизиологических) дозах, что приводит к подавлению секреции АКТГ гипофизом и последующему снижению повышенной секреции андрогенов надпочечниками. Большую (2/3) часть дозы назначают на ночь, чтобы, по принципу отрицательной обратной связи, предотвратить пик выброса АКТГ.

Фармакодинамическая терапия используется наиболее часто, в т.ч. при лечении воспалительных и аллергических заболеваний.

Можно выделить несколько разновидностей фармакодинамической терапии: интенсивную, лимитирующую, долговременную.

Интенсивная фармакодинамическая терапия: применяют при острых, угрожающих жизни состояниях, глюкокортикоиды вводят в/в, начиная с больших доз (5 мг/кг — сутки); после выхода больного из острого состояния (1–2 дня) глюкокортикоиды отменяют сразу, одномоментно.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия: назначают при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматическая полимиалгия, бронхиальная астма тяжелого течения, гемолитическая анемия, острый лейкоз и др.). Длительность терапии составляет, как правило, несколько месяцев, глюкокортикоиды применяют в дозах, превышающих физиологические (2–5 мг/кг/сут), с учетом циркадного ритма.

Для уменьшения угнетающего влияния глюкокортикоидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложены разные схемы прерывистого назначения глюкокортикоидов:

- альтернирующая терапия — используют глюкокортикоиды короткой/средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), однократно, утром (около 8 ч), каждые 48 ч;
- интермиттирующая схема — глюкокортикоиды назначают короткими курсами (3–4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами;
- пульс-терапия — быстрое в/в введение большой дозы препарата (не менее 1 г) — для неотложной терапии. Препарат выбора для пульс-терапии — метилпреднизолон (лучше других поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты).

Долговременная фармакодинамическая терапия: применяют при лечении заболеваний с хроническим течением. Глюкокортикоиды назначают внутрь, дозы превосходят физиологические (2,5–10 мг/сут), терапию назначают в течение нескольких лет, отмена глюкокортикоидов при этом виде терапии проводится очень медленно.

Дексаметазон и бетаметазон не применяют для длительной терапии, поскольку при самом сильном и длительном, по сравнению с другими глюкокортикоидами, противовоспалительном действии они вызывают и самые выраженные побочные эффекты, в т.ч. угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную функцию гипофиза.

Во время лечения возможен переход от одного вида терапии к другому.

Глюкокортикоиды применяют внутрь, парентерально, интра- и периартикулярно, ингаляционно, интраназально, ретро- и парабульбарно, в виде глазных и ушных капель, наружно в виде мазей, кремов, лосьонов и др.

Например, при ревматических заболеваниях глюкокортикоиды применяют для системной, местной или локальной (интраартикулярно, периартикулярно, наружно) терапии. При бронхообструктивных заболеваниях особо важное значение имеют ингаляционные глюкокортикоиды.

6. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают сложное и многогранное действие на функции организма. Они вмешиваются в углеводный, белковый, жировой, водноэлектролитный обмен, играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, скелетных мышц, нервной системы и других органов и тканей. Поэтому неудивительно, что системная терапия ГКС в фармакологических дозах вызывает разнообразные нежелательные побочные эффекты (ПЭ) со стороны многих органов и систем, которые в среднем развиваются у 50% больных.

Многие побочные эффекты, так же, как и терапевтические, являются дозозависимыми и развиваются в диапазоне низких и средних доз. ПЭ ГКС-терапии можно разделить на 2

группы: развивающиеся в процессе лечения (проявления экзогенного гиперкортицизма) и являющиеся результатом быстрой отмены препаратов после продолжительной терапии (синдром отмены).

К первой группе относятся такие проявления экзогенного гиперкортицизма, как задержка жидкости и электролитные нарушения, артериальная гипертензия, гипергликемия и глюкозурия, повышенная восприимчивость к инфекциям (включая туберкулез), пептические язвы, остеопороз, миопатия, психические нарушения, задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, задержка роста у детей, кушингоидный хабитус (ожирение с характерным перераспределением жировой ткани, стрии, экхимозы, акне и гирсутизм). Симптомы экзогенного гиперкортицизма по своему спектру мало отличаются от эндогенного синдрома Кушинга – болезни Кушинга (аденома гипофиза, продуцирующая адренокортикотропный гормон – АКТГ). Однако при эндогенном синдроме Кушинга практически не встречаются доброкачественное повышение внутричерепного давления, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, панкреатит и асептический некроз костей, которые характерны для длительного приема больших доз ГКС. В то же время при болезни Кушинга чаще наблюдаются артериальная гипертензия, образование угрей, нарушение менструального цикла, гирсутизм и вирилизация у женщин, импотенция у мужчин, стрии и пурпура. Увеличение массы тела, психические нарушения, отеки и ухудшение заживления ран в одинаковой степени характерны для обеих форм синдрома. Эти различия связывают с тем, что при болезни Кушинга происходит увеличение синтеза АКТГ, а при экзогенном гиперкортицизме наблюдается подавление синтеза этого гормона (секреция андрогенов и минералокортикоидов при этом не увеличивается). В начале лечения ГКС часто развиваются такие ПЭ, как нарушения сна, эмоциональная лабильность, повышение аппетита и массы тела. При длительном приеме больших доз у многих больных развиваются кожнотрофические изменения: сухость и истончение кожи, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка на ладонях.

Частой реакцией на лечение ГКС является лейкоцитоз. Может наблюдаться гипокалиемия. Указанные изменения не несут в себе угрозы для здоровья, но их, как правило, трудно избежать.

Вероятность ПЭ гормональной терапии связана со многими факторами. Их чаще вызывают ГКС длительного действия (триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон), чем препараты с меньшим периодом полувыведения (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон). Большая часть ПЭ дозозависима, поэтому назначение даже короткодействующих препаратов в больших дозах значительно повышает частоту их развития. Продолжительность терапии наряду с дозой имеет определяющее значение в развитии ПЭ. Длительная терапия ГКС даже в небольших дозах способна привести к развитию ПЭ. Риск ПЭ, связанный с длительным назначением или применением больших доз ГКС, можно уменьшить путем рационального использования доз, щадящих режимов назначения и тщательного мониторинга ожидаемых ПЭ. Многие ПЭ зависят не только от дозы и продолжительности лечения, но и от индивидуальных особенностей больного, его генетической и конституциональной предрасположенности. Эти ПЭ чаще развиваются у больных, уже имеющих соответствующие заболевания или склонных к их развитию. Некоторые ПЭ встречаются достаточно редко, но их развитие бывает трудно предсказать.

Метаболические нарушения

Гипергликемия связана со снижением чувствительности тканей к инсулину и контринсулярным действием ГКС. Хотя лечение ГКС может осложнить контроль гликемии у больных с имеющимся сахарным диабетом и спровоцировать гипергликемию у предрасположенных к этому больных, появление глюкозурии не препятствует продолжению приема ГКС, равно как и наличие сахарного диабета не является противопоказанием для начала ГКС-терапии. При появлении глюкозурии обычно ограничиваются соблюдением диеты, и лишь при необходимости назначаются

пероральные противодиабетические препараты или инсулин. Наиболее часто стероидный диабет развивается при использовании дексаметазона и бетаметазона.

Влияние ГКС на жировой обмен проявляется резким перераспределением жира с конечностей на туловище и лицо. Считается, что адипоциты конечностей и туловища различаются по своей чувствительности к инсулину и липолитическим стимулам других эндогенных веществ. Адипоциты туловища преимущественно реагируют на повышение уровня инсулина в ответ на гипергликемию, вызванную ГКС. Адипоциты конечностей менее чувствительны к инсулину и в присутствии ГКС отвечают в основном на липолитические стимулы других гормонов. В результате отложения жира на задней поверхности шеи, надключичных областях и лице и потери жировой ткани на конечностях развивается характерный кушингоидный хабитус.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются гипокалиемией, гипокальциемией, задержкой натрия и воды. Задержка жидкости и гипохлоремический алкалоз редко выявляется у больных, получающих синтетические ГКС, и еще реже – при приеме ГКС с низкой минералокортикоидной активностью. Риск гипокалиемии возрастает при приеме диуретиков.

Артериальная гипертензия

Повышение артериального давления может наблюдаться у пациентов, принимающих ГКС длительное время или в больших дозах. Механизм гипертензивного действия ГКС изучен недостаточно. Вероятно, оно обусловлено способностью ГКС повышать экспрессию адренергических рецепторов сосудистой стенки. Угрожающая гипертензия возможна при проведении пульс-терапии. Для ее лечения можно использовать антагонисты кальция, калийсберегающие диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Ульцерогенный эффект

Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является нечастым, но серьезным ПЭ. Считается (хотя однозначных данных в литературе нет), что терапия ГКС повышает риск развития язв почти в 2 раза, чаще они вызываются преднизолоном. Однако в большинстве случаев это происходит при сочетанном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Образование язв может проявляться болями в эпигастриальной области и диспепсией, но нередко протекает мало или бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении синтеза слизи и торможении регенерации эпителия. Больные, получающие системные ГКС, должны обязательно обследоваться на предмет исключения стероидных язв (фиброгастроскопия, рентгеноскопия желудка). Профилактика язвообразования у больных с язвенным анамнезом или предрасположенных к этому заболеванию заключается в назначении антисекреторных средств.

Миопатия

Иногда у больных, принимающих высокие дозы ГКС, диагностируется миопатия, характеризующаяся слабостью и атрофией скелетных мышц плечевого пояса, ног и тазовых мышц. Механизм ее развития связывают с отрицательным действием ГКС на белковый и минеральный обмен. Миопатия не относится к специфичным ПЭ синтетических ГКС, так как она может наблюдаться и при эндогенном синдроме Кушинга. Наиболее часто это осложнение вызывают фторированные ГКС – триамцинолон (чаще, чем другие), дексаметазон и бетаметазон. Миопатия развивается вскоре после начала терапии и может быть достаточно тяжелой, ограничивая передвижение больных. Процесс может распространяться и на дыхательную мускулатуру (межреберные мышцы, диафрагму), способствуя развитию дыхательной недостаточности. Развитие миопатии считается показанием к прекращению ГКС-терапии. Восстановление происходит медленно и может быть неполным. Для лечения используют препараты калия и анаболические стероиды.

Нарушения психики

Легкие нарушения психики (нервозность, беспокойство, легкая эйфория, другие изменения настроения, нарушения сна) часто наблюдаются уже в начале лечения ГКС. Их частота может составлять от 4 до 36%. Тяжелые стероидные психозы маниакально-депрессивного или шизофренического типа встречаются редко. При этом возможны суицидальные тенденции. Показано, что предрасположенность к психическим нарушениям не повышает риск развития данных ПЭ, и, наоборот, отсутствие психических нарушений в анамнезе не гарантирует от возникновения психозов во время ГКС-терапии.

Заболевания глаз

При длительном лечении ГКС возможно развитие задней субкапсулярной катаракты и вторичной открытоугольной глаукомы. Катаракта относится к числу поздних, однако хорошо известных осложнений ГКС-терапии и способна приводить к снижению остроты зрения. Ее развитию, возможно, способствует определенная предрасположенность больных. Помутнение хрусталика обусловлено как применением высоких доз ГКС, так и длительностью лечения. Этому осложнению особенно подвержены дети, у которых офтальмологические нарушения встречаются в 28–44% случаев. Прекращение терапии не всегда ведет к восстановлению прозрачности хрусталика, более того, возможно прогрессирование катаракты. Больные, длительно получающие преднизолон в дозе 10 мг в день и выше, должны проходить периодическое обследование у окулиста. Глаукома является редким и непредсказуемым осложнением длительной терапии ГКС. Риск этого ПЭ наиболее высок при наличии открытоугольной глаукомы в семейном анамнезе больного. У больных с отягощенной наследственностью почти в 90% случаев возникает повышение внутриглазного давления, а при отсутствии такого анамнеза – не более чем в 5% случаев. Патофизиологические механизмы “стероидной” глаукомы до конца не выяснены. Хотя заболевание может протекать поразному, в типичных случаях внутриглазное давление нормализуется после прекращения ГКС-терапии.

Поражения скелета

Остеопороз и компрессионный перелом позвоночника являются частыми тяжелыми осложнениями ГКС-терапии у больных всех возрастов. По имеющимся оценкам, у 30–50% всех больных, требующих длительного лечения, в конечном счете развивается остеопороз. Асептические некрозы кости могут осложнять длительную терапию ГКС, но при назначении высоких доз могут развиваться и за короткое время. Механизм развития этого осложнения неизвестен. Чаще других костей поражается головка бедренной кости. Первыми симптомами могут быть боль в суставе и скованность. Это осложнение необратимо, часто процесс прогрессирует и может потребовать трансплантации сустава. Необходимо предупреждать больных о возможности такого осложнения. При появлении любых новых болей в суставах (особенно в тазобедренном, плечевом или коленном) следует исключать асептический некроз кости.

Задержка роста

Назначение даже относительно небольших доз ГКС может приводить к задержке линейного роста у детей. Этот ПЭ наиболее выражен у мальчиков. Хотя его точный механизм неизвестен, считается, что он может быть обусловлен уменьшением продукции половых гормонов и образования костной ткани. В литературе имеются сообщения о том, что синтез коллагена и линейный рост могут быть восстановлены назначением гормона роста, но для уточнения этих результатов требуются дополнительные исследования. Задержка роста может сохраняться и после отмены ГКС.

Снижение синтеза половых гормонов

Лечение ГКС сопровождается снижением концентрации эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что связано с подавлением синтеза АКТГ и гонадотропного гормона. Возможные ПЭ включают нарушения менструального цикла у женщин и импотенцию у мужчин. Помимо этого, дефицит

половых гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития остеопороза.

Инфекционные осложнения

Иммуносупрессивное действие ГКС (подавление активности нейтрофилов и моноцитов, клеточных иммунологических реакций, лимфопения) приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям и риску реактивации латентно протекающих заболеваний, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай, микозы, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез. Инфекционным осложнениям особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. Как правило, в связи с противовоспалительным действием ГКС инфекции протекают малосимптомно и имеют склонность к генерализации и развитию осложнений. Наиболее часто у больных развиваются бактериальные инфекции. Они проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы. Больные с положительными туберкулиновыми реакциями подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии ГКС они должны с профилактической целью получать изониазид. Применение ГКС повышает риск диссеминации вирусных инфекций, в том числе описано тяжелое течение ветряной оспы. Для профилактики вирусных инфекций применяются специфические иммуноглобулины, которые назначаются в первые 48 ч после контакта с контагиозным больным. При наличии инфекционного процесса ГКС-терапия может проводиться только в случае абсолютной необходимости под прикрытием адекватных антибактериальных или противогрибковых препаратов. Благодаря такой профилактике в настоящее время инфекционные осложнения гормональной терапии встречаются нечасто.

Изменения со стороны крови

Тромбоэмболические осложнения обусловлены способностью ГКС подавлять образование тучными клетками гепарина и, как следствие, повышать свертываемость крови. Образование тромбов в глубоких венах возможно при назначении высоких доз ГКС больным с гиповолемией и гиперкоагуляцией. Поэтому у тяжелых больных, прежде всего с нефротическим синдромом, для профилактики тромбоэмболии легочной артерии необходим постоянный контроль за объемом циркулирующей крови, коррекция гиповолемии, назначение антикоагулянтов и антитромботических средств. Возможен нейтрофильный лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы влево. Считается, что он обусловлен стимулирующим влиянием ГКС на гранулопоэз. Стероидные васкулиты чаще вызываются фторированными ГКС (дексаметазоном и триамцинолоном). Наблюдается повышенная проницаемость сосудов, геморрагии на предплечьях, слизистых оболочках полости рта, желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы глаз.

Угнетение функции коры надпочечников

Особым и труднопреодолимым ПЭ терапии ГКС является угнетение функции коры надпочечников, которое вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом в ответ на циркуляцию экзогенных ГКС в дозах, превышающих физиологические. При всяком длительном лечении высокими дозами ГКС приходится считаться с возможностью снижения реактивности гипо- таламо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, хотя выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям, что затрудняет определение риска у конкретного пациента. Вначале нарушения носят функциональный характер, позднее могут наступить морфологические изменения коры надпочечников вплоть до ее атрофии. К общим факторам риска угнетения ГГН-системы относят высокие дозы ГКС, длительное лечение, неправильный режим назначения препаратов и применение длительнодействующих ГКС. При приеме ГКС в физиологических дозах (2,5–5 мг/сут преднизолона для взрослых) угнетения продукции кортизола не происходит. Однако более высокие дозы (5–7,5 мг и более), применяемые в течение 1–2 нед, уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников. При более длительной (например, 4–5-месячной) терапии развитие

атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных. Очевидно, что чем продолжительнее лечение, тем выше вероятность подавления функции надпочечников. Лечение даже очень высокими дозами ГКС в течение короткого срока (1–3 дня) может не иметь серьезных последствий, что допускает резкое прекращение лечения без нежелательных последствий при проведении пульс-терапии. Восстановление функции надпочечников, подавление которой наблюдается при этом, происходит в течение примерно 4 нед. Назначение умеренных доз на протяжении 7–14 дней считается также достаточно безопасным. Поэтому коротким курсом лечения с одномоментной отменой ГКС часто пользуются, например, при обострении бронхиальной астмы. Если терапию необходимо продолжить дольше 2 нед, то отмену ГКС следует проводить уже постепенно под контролем состояния больного. Чем выше были дозы и длиннее курс лечения, тем медленнее должна проводиться отмена препарата. У многих больных восстановление функции коры надпочечников происходит уже через несколько месяцев, у других для этого требуется год и даже больше. В наибольшей степени угнетение ГГН-системы отмечается при приеме фторированных (длительнодействующих) ГКС – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона. Длительный подавляющий эффект вызывают и депо-препараты (кеналог, дипроспан).

Синдром отмены

При быстрой отмене высоких доз ГКС возможно развитие синдрома отмены, который чаще всего проявляется обострением основного заболевания. Тяжесть синдрома отмены зависит от того, насколько сохранена функция коры надпочечников. В легких случаях возможны слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, тошнота, мышечные и головные боли, бессонница, повышение температуры тела. В тяжелых случаях, при значительном подавлении функции надпочечников, может развиваться клиника острой надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся рвотой, коллапсом, судорогами. Такое состояние угрожает жизни больного, особенно при стрессовых нагрузках. В редких случаях при отмене ГКС может наблюдаться повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, являющееся симптомом доброкачественной псевдоопухли мозга.

Режим приема ГКС

Наибольший риск ПЭ при системном применении ГКС возникает, когда ГКС принимают равными дозами в течение всего дня. Однократный прием всей суточной дозы ГКС утром снижает число ПЭ. Это объясняется тем, что в утренние часы и первую половину дня чувствительность ГГН-системы к угнетающим влияниям экзогенных ГКС наименьшая, а в вечерние часы наибольшая. Прием 5 мг преднизолона вечером оказывает больший угнетающий эффект на ГГН-систему, чем 20 мг утром. В большинстве случаев всю суточную дозу ГКС назначают утром (прежде всего препараты длительного действия) либо 2/3–3/4 суточной дозы – утром, а оставшуюся часть – около полудня. Равномерное распределение суточной дозы имеет смысл на ранних фазах наиболее агрессивных заболеваний, а затем нужно стремиться перевести больного в течение 1–2 нед на однократный утренний прием всей суточной дозы. Снижению угнетающего действия фармакологических ГКС на функцию коры надпочечников способствует альтернирующий режим приема препаратов. Он заключается в приеме двойной суточной дозы ГКС каждый второй день утром за один раз, основываясь на предположении, что противовоспалительное действие ГКС длится дольше, чем подавляющее действие на синтез АКТГ. Режим с 48-часовым интервалом между приемами ГКС позволяет сохранить их противовоспалительный эффект и уменьшить супрессивное действие на ГГН-систему. Наиболее эффективными и безопасными при альтернирующем режиме оказались препараты со средним периодом полувыведения (преднизолон и метилпреднизолон). Фторированные ГКС (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон) циркулируют в системном кровотоке более длительное время и в большей степени угнетают секрецию АКТГ, поэтому они не используются для альтернирующей терапии. Хотя

альтернирующий прием ГКС в определенной степени снижает риск подавления функции надпочечников, во многих случаях, например при заболеваниях крови, неспецифическом язвенном колите, злокачественных опухолях, такой режим оказывается недостаточно эффективным. Его также не следует применять в начальной стадии лечения, когда не достигнута стабилизация состояния больного, или в период обострения заболевания. К сожалению, у многих больных проведение альтернирующей терапии затруднено из-за ухудшения самочувствия в промежуточный между приемами день.

Хотя развитие недостаточности ГГН-системы чаще связывают с назначением высоких доз и проведением длительной терапии ГКС, достоверно предсказать ее возникновение невозможно ни по принимаемой дозе гормонов, ни по длительности лечения, ни по уровню эндогенного кортизола плазмы. К сожалению, на сегодняшний день приходится констатировать, что полностью избежать развития нежелательных явлений при проведении системной терапии ГКС нельзя. Поэтому врач должен предупредить больного о возможных последствиях длительной системной терапии ГКС. Следует особо предостеречь о недопустимости самостоятельного прекращения лечения или быстрого снижения дозы без соответствующих врачебных рекомендаций.

Литература

1. Борисов Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов.
2. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. № 3. С. 14–19.
3. Емельянов А.В., Лукьянов С.В. Глюкокортикоиды // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М., 2004. С. 70–83.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты (Клиническая фармакология – врачу). Смоленск, 1997. С. 6–11.

Рецензия
на реферат «Глюкокортикостероиды»
ординатора кафедры Внутренних болезней №2 с курсом ПО
Рыжовой Ирины Валерьевны

В соответствии с требованиями специальности врач-терапевт должен знать основы фармакотерапии в клинике внутренних болезней, фармакодинамику и фармакокинетику основных групп лекарственных средств, осложнения, вызванные применением лекарств, методы их коррекции. Врач-терапевт должен уметь назначить необходимые лекарственные средства при различных заболеваниях (бронхиальная астма, ХОБЛ, крапивница).

Целью данного реферата является изучение фармакологических свойств ГКС, новых литературных данных о способах введения лекарственных средств, оценить преимущества приема внутрь перед в/в введением.

Реферат соответствует всем требованиям, тема раскрыта в полном объеме, текст информативен, логичен.

СобКи