

Клиническая фармакология противовоспалительных средств (НПВС и ГКС)

Зав. кафедрой клинической фармакологии,
доктор медицинских наук
М.Г.Абакаров

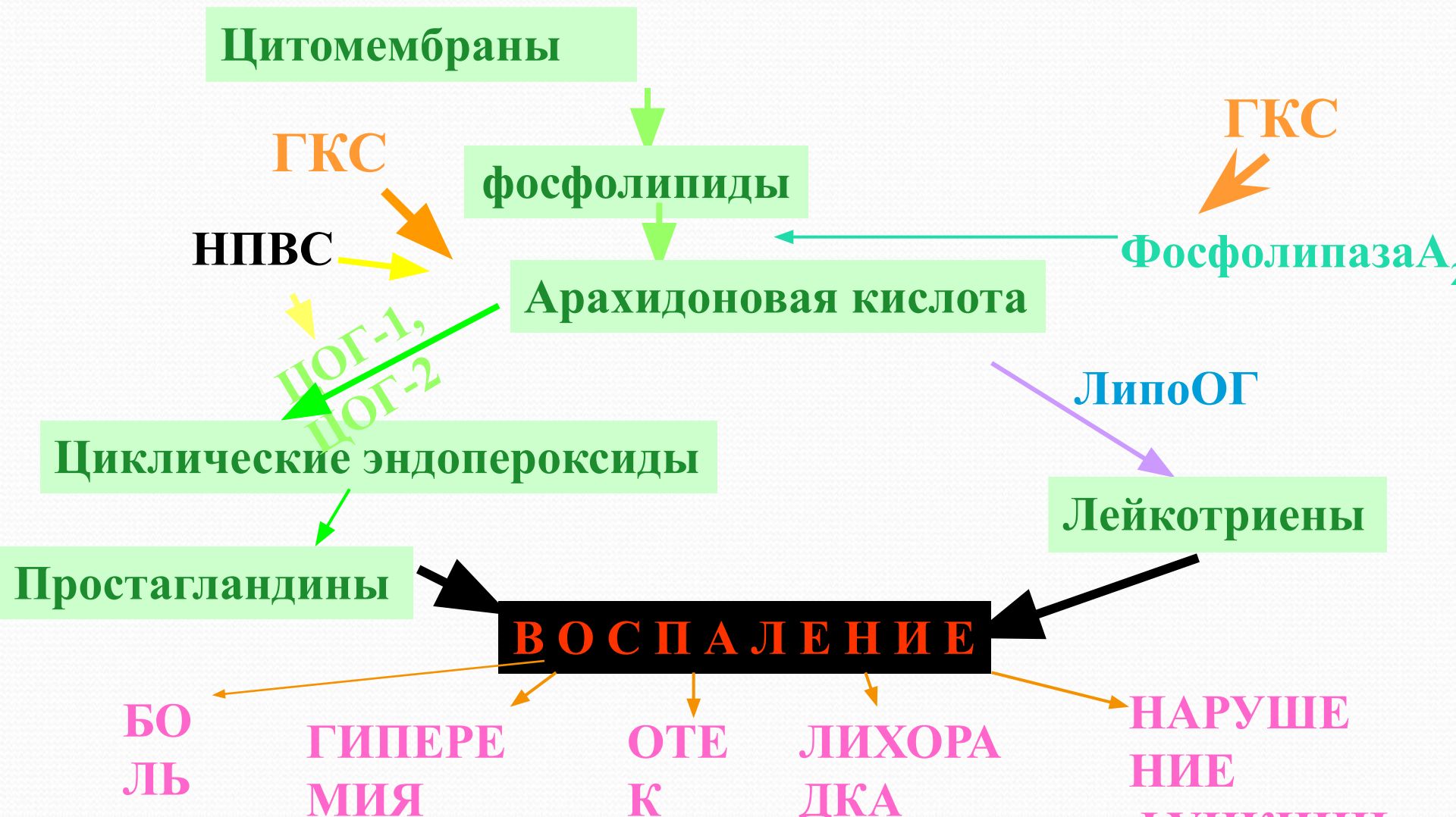
Воспаление

- *Воспаление — типовой общепатологический процесс, которым организм отвечает на самые различные воздействия, поэтому оно имеет место при большинстве заболеваний и сочетается с другими реакциями.*
- *Воспаление — это защитно-приспособительная реакция, возникшая в ходе эволюции*

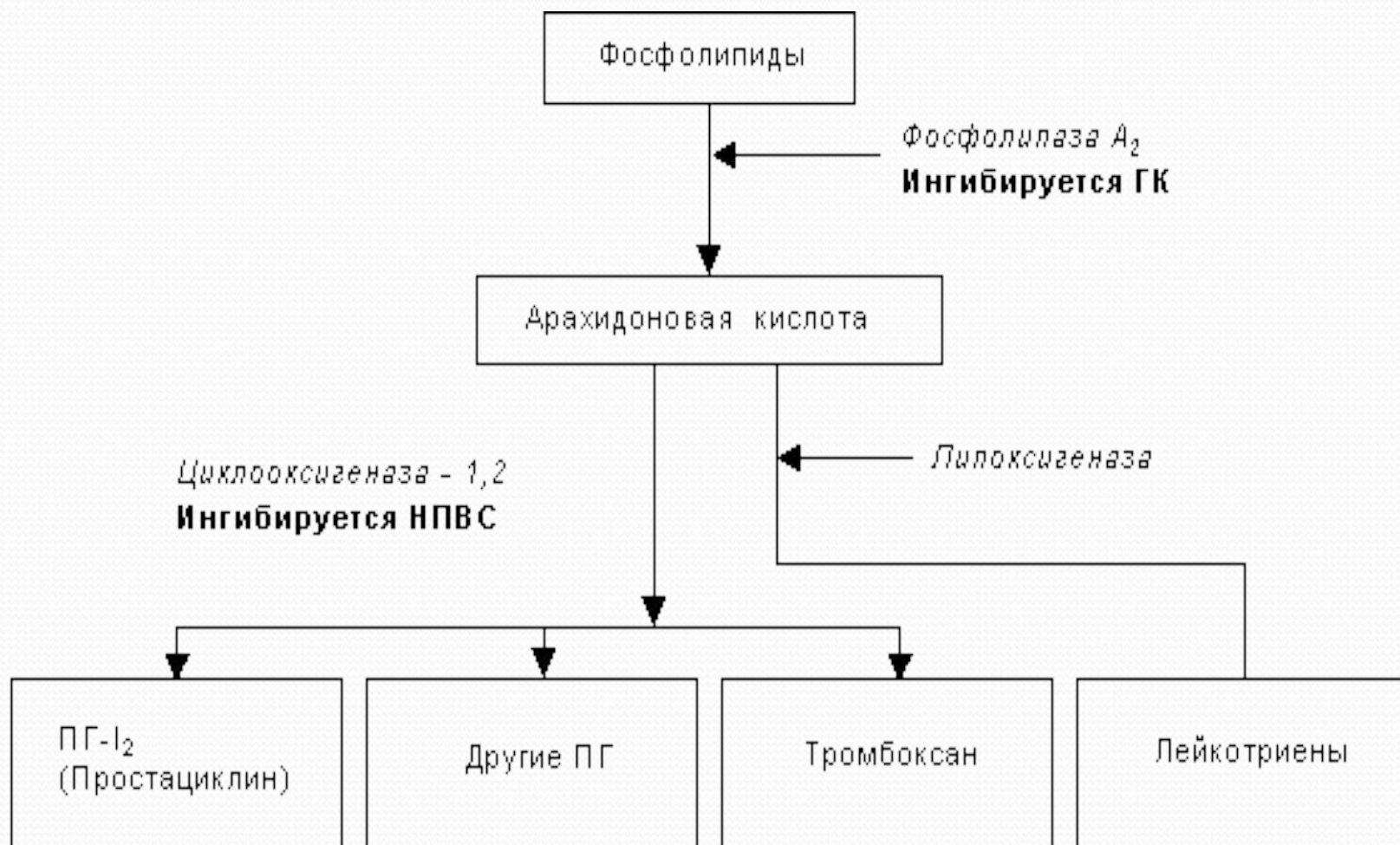
Воспаление

- *Благодаря воспалению происходит стимуляция многих систем организма, он избавляется от инфекционного или другого повреждающего фактора;*
- *обычно в исходе воспаления возникает иммунитет и устанавливаются новые взаимоотношения с окружающей средой.*

Локализация действия НПВС и ГКС



Метаболизм арахидоновой кислоты



ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- а) являются **медиаторами воспалительной реакции**: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E₂ и ПГ-I₂)
- б) **сенсibiliзируют рецепторы** к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности
- в) **повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции** к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-E₂)

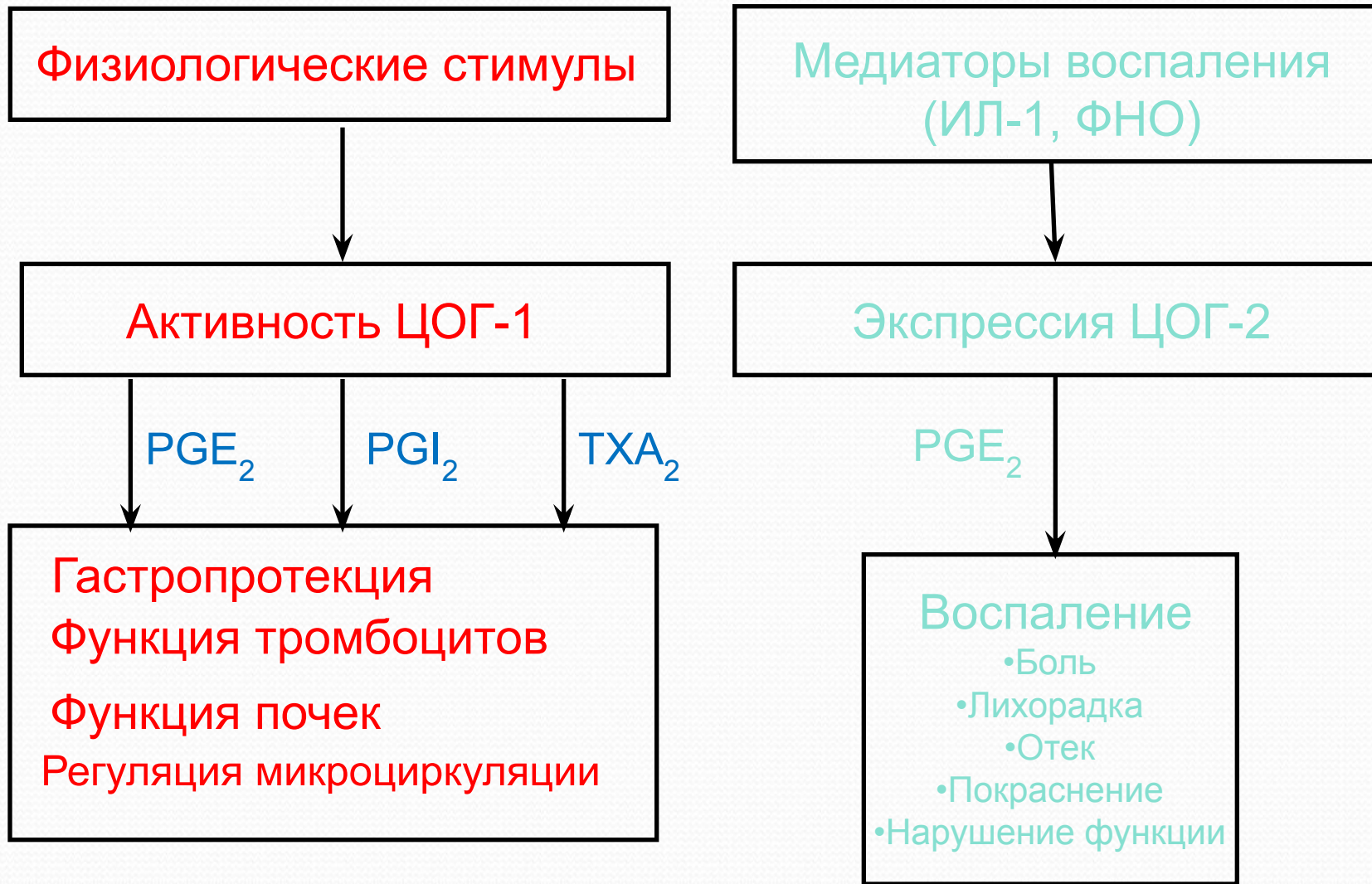
Существуют два изофермента циклооксигеназы

ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов регулирующих целостность слизистой ЖК и функцию тромбоцитов и почечный кровоток

ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении, в нормальных условиях отсутствует, образуется под действием тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.).

Противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием **ЦОГ-2**, а их **нежелательные реакции** – ингибированием **ЦОГ-1**.

Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт. 1994)



Классификация НПВС

по селективности в отношении ЦОГ

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Напроксен и др.
Равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Мелоксикам Нимесулид
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Селективность НПВС (ЦОГ1/ЦОГ2)

- Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и менее токсичен.
- Например, для мелоксикама она составляет 0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2- решение проблемы безопасности НПВС?

- Из 919 больных длительно принимавших Целекоксиб у 9 развилась ОПН (WHO, 2000)
- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 задерживают заживление язв желудка (Scip, 2001)
- Распространенность обратимого бесплодия среди женщин, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 в 2 раза выше, чем в общей популяции (Scip, 2001)

Фармакодинамика

● Противовоспалительный эффект

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу **пролиферации** (уменьшая синтез коллагена и склерозирование тканей), но слабее.

На фазу **альтерации** НПВС практически не влияют.

По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А₂, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов.

ФАРМАКОДИНАМИКА

● Анальгезирующий эффект

Проявляется при болях слабой и средней интенсивности (мышцы, суставы, сухожилия, а также головная или зубная боль). При сильных висцеральных болях НПВС менее эффективны и уступают наркотическим анальгетикам.

Преимущество НПВС перед наркотическими анальгетиками: не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

НПВС имеющие доказательную базу для послеоперационного обезболивания

Препарат	Суточная доза, мг, и путь введения
диклофенак 75 мг	150 мг, внутримышечно
кетопрофен 50 мг	200 мг, внутримышечно
кеторолак 30 мг	90 мг, внутримышечно
лорноксикам 8 мг	16 мг, внутримышечно и внутривенно
парацетамол 1 г	4 г (1 г капельно в течение 15 мин)

ФАРМАКОДИНАМИКА

● Жаропонижающий эффект

Действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и др).

● Антиагрегационный эффект

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает **аспирин**, необратимо подавляя способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и обратим. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

● Иммуносупрессивный эффект

Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

Классификация НПВС

Препараты с высокой противовоспалительной активностью

- Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак Диклофенак Напроксен Лорноксикам Мелоксикам Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб

Препараты с низкой противовоспалительной активностью

- Мефенамов.к-та Этофенамат Метамизол Аминофеназон Пропифеназон Фенацетин Парацетамол

Препараты с высокой анальгетической активностью

Кетопрофен Кеторолак Метамизол Диклофенак Парацетамол

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.
- Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства, а у новорожденных – билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии.
- Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон.
- Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.
- Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Ревматические заболевания**
- Ревматизм, ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- При ревматоидном артрите НПВС оказывают только симптоматический *эффект*, не влияя на течение заболевания. Не способны остановить прогрессирование процесса и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВС приносят больным, настолько существенно, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВС малоэффективны.
- **Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата** Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).
- **Неврологические заболевания.** Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- **Почечная, печеночная колика.**
- **Болевой синдром** различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- **Лихорадка** (как правило, при температуре тела выше 38,5°C).
- **Профилактика артериальных тромбозов.**
- **Дисменорея.**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения,
- выраженные нарушения функции печени и почек, цитопения,
- индивидуальная непереносимость
- беременность
- Индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания.
- с осторожностью назначают больным бронхиальной астмой

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

● Гематотоксичность

Наиболее характерна для пиразолидинов и пиразолонов. Самые грозные осложнения при их применении – апластическая анемия и агранулоцитоз.

● Коагулопатия

НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

● Гепатотоксичность

Могут отмечаться изменения активности трансаминаз. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

ПЕЖЕТАТЕЛІВНІЕ РЕАКЦІИ

● Реакции гиперчувствительности (аллергия)

Сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще отмечаются при использовании пиролонов и пирозолидинов.

● Бронхоспазм

Как правило, развивается у больных бронхиальной астмой, чаще при приеме аспирина. Причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е₂, который является эндогенным бронходилататором.

● Нефротоксичность

- НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая **интерстициальный нефрит** (так называемая "анальгетическая нефропатия"). Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин. Возможно развитие почечной недостаточности.
- Факторы риска нефротоксичности:
 - предшествующая почечная патология,
 - снижение объема циркулирующей крови,
 - длительный прием НПВС,
 - сопутствующий прием диуретиков.

Синдром Рея

- Синдром Рея представляет собой острое заболевание, характеризующиеся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.
- Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).
- Чаще всего синдром Рея развивается у детей с возрастным пиком в 6 лет.
- При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

Что же можно назначать детям ?

- Парацетамол (старше 3-х месяцев)
- Ибупрофен (старше 1 года)
- Индометацин
- Диклофенак (старше 12 лет)
- Нимесулид (препарат выбора при лечении ЮРА)

Защитный эффект препаратов в отношении НПВС-индуцированных язв ЖКТ

Препарат	Локализация язвы	
	Желудок	12-перстная кишка
Н2-блокаторы	нет (фамотидин эффективен в высокой дозе?)	+
Омепразол	+	+
Сукральфат	нет	Эффект не уточнен
Мизопростол	+	+

Методы улучшения переносимости НПВС

1. Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

- Высокой эффективностью обладает синтетический аналог ПГ-E₂ – мизопростол, прием которого позволяет предупредить развитие язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке.
- Выпускаются комбинированные препараты, в состав которых входят НПВС и мизопростол.

Методы улучшения переносимости НПВС

2. Изменение тактики применения НПВС, т.е.

- снижение дозы
- переход на парентеральное, ректальное или местное введение
- прием кишечнорастворимых лекарственных форм
- использование пролекарств (например, сулиндака).

не решают проблему, поскольку НПВС-гастро-дуоденопатия является системной реакцией.

Методы улучшения переносимости НПВС

3. Применение селективных НПВС.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают меньше нежелательных реакций.

Первыми такими препаратами являются **мелоксикам, набуметон и нимесулид**. Они переносятся лучше, чем **диклофенак, пироксикам, ибупрофен и напроксен**, не уступая им по эффективности.

МЕРЫ КОНТРОЛЯ

ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ



Вид исследования	Каждые 2-3 недели	Каждые 1-3 месяца
Клинический анализ крови	+	
Клинический анализ мочи	+	
Анализ кала на скрытую кровь		+
Клиренс креатинина		+
Функциональные пробы печени		+

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ



□ Индивидуализация выбора препарата

- Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Это может быть любое НПВС, но в качестве противовоспалительного необходимо назначать препарат из I группы. Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может широко варьировать, поэтому неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.
- При использовании НПВС в ревматологии, **необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего.** Последний отмечается в первые часы, в то время как противовоспалительный – через 10-14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов еще позднее – на 2-4 неделе.

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ



● Дозировка

Любой новый препарат назначают сначала в наименьшей дозе. При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают.

Терапевтические дозы НПВС находятся в широком диапазоне, в последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен), при сохранении ограничений на максимальные дозы аспирина, индометацина, фенилбутазона, пироксикама.

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ



- **Время приема**
- При длительном назначении НПВС принимают после еды. Но для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться (профилактика эзофагита).
- Момент приема НПВС может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность). Можно отходить от общепринятых схем (2-3 раза в день) и назначать НПВС в любое время суток, что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.
- При выраженной утренней скованности целесообразен как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВС или длительно действующие препараты на ночь. Наибольшей быстротой всасывания обладают напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимый ("шипучий") аспирин, кетопрофен.

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ

● Монотерапия



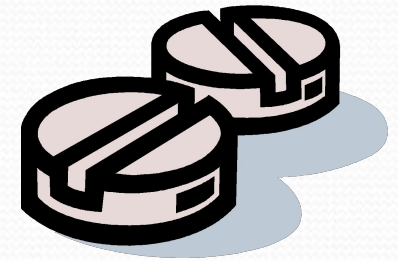
- Одновременное применение двух или более НПВС нецелесообразно:
 - эффективность таких комбинаций не доказана;
 - в ряде случаев отмечается снижение концентрации препаратов в крови (например, аспирин снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикама), что ведет к ослаблению эффекта;
 - возрастает опасность развития нежелательных реакций.
 - Исключением является возможность применения **парацетамола** в сочетании с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта.
- У некоторых больных два НПВС могут назначаться в разное время суток, например, **быстровсасывающийся** – утром и днем, а **длительнодействующий** – вечером.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- усиливают действие
 - непрямых антикоагулянтов
 - пероральных гипогликемических средств

- ослабляют эффект
 - гипотензивных препаратов

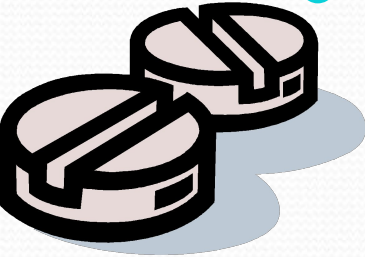
- ПОВЫШАЮТ ТОКСИЧНОСТЬ
 - антибиотиков - аминогликозидов,
 - дигоксина и др.



Следует избегать одновременного назначения НПВС и диуретиков (ослабление диуретического эффекта, риск развития почечной недостаточности).

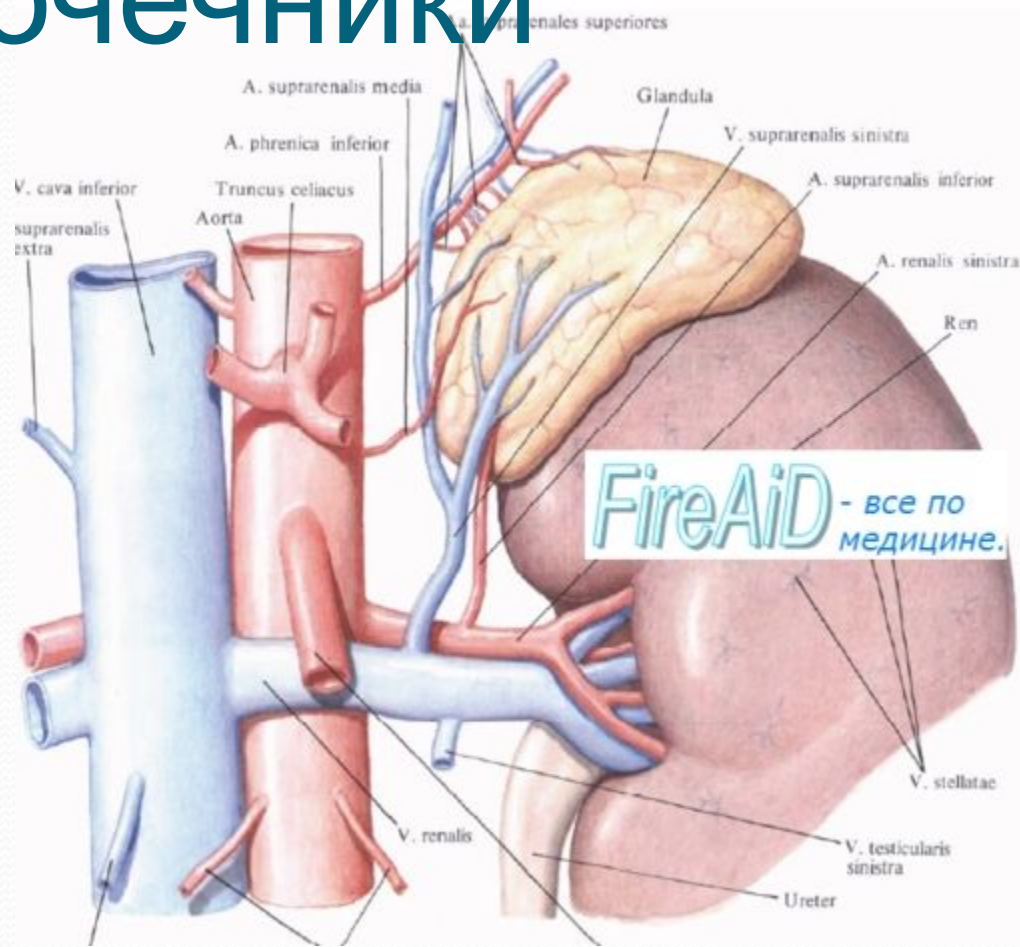
Наиболее опасной является комбинация индометацина с триамтереном.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



- Препараты, назначаемые одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:
 - **алюминийсодержащие антациды** (альмагель, маалокс и другие) ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Их сопутствующее назначение может потребовать увеличения дозы НПВС;
 - **натрия бикарбонат** усиливает всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте;
 - противовоспалительное действие НПВС усиливают **глюкокортикоиды** и **базисные противовоспалительные средства** (препараты золота, аминохинолины);
 - **анальгезирующий эффект** НПВС усиливают **наркотические анальгетики** и **седативные препараты**

Надпочечники



Надпочечники и гормоны

- В **клубочковой зоне** коркового вещества синтезируется **АЛЬДОСТЕРОН** — основной **минералокортикоид**, участвующий в регуляции водно-солевого обмена.
- В **пучковой зоне** синтезируются преимущественно **глюкокортикоиды Кортизол и кортикостерон**, влияющие на белковый, жировой и углеводный обмен и на обмен нуклеиновых кислот.
- Половые гормоны, главным образом **Андрогены**, образуются в **сетчатой зоне**.
- Синтез кортикостероидов, прежде всего глюкокортикоидов, и половых гормонов, **регулируется АКТГ**.

Немного истории

- В 1927 г. было доказано, что после удаления гипофиза у животных атрофируется кора надпочечников,
- В 1933 г. показано, что экстракты гипофиза вызывают у животных ее гипертрофию.
- В 1940-е гг. из гипофиза был выделен кортикотропин в чистом виде, а в 1960-е гг. – осуществлен его синтез.
- Хенч, Кендалл и Райхштейне в 1950 году синтезировали и подробно изучили кортизол (гидрокортизон), за что были удостоены Нобелевской премии.
- В 1955 г. Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон.
- Практически одновременно с введением в медицинскую практику кортизона для клинического применения стал доступен и кортикотропин.

Фармакодинамика ГКС

- **Механизм действия**
- После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором.
- В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который **ингибирует фермент фосфолипазу-А₂ и подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.**
- 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.

ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Влияние на водно-электролитный обмен.**

- Задержка в организме ионов натрия

- Уменьшение всасывания ионов кальция с пищей, уменьшение их содержания в костной ткани (остеопороз), повышение экскреции с мочой.

- **Влияние на обменные процессы.**

- *На липидный обмен* — перераспределение жировой ткани (повышенное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса, живота), гиперхолестеринемия.

- *На углеводный обмен* — стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран клеток для глюкозы (возможно развитие стероидного диабета).

- *На белковый обмен* — стимуляция анаболизма в печени и катаболических процессов в других тканях, уменьшение содержания глобулинов в плазме крови.

Фармакологические эффекты ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- • **Влияние на ССС — повышение АД (стероидная артериальная гипертензия)**
- • **Влияние на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники — угнетение вследствие механизма отрицательной обратной связи.**
- • **Влияние на кровь — лимфоцитопения, моноцитопения и эозинопения, в то же время глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию эритроцитов,**
- • **Влияние на иммунную систему.**
 - Противовоспалительное действие и на активности фибробластов.
 - Подавление клеточного иммунитета, аутоиммунных реакций при трансплантации органов, снижение активности Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов.



Глюкокортикоидный эффект

- ГК угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность. У больных с иммунодефицитом ГК снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая уровень иммуноглобулинов.
- ГК препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.
- Выявлена способность глюкокортикоидов влиять на систему цитокинов, синтез которых имеет важное значение для развития воспаления.
- ГК подавляют выработку "провоспалительных" цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей).

Противовоспалительный Глюкокортикоидный эффект

- ГК угнетают все фазы воспаления, независимо от вызвавшей его причины.
- Одним из ведущих механизмов противовоспалительного действия глюкокортикоидов ингибирование фосфолипазы-А₂ и связанное с этим нарушение образования простагландинов и лейкотриенов.
- ГК стабилизируют клеточные мембраны, мембраны лизосом,
- уменьшают проницаемость капилляров,
- тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность,
- угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.

Классификация ГКС

- **Природные глюкокортикоиды** (кортизон — пролекарство, образующее активный метаболит гидрокортизон, и кортизол)
- **Синтетические препараты** (например, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон и др.)
- **нефторированные** (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон)
- **фторированные** (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.).

Взаимосвязь между структурой и длительностью эффекта

- - Природные ГКС - короткого действия ($T_{1/2}$ биол. **8–12** ч): гидрокортизон, кортизон;
- - Синтетические нефторированные ГКС средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. — **18–36** ч): преднизолон, преднизон, метилпредни-золон;
- - Синтетические фторированные ГКС длительного действия ($T_{1/2}$ биол. — **36–54** ч): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

Связь между строением и противовоспалительной активностью

Противовоспалительная активность по сравнению с
кортизолом:

- *Синтетические Нефторированные*
- У преднизолона выше **в 4 раза** .
- У метилпреднизолона **в 5 раз**,

- *Синтетические Фторированные*
- У дексаметазона выше **в 30 раз**,
- У бетаметазона — **в 25-40 раз**,
- У триамцинолона **в 5 раз** (при минимальном влиянии на водно-солевой обмен).
- У флудрокортизона выше **в 12 раз**, а минералокортикоидная в 125 раз.

Пролонгированные глюкокортикоиды

- *Пролонгированные ГКС(соли)*
- *Кеналог* (в 1 мл — 40 мг триамцинолона ацетонида),
- *Дипроспан* (в 1 мл — 2 мг бетаметазона фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата),
- *Депомедрол* (в 1 мл — 40 мг метилпреднизолона ацетата) назначают внутримышечно 1 раз в 2—4 недели.

Преимуществом дипроспана является быстрота развития (за счет бетаметазона фосфата) и выраженность противовоспалительного эффекта.

Фармакокинетика

- **Всасывание.** Препараты глюкокортикоидов для приёма внутрь хорошо всасываются из ЖКТ, Смах в крови отмечают через 0,5—1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов.
- **Распределение.** Все синтетические глюкокортикоиды по сравнению с гидрокортизоном в меньшей степени связываются с белками плазмы крови (на 60—70%) и практически полностью распределяются в ткани, поэтому эффективны в меньших дозах.
- При гипопроотеинемии терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать токсическое действие.



Фармакокинетика

Элиминация

- Элиминация ГКС метаболическая, поэтому патология почек не влияет на $T_{1/2}$ препаратов и коррекция дозы при патологии почек не требуется
- Глюкокортикоиды метаболизируются в печени путём окисления, восстановления и конъюгирования и выделяются почками в виде сульфатов и глюкуронидов.
- Синтетические глюкокортикоиды также метаболизируются в печени, но скорость их метаболизма ниже.
- Медленнее всех метаболизируются фторированные препараты.

Показания для применения ГКС

Препараты показаны в качестве:

- *заместительной терапии* при недостаточности коры надпочечников,
- *для подавления секреции* АКТГ,
- *патогенетической терапии* в качестве:
- противовоспалительных,
- противоаллергических,
- иммуносупрессивных и
- противошоковых средств.

Эквивалентные дозы ГКС

Препарат	Эквивалент в мг	Эквивалент в табл
Гидрокортизон	20 мг	1.5 мл.
Преднизолон	5 мг	1 табл
Метилпреднизолон	4 мг	1 табл
Триамцинолон	4 мг	1 табл
Дексаметазон	0.75 мг	1.5 табл
Бетаметазон	0.75 мг	1.5 табл

Нежелательные реакции при использовании ГК

- Характерные для начальных этапов лечения; по существу, неизбежные;
- бессонница;
- эмоциональная лабильность;
- повышенный аппетит и/или прибавка в весе.

Нежелательные реакции при использовании ГК

- Типичные у больных при наличии факторов риска артериальная гипертензия;
- гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета);
- язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- угри (acne vulgaris).

Нежелательные реакции при использовании ГК

- **Ожидаемые при применении высоких доз в течение длительного времени:**
- «кушингоидный» внешний вид;
- подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- склонность к инфекционным заболеваниям;
- остеонекроз;
- миопатия;
- плохое заживление ран.
-

Нежелательные реакции при применении ГКС

- Поздние и развивающиеся постепенно
- остеопороз;
- атрофия кожи;
- катаракта;
- атеросклероз;
- задержка роста;
- жировое перерождение печени.
-

Нежелательные реакции при применении ГКС

- Редкие и непредсказуемые:
- психоз;
- доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri);
- глаукома;
- эпидуральный липоматоз;
- панкреатит.

эффектов

- За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять ГК в соответствии с **циркадным ритмом**.
- Максимально широко использовать альтернирующую терапию.
- Применять ГК короткого и средней продолжительности действия
- При курсе лечения более 20 дней отмену ГК производить постепенно
- После отмены ГК, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях.

Противопоказания для применения ГКС

- Противопоказания (относительные) для назначения глюкокортикоидов:
- сахарный диабет (особенно фторированные глюкокортикоиды),
- психические заболевания,
- эпилепсия,
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- выраженный остеопороз,
- тяжёлая артериальная гипертензия.
- При неотложных состояниях (например, шоке) глюкокортикоиды применяют без учёта противопоказаний!

Способы применения ГКС

- **Непрерывная схема** применения ГКС, в том числе для заместительной терапии, используется наиболее часто: $2/3$ суточной дозы назначают утром, $1/3$ — днём.
- **Альтернирующая схема** назначения глюкокортикоидов предполагает приём обычно удвоенной суточной дозы препарата однократно утром через день.
- **Интермиттирующая схема** назначения, напоминает альтернирующую, однако глюкокортикоиды применяют короткими курсами (по 3—4 дня) с 4-дневными интервалами между ними.
- **Пульс-терапия** с назначением сверхвысоких доз ГКС (метилпреднизолон) на короткий срок пациентам с тяжёлыми и опасными для жизни заболеваниями или состояниями.
- **Местное применение** для локальной, внутрисуставной терапии

Глюкокортикоиды для ингаляционного применения

- **1.1. Негалогенированные:**
- • Будесонид (Пульмикорт).
- • Циклесонид (Алвеско).

- **1.2. Галогенированные:**
- **1.2.1. Хлорированные:**
- • Беклометазона дипропионат (Бекотид).
- • Мометазона фууроат (Асманекс).

- **1.2.2. Фторированные:**
- • Флунисолид (Ингакорт).
- • Триамцинолона ацетонид (Азмакорт).
- • **Флутиказона пропионат (Фликсотид).**

- **1.3. Комбинированные:**
- • Серетид (флутиказон + сальметерол).
- • Симбикорт (будесонид + формотерол).
- **2. Для системного применения**
- • Преднизолон (Дегидрокортизол).
- • Метилпреднизолон (Урбазон).
- • Гидрокортизон.