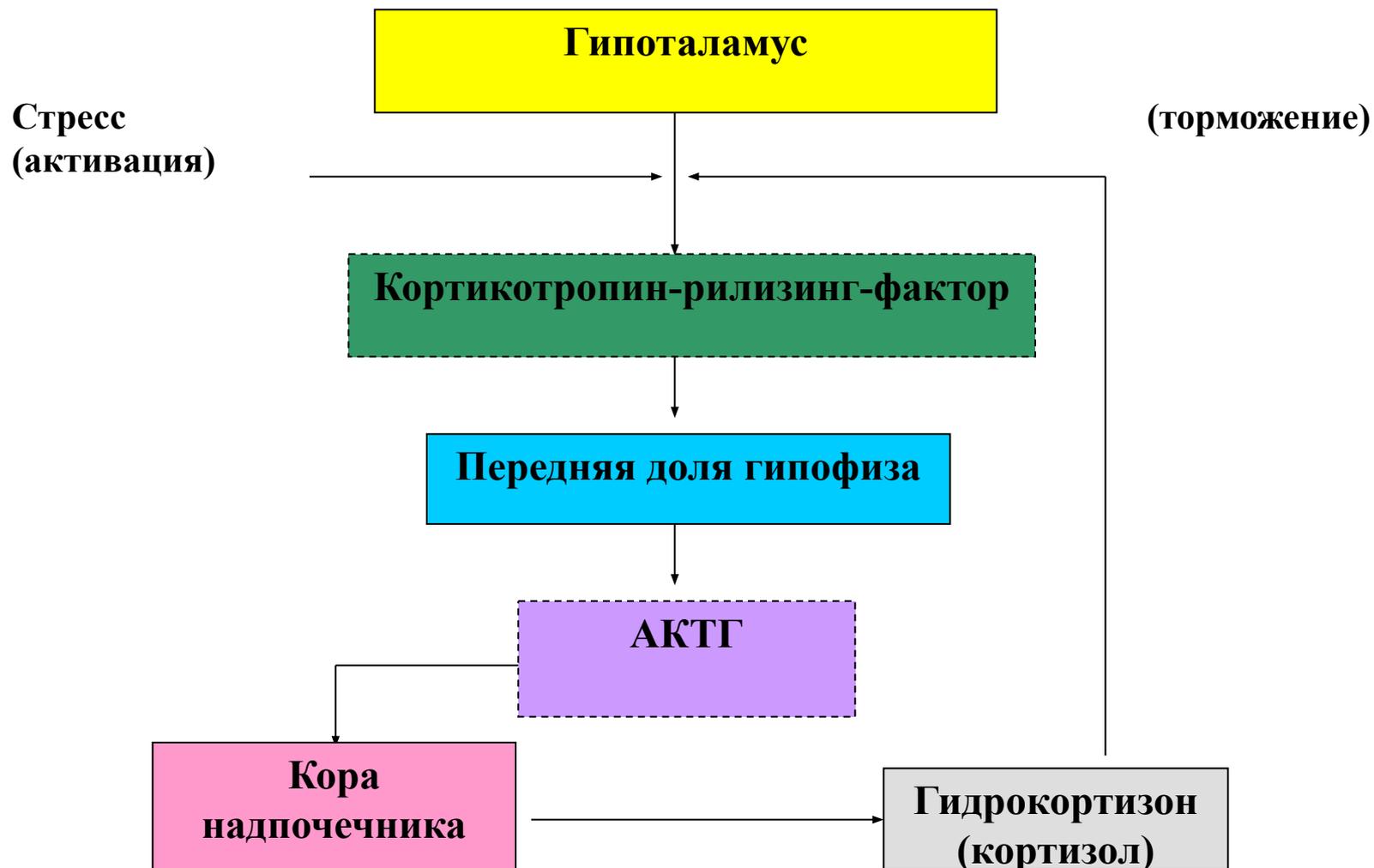


Глюкокортикостероиды



К.м.н., доцент Краснова Н.М.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система



- У **взрослого человека** в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг гидрокортизона, при стрессе - до 250 мг.
- У **детей** суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела.
- Выход ГКС из надпочечников в кровь в течение суток происходит неравномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму.
- Максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6-8 часов) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы.

Классификация ГКС по происхождению

- **Природные** – гидрокортизон, кортизол, кортизон (гидрокортизон), кортизон ацета
- **Синтетические**

галогенсодержащие

Дексаметазон,
бетаметазон,
триамцинолон и т.д.

негалогенсодержащие

Преднизолон,
преднизон,
метилпреднизолон и

Классификация ГКС по продолжительности угнетения АКТГ после разовой дозы ГКС

- **Короткого действия** – Преднизолон, Преднизон, Метилпреднизолон – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов.
- **Средней продолжительности действия** – Триамцинолон – угнетает АКТГ до 48 часов
- **Длительного действия** - Бетаметазон, дексаметазон – угнетают АКТГ свыше 48 часов.

Классификация по длительности действия ГКС для системного применения (в скобках – биологический (из тканей) период полувыведения ($T_{1/2}$ биол.))

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

- Продолжительность действия ГКС зависит от пути/места введения, растворимости лекарственной формы, вводимой дозы.
- После приема внутрь или в/в введения продолжительность действия зависит от $T_{1/2}$ биол., при в/м введении — от растворимости лекарственной формы и $T_{1/2}$ биол., после локальных инъекций — от растворимости лекарственной формы и специфического пути/места введения.

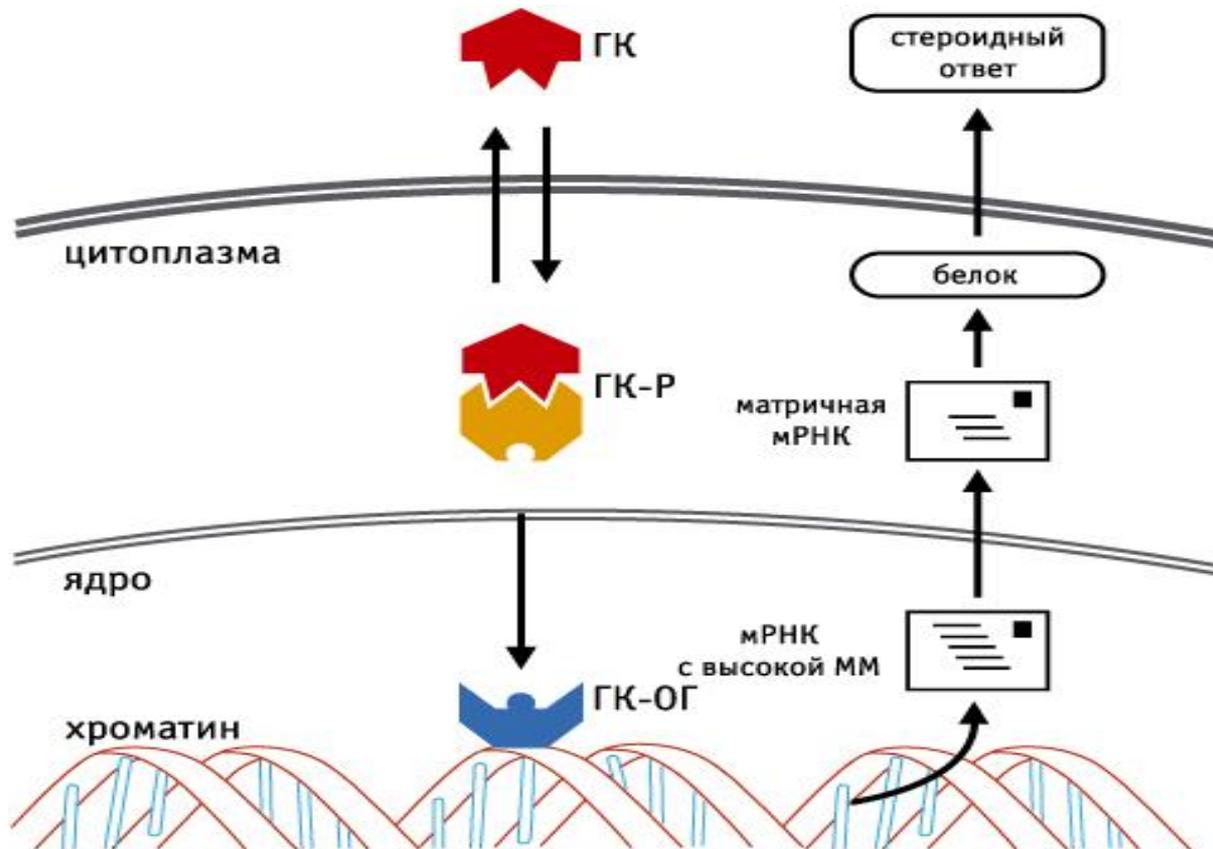
Классификация КГС по способу применения

- **Системное применение** (внутрь, парентерально)
- **Местное применение:**
ингаляционное (в легкие или полость носа),
интраартикулярное, периартикулярное,
внутрикожное (в рубцы), эпидуральное,
внутриполостное (внутриперикардальное,
внутриплевральное и другие), ректальное,
наружное (кожа, глаза, уши).

Механизм действия ГКС

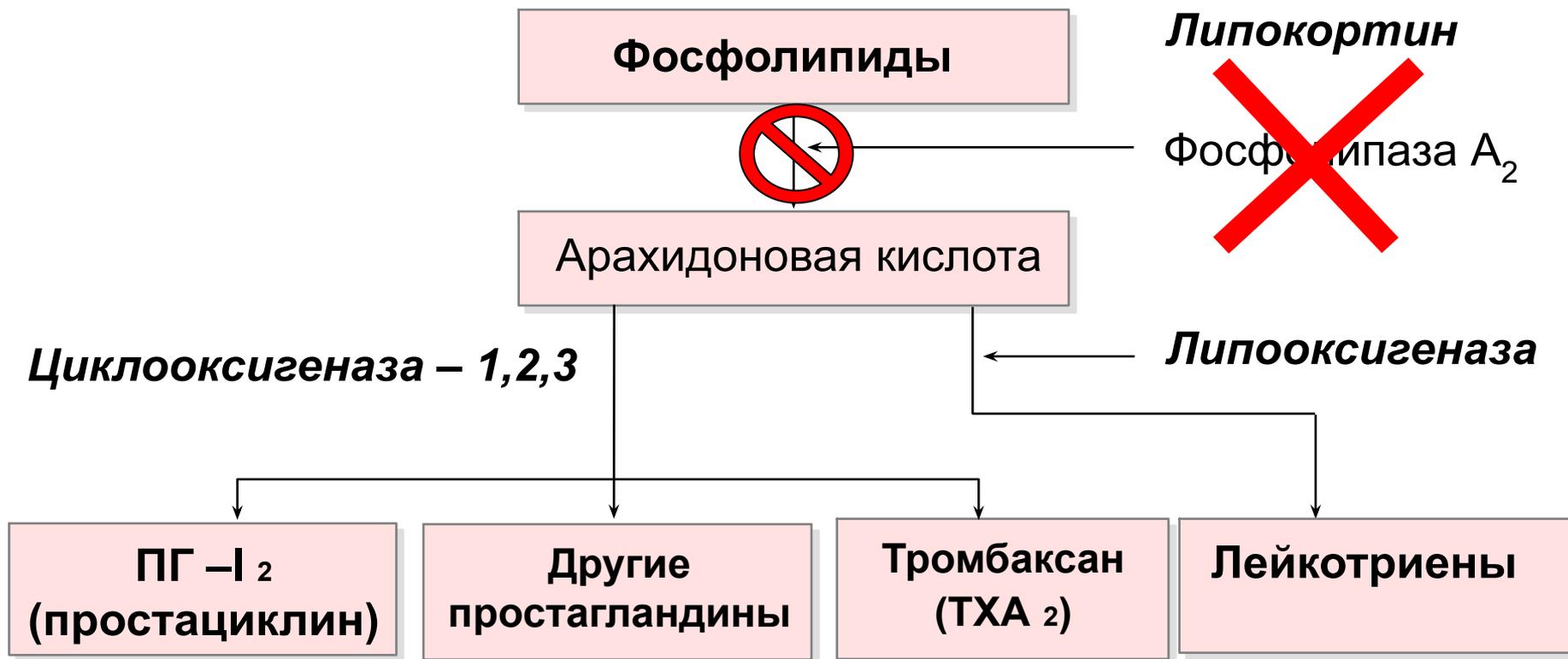
- **Классический механизм действия ГКС называется «геномным»**
- Молекула ГКС проникает в клетку путем пассивной диффузии через мембрану или с помощью мембранных транспортных систем и связывается ГКС рецепторами, расположенными в цитоплазме или на поверхности ядра (цитоплазматические глюкокортикоидные рецепторы).
- Рецепторы, связавшись со стероидом, претерпевают конформационные изменения, что приводит к повышению их аффинности к ДНК. Образовавшийся комплекс ГКС-рецептор перемещается в ядро клетки, где взаимодействует с участками ДНК расположенными в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена, оказывая влияние на экспрессию генов и синтез регуляторных биологически активных молекул (белков).
- Одним из важнейших регуляторных белков является **липокортин**, который ингибирует фермент фосфолипазу А₂ и, тем самым, подавляет синтез ПГ и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Механизм действия ГКС



ГК — глюкокортикоиды
ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов
ГК-ОГ — глюкокортикоид – отвечающий ген
ММ — молекулярная масса

Механизм действия ГКС



Негеномные эффекты ГКС

- Неспецифические физико-химические взаимодействия с клеточными мембранами
- Взаимодействие с мембранными ГКС-ми рецепторами
- Взаимодействие с цитоплазматическими ГКС-ми рецепторами

Основные эффекты ГКС

- *Противовоспалительное действие*
- *Противоаллергическое действие*
- *Иммунодепрессивная активность*
- *Антитоксическое и противошоковое действие*
- *Влияние на водно-электролитный обмен*
- *Влияние на углеводный обмен*
- *Влияние на белковый обмен*
- *Влияние на жировой обмен*
- *Влияние на обмен кальция*
- *Влияние на сердечно-сосудистую систему*
- *Влияние на кроветворение*
- *Влияние на эндокринную систему*

Фармакокинетика ГКС

- При приеме внутрь ГКС всасываются в проксимальном (75%) и дистальном (25%) отделах тонкой 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 ГКС составляет в среднем 5%.
- Инъекционные формы ГКС 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.

Фармакокинетика ГКС

- При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа.
- Ацетаты и ацетониды – не растворимые в воде. Действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Вводят в суставы, суставные сумки.
- При в/м 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.

Фармакокинетика ГКС

- В высокой степени ГКС связываются с белками плазмы – альбуминами и транскортином.
- Природные ГКС связываются с белком на 90%, то полусинтетические ГКС – на 40-60%. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических ГКС и их более высокая активность.
- Способность связываться с белками плазмы снижается при использовании высоких доз ГКС и при гипоальбуминемии (возможны увеличение объема распределения и повышение токсичности).

Фармакокинетика ГКС

- ГКС метаболизируются преимущественно микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов), а также в почках и тканях.
- Природные ГКС метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения.
- Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты – гидрокортизон и преднизолон соответственно.

Фармакокинетика ГКС

- Фторированные ГКС (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, имеют в 2-3 раза больший период полувыведения, оказывают большее противовоспалительное, но и большее угнетающее действие на кору надпочечников.
- Экскреция метаболитов осуществляется почками, путем клубочковой фильтрации и на 80-90% они реабсорбируются в канальцах. От 3 до 20% дозы экскретируется в неизмененном виде. Небольшая часть (в среднем 0,025%) дозы внутривенно введенного преднизолона выделяется с материнским молоком.

Фармакокинетика ГКС

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% (альбумином) 70% с (транскортино м)	Почечно- печеночный
Преднизолон	1,5	2-4	18-36	90%	Почечно- печеночный
Метилпреднизолон	1,5	2-4	18-36	90%	Почечно- печеночный
Дексаметазон	1,5	5	36-54	60-70% (транскортин)	Почечный
Бетаметазон	1-2	5	36-54		Почечный

Показания к применению ГКС

- **Ревматология:** СКВ, Ревматическая полимиалгия, Смешанное заболевание соединительной ткани, Некоторые формы РА, Системные васкулиты и др.
- **Пульмонология:** Бронхиальная астма, Хроническая обструктивная болезнь легких и др.
- **Гастроэнтерология:** Неспецифический язвенный колит, Болезнь Крона и др.
- **Нефрология:** Нефротический синдром при хроническом гломерулонефрите
- **Дерматология:** Псориаз, Экзема, Нейродермит, Контактный дерматит, Себорейный дерматит и др.
- **Неврология:** (Острый неврит зрительного нерва, Острая травма спинного мозга, Рассеянный склероз)
- **Офтальмология**
- **Отоларингология**
- **Гематология**
- **Трансплантология**
- **Шоковые состояния:** гемодинамический, травматический, эндотоксический, кардиогенный (инфаркт).
- **Отек мозга** (повышенное внутричерепное давление)
- **Другие**

Относительные противопоказания к назначению ГКС

- Сахарный диабет (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды)
- Психические заболевания, эпилепсия
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Выраженный остеопороз
- Тяжёлая артериальная гипертензия
- Тяжёлая сердечная недостаточность

ВИДЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГКС

В зависимости от цели различаются *три варианта* терапии ГКС; при этом любая из них может быть как ургентной, так и плановой.

- *Заместительная терапия*
- *Супрессивная терапия*
- *Фармакодинамическая терапия*

Варианты фармакодинамической терапии ГКС

Выделяют следующие варианты ГКС-терапии

1. Системная:

- среднетерапевтические дозы
- альтернирующая терапия
- пульс-терапия
- «мини-пульс» терапия
- сочетанная (в первую очередь с цитотоксиками)

2. Локальная (внутрисуставное, ингаляционное, ректальное введение и др.);

3. Местная (мази, капли, аэрозоль).

Побочные действия ГКС

Эндокринно-метаболические	Ожирение, лунообразное лицо, отложение жира над ключицами и в области задней поверхности шеи. Угри, гирсутизм или вирилизация. Импотенция, нарушение менструального цикла. Гипергликемия. Задержка натрия, потеря калия. Гиперлипидемия.
Скелетно-мышечные	Системный остеопороз. Асептический некроз. Миопатия.
Желудочно-кишечные	Язва желудка и кишечника, панкреатит.

Побочные действия ГКС

Сердечно-сосудистые	АГ, дистрофия миокарда, атеросклероз.
Нервно-психические	Нарушение настроения, психоз.
Кожные	Эритема лица, истончение и легкая ранимость кожи, стрии, замедленное заживление ран.
Глазные	Катаракта, глаукома.
Иммунологические	Учащение и утяжеление инфекций.

Побочные эффекты длительного¹ применения высоких доз² ГКС

Побочные эффекты	Кортизон, гидрокортизон	Преднизон, преднизолон	Метил- преднизолон	Триам- цинолон	Декса- метазон	Бета- метазон
Остеопороз	++ ³	++	++	++	+++	+++
Стероидная язва	++	+++	(+)	++	++	++
Торможение секреции АКТГ	++	++	++	++	+++	+++
Задержка натрия, отеки	+++	+	(+)	(+)	+	+
Повышение АД	++	+	(+)	(+)	+	+
Потеря калия	++	+	(+)	+	++	+
Миопатия	++	(+)	(+)	+++	++	+
Инфекция	++	++	++	++	++	++
Психотропный эффект	++	++	++	(+)	+++	++
Лунообразное лицо	++	++	+	+++	+++	+++
Гирсутизм	++	++	(+)	++	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++	+++
Стрии	+	+	-	++	+	+
Угри	++	++	+	++	+	+
Повышение аппетита	++	++	+	(+)	+++	+++

¹ Продолжительность лечения ± 3 месяца и более.

² Доза эквивалентна 10 мг преднизолона и более.

³ +++ - сильные эффекты; ++ - отчетливые эффекты; + - незначительные эффекты; (+) - крайне редкие эффекты; - - нет.

Время и условия возникновения побочных реакций при использовании ГКС (по Voumpas D. T. et al., 1993)

Время и условия возникновения	Нежелательные реакции
<i>В начале лечения (как правило, невозможно избежать)</i>	Нарушение сна Эмоциональная лабильность Повышение аппетита Повышение массы тела
<i>У больных, относящихся к группам риска, и при сопутствующем применении других препаратов</i>	Гипертензия Гипергликемия (вплоть до развития диабета) Ульцерогенный эффект Угревая сыпь
<i>При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)</i>	Кушингоидный синдром Угнетение ГГНС Инфекционные осложнения Остеонекроз Миопатия Нарушение заживления ран

Время и условия возникновения побочных реакций при использовании ГКС (по Voumpas D. T. et al., 1993) (продолжение)

Время и условия возникновения	Нежелательные реакции
<i>Поздние реакции (возможно, дозозависимые)</i>	Остеопороз Атрофия кожи Катаракта Атеросклероз Задержка роста Жировое перерождение печени
<i>Редкие и непредсказуемые осложнения</i>	Психоз Глаукома Панкреатит Эпидуральный липоматоз

Мониторинг побочных действий ГКС

Токсические реакции, требующие мониторинга	АГ, гипергликемия, остеопороз, контроль состояния желудочно-кишечного тракта, глаукома, катаракта, инфекционные осложнения и др.
Базовое обследование	АД, костная денситометрия
Наблюдение в динамике	АД каждый визит, контроль полиурии и полидипсии, отеков, одышки, нарушения зрения, динамика массы тела, сахар крови и мочи, электролиты плазмы, денситометрия (1 раз в год), рентгенография легких 2 раза в год, ФГДС, анализ кала на скрытую кровь 1 раз в год.

Лекарственные взаимодействия ГК

Лекарственные средства	Результат взаимодействия	Рекомендации
Барбитураты + ГКС	Снижение эффекта ГКС	Контроль ответа на терапию ГКС
Диуретики + ГКС	Гипокалиемия	Контроль уровня калия в крови, при необходимости – препараты калия
НПВП+ГКС	Повышение риска НПВП-гастропатии	Наблюдение за побочными эффектами НПВП
Салицилаты + ГКС (увеличивается не связанная с белками фракция ГКС)	Повышение активности ГКС	Коррекция дозы ГКС

Лекарственные взаимодействия ГКС

Лекарственные средства	Результат взаимодействия	Рекомендации
Эритромицин + ГКС (замедляется метаболизм ГКС в печени)	Повышение активности ГКС	Коррекция дозы ГКС
Фенобарбитал (индуктор микросомальных ферментов печени) + ГКС	Ослабление эффекта ГКС	Может понадобиться повышение дозы ГКС
Рифампицин + ГКС (повышение метаболизма ГКС)	Ослабление эффекта ГКС	Может понадобиться повышение дозы ГКС
Антикоагулянты + ГКС;	Ослабление действия антикоагулянтов	Коррекция дозы антикоагулянтов

Лекарственные взаимодействия ГКС

Лекарственные средства	Результат взаимодействия	Рекомендации
Гипотензивные ЛС + ГКС	Ослабление действия гипотензивных ЛС	Коррекция дозы гипотензивных ЛС
Антидиабетические ЛС + ГКС	Ослабление действия антидиабетических ЛС	Коррекция дозы антидиабетических ЛС
Теофиллин + ГКС	Усиление действия теофиллина	Коррекция дозы теофиллина
Симпатомиметики + ГКС	Усиление действия симпатомиметиков	Коррекция дозы симпатомиметиков
Иммуносупрессанты + ГКС	Усиление действия иммуносупрессантов	Коррекция дозы иммуносупрессантов