



Глюкокортикоиды

Клиническая
фармакология

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- История открытия глюкокортикоидов
- Биосинтез глюкокортикоидов
- Фармакологические эффекты
- Фармакокинетика глюкокортикоидов
- Побочные эффекты. Пути профилактики ПД
- Глюкокортикоиды в пульмонологии, дерматологии, ревматологии
- Понятие о пульс-терапии

□ « ...гормональная терапия
заменяет одно патологическое
состояние другим, нередко
даже более тяжелым»

Дж. Глин

□ «Гораздо легче начать
стероидную терапию, чем
прекратить ее»

Е.М. Тареев

Биосинтез ГК

Пучковая зона коры надпочечников человека секретирует кортизол и кортикостерон, которые синтезируются из холестерина

У здоровых людей при отсутствии стресса ежедневно секретруется 10-20 мг кортизола

$T_{1/2}$ кортизола составляет 60-90 мин

- 1934 г. Хенч – субстанция Е (кортизон)
- 1936 г. субстанция F (кортизол)
- 1948 г. Хенч, Кенделл – Нобелевская премия
- 1950 г. – гидрокортизон
- 1954 г. – преднизон и преднизолон
- 1955 г. – флуорогидрокортизон
- 1956 г. – триамцинолон
- 1958 г.- дексаметазон

HORROR CORTISONI – кортизоновый ужас

Биоритмы ГК

Циркадный ритм содержания кортикостерона в плазме крови крыс, нмоль\л

Время суток	Самки	Самцы
5.00	495	132
8.00	518	170
11.00	558	311
14.00	567	357
17.00	1082	535
20.00	1514	772
23.00	1074	489
2.00	996	484

Биоритмы ГК

Секреция кортикостерона у крыс в разное время года

Время года	Кортикостерон, нмоль\л
Осень	13075
Зима	15206
Весна	19008
Лето	20736

Биоритмы ГК

- Прием ГК должен проводиться в ранние утренние часы: 5.00-6.00
- Для пациентов, длительно принимающих ГК, возможно применение $2/3$ дозы в 5.00-6.00 и $1/3$ дозы позже, но до 12.00



Механизм действия ГК

▣ Противовоспалительный эффект:

- 1) **антиэкссудативный** (стабилизирующее действие на биологические мембраны, уменьшение капиллярной проницаемости)
- 2) **антипролиферативный** (угнетение пролиферации фибробластов и их активности в отношении синтеза коллагена)
- 3) **стабилизация лизосомальных мембран** (ограничение выхода протеолитических ферментов и предупреждение деструктивных процессов)

Механизм действия ГК

- Ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8)
- Ингибируют металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин)
- Подавляют экспрессию молекул, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов

Механизм действия ГК

- Снижают экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне ГК-терапии

Механизм действия ГК

- Иммунодепрессивный:
- избирательное торможение функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток
- не обусловлен проявлением неспецифического цитостатического действия

Механизм действия ГК

- Пермиссивный (под влиянием ГК увеличивается количество рецеп-торов к физиологически активным веществам - катехоламинам)
- Ингибируют циклооксигеназу, активатор плазминогена

Побочные эффекты ГК

□ Катаболический:

- остеопороз (уменьшают влияние витамина D на всасывание кальция) необратимый ПЭ
- снижение мышечной массы
- слабость
- у детей – подавление роста необратимый ПЭ
- угнетение метаболизма суставного хряща
- гиповитаминоз (D, A, E, B_с)
- катаракта необратимый ПЭ

Побочные эффекты ГК

- ▣ **Метаболический:**
- ▣ активация липолиза (накопление жира)
- ▣ активация глюконеогенеза (диабетогенное действие)
- ▣ усиливают всасывание жиров

Побочные эффекты ГК

▣ Влияние на ЦНС:

- ▣ замедляется α-ритм на ЭЭГ
- ▣ повышение внутричерепного давления
- ▣ нарушения поведения (эйфория, депрессия, психоз)

Побочные эффекты ГК

- ▣ **Влияние на ЖКТ:**
- ▣ яльцерогенное действие
- ▣ диспепсия (тошнота, рвота)

Побочные эффекты ГК

- **Другие:**
- повышение АД
- задержка натрия и жидкости
- нарушения менструального цикла
- лихорадка
- расстройства сна
- гипокалиемия
- акне
- замедление регенерации ран

Побочные эффекты ГК

□ Другие:

- в физиологических дозах (5-7,5 мг) стимулируют, а в больших угнетают метаболизм суставного хряща
- недостаточность коры надпочечников
- запаздывание полового развития у детей
- гипертрихоз

Синтетические ГК

- Преднизолон (5 мг/таб)
- Преднизон (5 мг/таб)
- Метилпреднизолон (4 мг/таб)
- Триамцинолон (4 мг/таб)
- Дексаметазон (0,75 мг/таб)

При необходимости замены одного препарата другим действует правило «таблетка на таблетку»

ГК в пульмонологии

**Ингаляционное применение
ГК занимает сегодня
ведущее место в лечении и
профилактике приступов
бронхиальной астмы,
тяжелого течения
хронического
обструктивного бронхита**

ГК в пульмонологии (базовая терапия БА)

- Беклометазон 250 мкг
- Будезонид 200 мкг
- Мометазон фуроат 200, 400 мкг
- Флутиказон 25, 50, 100, 125, 250 мкг

Практически не вызывают системных побочных эффектов, местные ПЭ – охриплость голоса, кандидоз полости рта, при длительном применении высоких доз – остеопороз, задержка роста у детей, угнетение коры надпочечников

ГК в пульмонологии

- Противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие
- Повышают плотность β -адренорецепторов, устраняют их десенситизацию
- Уменьшают отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, улучшают мукоцилиарный транспорт

ГК в пульмонологии

- назначают в первую половину дня на фоне оптимального благоприятного внешнего дыхания
- перед их введением необходимо назначение бронходилататоров

ГК в пульмонологии

Ингаляционные ГК:

- имеют низкую биодоступность – 10-15 % (меньшее количество и выраженность побочных эффектов)
- быстро разрушаются в печени
- не приводят к угнетению функции коры надпочечников
- 10-20 % поступает в легкие
- 70 % выделяются с желчью и 20 % с мочой в виде метаболитов

Побочные эффекты ГК при ингаляционном применении

- микоз (кандидоз или асперигеллез) полости рта, глотки, гортани
- сухость во рту, кашель (прямое раздражающее действие)
- истончение и эрозия эпителия бронхов
- головокружение
- увеличение аппетита
- аллергия кожи век и носа, акне

ГК в дерматологии

- Группа I - с низкой активностью – гидрокортизон, преднизолон
- Группа II - умеренно активные – гидрокортизон бутират, триамцинолон
- Группа III - активные – бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, мометазон, метилпреднизолона ацепонад, флутиказон
- Группа IV - высокоактивные - клобетазол
Уже через 3 дня после начала лечения могут вызывать атрофию кожи, при применении в дозе 2 г/сут через 2 нед наблюдается угнетение функции надпочечников, присоединение инфекции, угревая болезнь

ГК в дерматологии

- ГК в виде мази менее активны, чем крем или лосьон
- всасывание на различных участках отличается (предплечье – 1,0; подошва – 0,14; ладони – 0,83; лоб – 6,0; мошонка – 42; вульва – 9,0)
- при тяжелых эксфолиативных заболеваниях (псориаз) всасываемость значительно снижается

Фармакокинетика ГК

**Биодоступность при накожном
применении увеличена:**

- у детей**
- при нанесении на пораненную кожу**
- после мытья**

Фармакокинетика ГК

- хорошо всасываются из ЖКТ
- проходят через слизистые оболочки и гистогематические барьеры (кроме фторированных ГК)
- биотрансформацию проходят в печени

Фармакокинетика ГК

синтетические ГК обладают более высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, они медленнее инактивируются

Фармакокинетика ГК

Биодоступность

- при пероральном приеме колеблется от 50 до 100%**
- прием пищи не влияет на биодоступность ГК**
- антацидные препараты существенно снижают биодоступность ГК**

Фармакокинетика ГК

ГК проникают через плаценту:

- ❖ гидрокортизон – 67 %
- ❖ преднизолон – 51 %
- ❖ дексаметазон – 2-3 %

Фармакокинетика ГК

Естественные ГК

**Связь с белками
крови** **90-97%**

Свободная фракция **до 10%**

Синтетические ГК

до 60%

40% и выше

**более высокая
биологическая
активность**

**большая
опасность
побочных
эффектов**

Фармакокинетика ГК

- у здоровых людей связывающая способность белка транскортина подвержена суточным колебаниям
- у лиц длительно принимающих ГК связывание с транскортином значительно ниже
- у лиц длительно принимающих ГК суточные колебания отсутствуют

Общая характеристика ГК

Препарат	Глюкокортикоидная активность	Минералокортик. активность	Эквивалент. доза , мг	T1/2 в крови, мин
С короткой активностью				
Гидрокортизон	1	1	20	90
Кортизон	0,8	1	25	30
Со средней продолжительностью				
Преднизолон	4	0,8	5	200
Преднизон	4	0,8	5	60
Метилпреднизолон	5	0,5	4	200
С длительной активностью				
Триамцинолон	5	0	4	> 200
Бетаметазон	30	0	0,75	> 200
Дексаметазон	30	0	0,75	> 200

Сравнительная фармакологическая активность

Препарат	Противоаллергич. активность	Противовоспалит. активность	Угнетение функций надпочечн.	Задержка ионов натрия и воды
Гидрокортизон	1	1	1	1
Преднизолон	4	3	4	0,75
Метилпреднизолон	4,8	6,2	4	0,5
Дексаметазон	?	26	17	0
Триамцинолон	?	5	4	0

Основные варианты ГК-терапии при ревматических заболеваниях

- **Локальная (внутрисуставная)**
- **Системная**
 - **низкие дозы**
 - **высокие дозы**
 - **альтернирующая**
 - **пульс-терапия**
 - **«мини-пульс» терапия**
 - **сочетанная (с цитостатиками)**

Основные показания к локальному применению ГК при ревматических заболеваниях

- **Моно-, олигоартрит с умеренной или высокой местной активностью**
- **Преимущественное поражение 1-2 суставов при полиартрите**
- **При РА в начале базисной терапии при высокой местной активности 1-2 суставов**
- **Предотвращение деформаций в качестве компонента программы реабилитации**

Пульс-терапия ГК при ревматических заболеваниях

Пульс-терапия - быстрое (в течение 30-60 мин) внутривенное введение 500-1000 мг метил-преднизолона 1 раз в сутки в течение 3 дней

- при в\в введении пик концентрации через 1 час, через 6 час снижение, через 4 суток в плазме лишь следы
- активно накапливается в различных тканях (в большей степени в зоне воспаления)
- имеет минимальную минералокортикоидную активность

Пульс-терапия ГК при ревматических заболеваниях

Критерии отбора больных РА для пульс-терапии

- высокая степень активности процесса
- низкая эффективность применения средних и высоких доз пероральных ГК
- системность поражения

Схемы пульс-терапии ГК

- ❖ Классическая: ежедневно в течение 3 дней 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно в течение 30-60 мин.
- ❖ 1-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона, 2-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфана (циклофосфан разводят в одном флаконе с метилпреднизолоном в изотоническом растворе NaCl или глюкозы), 3-и сутки в/в 1 г метилпреднизолона
- ❖ 1 г метилпреднизолона в/в однократно

Побочные эффекты пульс-терапии

Частые

Умеренная тахикардия
Гиперемия лица
Изменение вкусовых ощущений
Транзиторная артериальная гипертензия
Транзиторная гипергликемия
Артралгии
Миалгии

Редкие

Некупирующаяся икота
Анафилактические реакции, коллапс
Неврологические расстройства (головные боли, судороги)
Боли в области сердца
Аритмии на фоне электролитных нарушений

При пульс-терапии метилпреднизолоном категорически запрещено применение фуросемида

АЛЬТЕРНИРУЮЩИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГК

- ❖ Доза, назначаемая больному на двое суток, принимается в один прием через день
- ❖ Суточную дозу назначают 3 дня подряд, 4-й день - перерыв

Альтернирующая схема

(схема для больных, получающих поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 50 мг/сут)

- ❖ 1-й день – 50 мг
- ❖ 2-й день – 40 мг
- ❖ 3-й день – 60 мг
- ❖ 4-й день – 30 мг
- ❖ 5-й день – 70 мг
- ❖ 6-й день – 10 мг
- ❖ 7-й день – 75 мг
- ❖ 8-й день – 5 мг

Переход на альтернирующую схему возможен только после установления контроля над процессом заболевания

Взаимодействие ГК с препаратами других групп

- ❖ ГК ускоряют элиминацию многих ЛС, подвергающихся элиминации в печени
- ❖ уменьшают $T_{1/2}$ барбитуратов, сердечных гликозидов, пенициллинов, левомецитина
- ❖ фенобарбитал, дифенин, рифампицин ускоряют элиминацию ГК
- ❖ «ГК+сердечные гликозиды» необходимо дополнительное введение калия

Взаимодействие ГК с препаратами других групп

- ❖ ГК повышают реакцию на катехоламины (опасность развития гипертонического криза)
- ❖ «ГК+НПВП», «ГК+медленнодействующие противоревматические» усиление противовоспалительного эффекта
- ❖ «ГК+НПВП» усиление гастротоксичности
- ❖ ГК ослабляют эффекты антикоагулянтов, пероральных гипогликемических, антигипертензивных препаратов
- ❖ «ГК+непрямые антикоагулянты» развитие язв желудка и язвенные кровотечения

Взаимодействие с препаратами других групп

- ❖ несовместимы с димедролом – повышается внутриглазное давление
- ❖ несовместимы с миорелаксантами периферического типа

Отмена ГК

должна производиться
постепенно —
уменьшение дозы не
более чем 1/4 табл.
преднизолона (1,25 мг)
в 1-2 недели

Влияние глюкокортикостероидов на лабораторные показатели

Общий анализ крови

- ❖ тромбоцитоз
- ❖ эритроцитоз
- ❖ ретикулоцитоз
- ❖ лейкоцитоз
- ❖ лимфоцитопения
- ❖ моноцитопения
- ❖ эозинофилия (редко эозинопения)

Факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности

- ❖ Применение в дозе выше 2,5-5 мг/сут
- ❖ Длительность лечения более 10-14 дней
- ❖ Прием ГК в вечернее время суток (прием 5 мг вечером опаснее, чем 20 мг утром)
- ❖ Применение фторированных ГК

Специальные меры предосторожности

- ❖ Больные требуют тщательного наблюдения (гипергликемия, глюкозурия, задержка натрия и жидкости, отеки, артериальная гипертензия, гипокалиемия, пептические язвы, остеопороз, скрытые инфекции)
- ❖ Использование низких доз, использование альтернирующей схемы

Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности

- ❖ Прием препаратов в ранние утренние часы
- ❖ Использование альтернирующей терапии
- ❖ Постепенное снижение дозы при отмене препарата

Памятка больному при приеме ГК

- ❖ Не прерывайте прием ГК без разрешения врача. Всегда имейте при себе запас препаратов.
- ❖ В случае заболевания, сопровождающегося лихорадкой, тошнотой, рвотой и др. лечение ГК не должно прерываться.
- ❖ Обязательно сообщите о приеме Вами ГК любому специалисту – дантисту, медицинской сестре или другому лицу, оказывающему Вам медицинскую помощь.
- ❖ Отмена ГК должна проводиться постепенно.

- Клиническая фармакология : учеб. для студ. вузов : в 2 т. / С.В. Налетов, И. А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др. ; под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А. П. Викторова. — Харьков : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2011. — Т.1. — С. 390–441; Т.2. — С. 163–440.
- Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І. С. Чекмана. — К. : Медицина, 2008. — С. 395–432, 443–461, 568–572, 708–721.
- Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. – Х.: Мегаполис, 2010 – 784 с.
- Клиническая фармакология : учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
- Клиническая фармакология / Э. Бегг; Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 104 с.
- Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 520 с.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леновой. М.: Бионика, 202.– 254 с.
- Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
- Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний: Пособие для врачей / Под ред. Академика РАМН, проф. В.А. Насоновой. 2011. - 68 с.