

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра клинической фармакологии

Ибадова Д.Н., Нуралиева Р.М., Мурадова Р.Р.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(учебно-методическое пособие)

Самарканд 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

СОСТАВИТЕЛИ:
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра клинической фармакологии

«Утверждено»

На заседании ЦМК №8
«28» апреля 2012г.
доц. Курбаниязов З.Б.

«Утверждено»

на заседании ЦНМК №4
«10» апреля 2012г.
проф. Гаджиев Ф.С.

Ибадова Д.Н., Нуралиева Р.М., Мурадова Р.Р.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(учебно-методическое пособие)

Самарканд 2013

Учреждение

Общественный

Самаркандский государственный
медицинский институт

Составители:

Ибадова Д.Н., заведующая
кафедрой клинической
фармакологии,
профессор, д.м.н.

Нуралиева Р.М., ассистент
кафедры клинической
фармакологии

Мурадова Р.Р., ассистент
кафедры клинической
фармакологии

Рецензенты:

Рустамов М.Р., д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
госпитальной педиатрии №1
педиатрического факультета СамМИ,

Абдуллаев В.А. к.м.н., доцент
кафедры внутренних болезней
педиатрического факультета
СамМИ

Учебно-методическое пособие рассмотрено на центральной научно-методической комиссии «*28*» *11/11/12*, 2012 года протоколом № *8*...

Учебно-методическое пособие утверждено на Ученом Совете СамМИ «*27*» *04/04/13*, 2013 года протоколом № *6*.....

Ученый секретарь:



проф. Джурабекова А.Т.

Учебно-методическое пособие предназначено для педиатров, терапевтов, хирургов, резидентов магистратуры и клинических ординаторов по специальности «Педиатрия», «Терапия», «Хирургия».

Общая структура занятия

1. Организационные мероприятия и введение в тему (определение темы практического занятия и её обоснование, определение целей и задач данного занятия).
2. Контроль исходного уровня знаний студентов.
3. Восполнение исходного уровня знаний студентов с целью повышения готовности к усвоению умений и навыков – освещению наиболее сложного вопроса темы.
4. Формирование у студентов умение самостоятельного определять показания к назначению стероидных противовоспалительных лекарственных средств, проводить выбор препарата и режима дозирования, оценивать эффективность и безопасность терапии, профилактику и коррекцию побочных эффектов у конкретных больных.
5. Работа по клинической рецептуре.
6. Контроль усвоения путём решения усложненных ситуационных задач, тестовых заданий, проведения анализа лекарственной терапии по тематическим историям болезней и т.д.
7. Задание на самостоятельную подготовку к следующему занятию (с указанием конкретной литературы).

Определение темы занятия и её обоснование

Большое количество стероидных противовоспалительных средств (глюкокортикоидов) существенно расширяет возможности лечения разнообразных воспалительных заболеваний. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного препарата остаётся сложным, что обусловлено, прежде всего наличием неблагоприятных эффектов и противопоказаний к применению препаратов данной группы, а также увеличением количества больных с различными иммунодефицитами.

В связи с этим практически обоснованна необходимость знания врачами фармакологической характеристики каждого препарата из группы стероидных противовоспалительных средств, ФК, ФД. Характеристики препаратов, особенности режима их дозирования, методов контроля эффективности и безопасности, взаимодействия с другими Л.С. Знать, уметь их прогнозировать, предупреждать возможные побочные действия лекарственных средств.

Нужно приводить примеры из клинической практики, подтверждающие необходимость знания клинико-фармакологической характеристики стероидных противовоспалительных препаратов.

Путём перекрёстного опроса со студентами обсуждается вопрос о правильности выбора, того или иного лекарственного средства (ЛС), схемы лечения:

- ⊙ почему у больного наступило ухудшение состояния;
- ⊙ что не было учтено;
- ⊙ можно ли было избежать этого осложнения;
- ⊙ как вывести больного из этого состояния;
- ⊙ каким препаратом можно его заменить, учитывая состояние больной, а также период лактации?

Цель занятия: обучить студентов знанию принципов и умению индивидуального подбора эффективных и безопасных глюкокортикоидов с учётом их ФД, ФК, побочных действий, а также особенностей действия в зависимости от различных факторов.

Основные вопросы темы и её задачи

Основные принципы терапии с учётом компонента «больной», «воспалительный процесс», причина его развития и терапия его устранения.

Классификации стероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от способов их получения, от влияния на задержку в организме натрия и воды.

- ФД и ФК стероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от их действия и воздействия ряда внешних и внутренних факторов.

- Схемы лечения и режим дозирования (разовая, суточная и курсовая дозы) глюкокортикоидами в зависимости от состояния больного.

- Методы контроля за эффективностью и безопасностью применения стероидных противовоспалительных средств.

- Возможные побочные действия, их предупреждения и в случае их возникновения меры по их ликвидации.

- Рациональные и нерациональные комбинации с другими лекарственными средствами.

- Клинические рецепты на латинском языке.

Требования к знаниям, умениям и навыкам по учебной дисциплине:

студент должен иметь понятие:

- о методах и моделях, используемых для изучения фармакокинетики ЛС,
- о методах поиска новых ЛС,
- об основах экспериментальной фармакотерапии,
- о правилах и методах клинического испытания ЛС.

студент должен знать:

- механизм действия, фармакодинамические эффекты и фармакокинетические параметры стероидных противовоспалительных средств;
- результаты взаимодействия лекарственных средств (СПВС);
- побочные действия СПВС, их профилактику и первую доврачебную помощь при возникновении побочных действий,
- клинко-фармакологические характеристики основных СПВС;
- режим дозирования лекарственных средств;
- методы контроля за эффективностью и безопасностью проводимой глюкокортикоидной фармакотерапии;
- влияние СПВС на плод и новорожденного.
- знать особенности взаимодействия лекарств и пищи;

студент должен уметь:

- на основе диагноза больного в зависимости от возраста, веса, тяжести течения заболевания, сопутствующей патологии, функционального состояния органов метаболизма и элиминации, осуществлять выбор лекарственных средств, определять режим дозирования и введения при амбулаторном лечении патологических синдромов, в условиях стационара, при неотложных состояниях и при проведении реабилитационной фармакотерапии.
- подбирать в каждой конкретной клинической ситуации персональный препарат (П - лекарство) или их комбинацию с учетом эффективности применяемых лекарственных средств на основе клинических, лабораторно-инструментальных исследований. При необходимости уметь корректировать проводимую фармакотерапию, с учетом максимальной эффективности, безопасности, приемлемости и стоимости.
- обеспечить безопасность применяемых ЛС:
 - а) выбор лекарственных средств с учетом побочных эффектов на организм больного
 - б) назначать ЛС с учетом их взаимодействия.
 - в) оказывать фармакотерапевтическую помощь при неотложных состояниях (ДН, СН, гипертермия, судороги и др.)

- г) проводить симптоматическую терапию при острых отравлениях.
- подбирать безопасные и эффективные лекарственные средства для лечения женщин в периоды беременности и лактации.
 - уметь подбирать безопасные и эффективные лекарственные средства больным пожилого и раннего детского возрастов. Выбирать индивидуальный режим дозирования и необходимый комплекс методов контроля,
 - выполнять задания по клинической рецептуре

студент должен овладеть следующими навыками:

- составлять алгоритм выбора СПВС для обеспечения эффективной и безопасной терапии и режима их дозирования (разовая, суточная, курсовая дозы, пути введения) при амбулаторном лечении патологических синдромов, в условиях стационара, при неотложных состояниях и при проведении реабилитационной фармакотерапии;
- владеть клинической рецептурой подобранных «П-лекарств» на латинском языке;
- проводить экспертную оценку фармакотерапии с учетом особенностей патологического процесса и знаний клинико-фармакологической характеристики используемых лекарственных средств;
- выбирать доступные и достоверные методы контроля эффективности и безопасности фармакотерапии и осуществлять их;
- выбирать необходимые лекарственные средства и определять режим дозирования, пути введения при ряде неотложных состояний;
- оказывать неотложную помощь в случае возникновения лекарственного анафилактического шока.

Контроль исходного уровня знаний

1. Основные принципы проведения противовоспалительной терапии.
2. Перечислите воспалительные заболевания.
3. Отличия стероидных противовоспалительных средств от нестероидных.
3. Показания и противопоказания к назначению СПВС.
4. Классификация СПВС в зависимости от способов их получения.
5. Классификация СПВС в зависимости от влияния их на задержку в организме натрия и воды.
6. Схемы лечения глюкокортикоидами.
7. Принципы дозирования СПВС.
8. Основные побочные действия СПВС и методы их устранения.
9. Перечислите наиболее значимые рациональные и нерациональные комбинации СПВС с другими лекарственными средствами.

Восполнение исходного уровня знаний

Проводится с преподавателем при активном участии студентов с целью дополнить имеющиеся знания по клинической фармакологии стероидных противовоспалительных средств, помочь овладеть умениями и знаниями по данной теме.

Рассматриваются следующие вопросы:

- Определение СПВС с указанием основных принципов проведения противовоспалительной терапии
- Классификации СПВС
- Фармакодинамика СПВС
- Фармакокинетика
- Показания к применению
- Схемы лечения СПВС
- Нежелательные эффекты
- Противопоказания к их применению
- Взаимодействия СПВС с другими ЛС
- Форма выпуска и режим дозирования

Фармакодинамика (ФД). Разбирается механизм действия СПВС.

Фармакокинетика (ФК). Подробно разбираются фармакокинетические особенности СПВС.

Побочные действия – могут развиваться такие побочные действия, как синдром отмены, стероидная язва, стероидный диабет, остеопороз, гипертензия, синдром Иценко-Кушинга и др. Изучается предупреждение развития побочных действий и методы их коррекции в случае возникновения.

Режим дозирования – подробно разбираются схемы лечения глюкокортикоидами, выбор путей введения, интервал, разовая, суточная, курсовая дозы; длительность лечения СПВС и особенности режима дозирования.

Лекарственное взаимодействие между собой и с другими препаратами (результаты взаимодействия, приводящие к возникновению синергизма, антагонизма, усилению токсических побочных действий).

Методы контроля за эффективностью и безопасностью противовоспалительной терапии СПВС – включает наблюдение за динамикой симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, физикальные данные), лабораторно – инструментальных показателей, активности воспалительного процесса (клинический анализ крови, мочи, протеинограмма), (рентгенологические исследования); иммунологических показателей (определение титров специфических антител).

Овладение вышеуказанными знаниями позволит овладеть основными умениями и навыками применения СПВС, повысит эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Формирование умений

Самостоятельная работа студентов проводится под контролем и с участием преподавателя.

-Клинический разбор 2-3 больных с воспалительными заболеваниями (ревматизм в активной стадии и др.). Оценка выраженности симптомов заболевания. Оценка лабораторно – инструментальных, и иммунобиологических показателей у разбираемых больных. Выявление сопутствующих заболеваний, способных уменьшить ФД и ФК СПВС.

-Определение показаний к проведению терапии стероидными противовоспалительными средствами; обоснованное назначение препарата или их комбинации; путей введения, подбора дозы у разбираемых больных.

-Проведение необходимых методов исследования для контроля за эффективностью терапии и их интерпретация. Все делают сами студенты, преподаватель присутствует и направляет при необходимости.

-Разбираются возможные результаты взаимодействия лекарственных средств, которые получает больной вместе с назначенным противовоспалительным препаратом.

-Прогнозирование возможных побочных действий СПВС и рекомендации по их предупреждению у разбираемых больных.

-Обсуждение рациональной и нерациональной терапии по тематическим историям болезней (2-3 больных).

-Решение обучающее – контролирующих тестов

-Решение ситуационных задач (6-8)

На основании клинического знакомства с больными, студенты составляют план лечения больного; обосновывают назначение СПВС, режим дозирования, пути введения с учетом клинических ситуаций; обсуждаются методы контроля эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, обсуждаются возможные результаты взаимодействия СПВС с другими лекарственными средствами, назначенных в конкретном случае. В конце преподавателем дается общее экспертное заключение: правильность назначения СПВС, режима дозирования, результатов взаимодействия лекарственных средств и особенностей побочного действия в данном конкретном случае.

Работа по клинической рецептуре

Студентам предлагается выписать рецепты (в рецептурных тетрадях под контролем преподавателя) на латинском языке на гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

Контроль уровня знаний

Для контроля уровня усвоения студентом задаются вопросы, предлагаются тестовые задания, ситуационные задачи. Опрос проводится методом группового обсуждения, с использованием различных педагогических методов в виде интерактивных деловых игр «Слабое звено», «Мозговой штурм», «Пчелиный рой», «Ромашка» и др. Обсуждение вопросов методом интерактивных игр направлено на закрепление знаний, умений и выработанных в процессе работы навыков.

Вопросы для проверки уровня усвоения знаний

1. Классификации стероидных противовоспалительных средств.
2. Отличие СПВС от НПВС
3. В чем заключается противовоспалительное действие СПВС?
4. Схемы лечения СПВС и их значение.
5. Почему при приеме СПВС повышается АД?
6. Укажите особенности применения СПВС в зависимости от патологического состояния, от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и лактации.
7. Основные побочные действия СПВС и пути их коррекции.
8. Взаимодействие СПВС с другими препаратами.
9. Показания к применению СПВС
10. Почему при назначении СПВС необходимо одновременное назначение препаратов калия?
11. Синдром «отмены», его признаки, профилактика.

Место проведения практического занятия и его оснащение

1. Учебная комната
2. Палаты, у постели тематического больного
3. Процедурный кабинет
4. Компьютерный кабинет
5. Набор обучающе – контролирующих тестов
6. Набор тестовых заданий для контроля уровня усвоения материала, работа на компьютере
7. Набор ситуационных задач, в том числе усложненных
8. Наборы вопросов для контроля исходных уровня знаний
9. Наборы вопросов для определения уровня усвоения материала
10. Схемы проведения интерактивных деловых игр
11. Слайдоскоп, набор слайдов

Вопросы для самостоятельной работы студентов

1. Анализ лекарственной терапии историй болезни с этой целью преподаватель предоставляет несколько вариантов историй болезни:

- а) по правильности первичного выбора СПВС
- б) по правильности контроля за эффективностью лечения (выявить признаки эффективности)
- в) по адекватности применения методов контроля за эффективностью и безопасностью применяемых ЛС

2. Проведение самостоятельного первичного выбора ЛС вновь поступившему больному, определение его дозирования, составление плана контроля за эффективностью и безопасностью препарата.

При формировании умения первичного выбора СПВС студенты должны научиться пользоваться современной справочной литературой, таблицами по побочным действиям и взаимодействию указанных ЛС между собой и с другими группами препаратов.

Оснащение

1. Истории болезни вновь поступивших и находящихся на лечении больных
2. Тематические истории болезни
3. Схема «Экспертной оценки листа назначений»
4. Таблицы по теме: Классификация СПВС, механизм действия, ФК, побочные действия, взаимодействие с другими ЛС; препараты с указанием доз и форм выпуска.

Подведение итогов проведенного занятия (заключительная часть)

- Краткое повторение основных положений темы, делая ударение на практическом использовании полученных знаний и умений
- Ответы на вопросы студентов
- Оценка в целом усвоения материала
- Задание на следующее практическое занятие с указанием основных вопросов и основных положений темы, которые студент должен усвоить.

Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных средств

Глюкокортикоиды — группа препаратов, являющихся структурными и функциональными аналогами гормонов, синтезируемых пучковой зоной коры надпочечников.

Кора надпочечников состоит из нескольких слоев, секретирующих глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые (мужские и женские) гормоны. Активность последних в основном проявляется при патологии (болезни Иценко - Кушинга или адреногенитальном синдроме).

За сутки корой надпочечников здорового взрослого человека секретируется около 25 мг гидрокортизона (кортизола), но интенсивность секреции меняется в зависимости от условий. Секреция глюкокортикоидов подвержена суточным колебаниям.

В обычном (спокойном) состоянии она наиболее высока между 6 и 9 ч утра, затем постепенно уменьшается, и к 24 ч её уровень минимален. Эмоциональное и физическое напряжение (стресс) в связи с повышенным освобождением АКТГ из гипофиза резко увеличивает секрецию глюкокортикоидов.

Лекарственные препараты этой группы подразделяют на природные глюкокортикоиды (кортизон — пролекарство, образующее активный метаболит гидрокортизон, и гидрокортизон) и синтетические (например, преднизолон, дексаметазон) препараты.

В медицинской практике используют не только естественные глюкокортикоиды, но и ряд стероидов, полученных путем синтеза. Синтетические препараты отличаются от естественных не только структурой, но и рядом особенностей кинетики и эффектов.

К естественным глюкокортикостероидам (ГКС) относятся — гидрокортизон (кортизол), кортизон.

К синтетическим аналогам естественных ГКС — преднизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, (полькортолон, кеналог), метилпреднизолон, бекламетазон.

Препараты этой группы являются единственными лекарственными средствами, обладающими сочетанием ярких и быстропроявляющихся противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и оказывающими разнонаправленный эффект на иммунопатологический процесс при ревматических и некоторых других заболеваниях.

Основным представителем глюкокортикоидов (ГК) или кортикостероидов в организме является кортизол. Продукт его метаболизма — **кортизон** —

первый искусственный синтезированный глюкокортикоид, ставший исходной базой для синтеза многих производных.

ГК хорошо всасываются, поэтому наиболее распространено их пероральное применение, хотя многие препараты выпускаются в виде ампульных форм для парентерального (в том числе и внутрисуставного) применения. В крови кортикостероиды циркулируют в свободном и связанном с протеином плазмы состоянии. В тканях организма они быстро метаболизируются и в виде соединений с глюкуроновой и серной кислотой, элиминируются преимущественно через почки.

Взаимосвязь между химической структурой и фармакодинамикой

Все глюкокортикоиды по химическому строению имеют сходство с гидрокортизоном (кортизолом) и различаются химическими группами, присоединёнными к его молекуле, что приводит к существенным изменениям их свойств.

- Преднизон - пролекарство (активный метаболит образуется в процессе биотрансформации).

- Преднизолон обладает в 4 раза большей глюкокортикоидной активностью, чем кортизол.

- Метилпреднизолон по глюкокортикоидной активности в 5 раз превосходит кортизол.

- Флудрокортизон превосходит кортизол как по глюкокортикоидной (в 12 раз), так и по минералокортикоидной (в 125 раз) активности. Его назначают при первичной надпочечниковой недостаточности или гипoadостеронизме.

- Дексаметазон в отличие от флудрокортизона обладает незначительной минералокортикоидной активностью, но сохраняет высокую глюкокортикоидную.

- Бетаметазон применяют местно.

- Триамицинолон по глюкокортикоидному действию аналогичен метилпреднизолону, но практически не вызывает задержки натрия в организме.

Влияние на иммунную систему

— Противовоспалительное действие (преимущественно при аллергической и иммунной формах воспаления) вследствие нарушения синтеза Пг и цитокинов, уменьшения проницаемости капилляров, снижения хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и подавления активности фибробластов.

— Подавление клеточного иммунитета, аутоиммунных реакций при трансплантации органов, снижение активности Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов.

Влияние на водно-электролитный обмен

— Задержка в организме ионов натрия и воды (увеличение реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев), активное выведения ионов калия (для препаратов с минералокортикоидной активностью), увеличение массы тела. По выраженности этого действия ЛС можно расположить в следующей последовательности: флудрокортизон >> природные глюкокортикоиды > синтетические глюкокортикоиды >> фторированные глюкокортикоиды.

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

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, увеличивают общее количество нейтрофилов и тромбоцитов (изменения в клеточном составе крови проявляются уже через 6—12 ч после приёма и сохраняются при длительном применении этих ЛС в течение нескольких недель).

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.

• Влияние на ССС — повышение АД (стероидная артериальная гипертензия) вследствие задержки жидкости в организме, увеличения плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах, усиления прессорного действия ангиотензина II.

Механизм действия ГК многогранен.

Противовоспалительный их эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий антиэкссудативный эффект. ГК стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях, а вместе с тем уменьшает воспалительные реакции. В отличие от других противовоспалительных средств у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ГК угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в отношении синтеза коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в целом.

Иммунодепрессивный эффект ГК зависит от избирательного торможения функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток и не обусловлен частным проявлением неспецифического цитостатического действия, свойственного почти всем другим иммунодепрессантам. Под влиянием ГК происходит уменьшение размеров лимфоидных органов, разрушение образования средних и малых лимфоцитов тимуса, угнетение образования антител и иммунных комплексов.

Лучшими среди современных синтетических ГК по стойкости и выраженности лечебного эффекта, а также по переносимости являются преднизолон и преднизон. Триамцинолон (полькортолон), хотя он в несколько меньшей степени задерживает в организме натрий и воду, вызывает у ряда больных похудение, слабость, мышечные атрофии, более часто гастродуоденальные язвы и вазомоторный синдром с ощущением прилива крови к голове. Поэтому для длительного применения препарат непригоден. Дексаметазон (дексазон) может приводить к значительной задержке жидкости в организме с развитием недостаточности кровообращения. Кортизон в настоящее время практически не применяется в связи с меньшей эффективностью и худшей переносимостью препарата больными.

Сравнительная фармакологическая активность глюкокортикоидов

МНН	Противоаллергическая активность	Противовоспалительная активность	Угнетение функции надпочечников	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
Флудрокортизон	9,2	12	12	125

Примечание (?) — сведения об относительной активности не обнаружены.

Влияние глюкокортикоидов на обмен веществ.

Большинство глюкокортикоидов хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проходит через любые слизистые оболочки и кожу. Однако существует группа препаратов, специально синтезированных для местного применения (они через кожу не всасываются), например триамцинолона ацетонид (содержащийся во фторокорте, канакорте) и др. (хотя иногда и они могут всосаться при нанесении на кожу). В 70-х годах текущего столетия в медицинскую практику вошел новый стероид - бекламетазон, который очень плохо проникает через слизистые оболочки, и при локальном применении терапевтических доз например в форме аэрозоля, оказывает преимущественно местное действие.

В крови кортикостероиды находятся в свободном активном состоянии и в соединении с белками плазмы. Гидрокортизон обычно на 90% связан преимущественно со специальным глобулином - транскортином, характеризующимся высоким средством к кортикостероидам. Но этого глобулина в плазме сравнительно немного, и при наличии избыточных количеств глюкокортикоидов их связывают и альбумины. Разные глюкокортикоиды связываются с транскортином в неодинаковой степени, например дексаметазон - очень незначительно. Связанная фракция представляет собой депо, из которой глюкокортикоиды освобождаются по мере снижения свободной фракции в плазме. Связь с белками защищает гормоны от инактивации в печени и других тканях. Глюкокортикоиды быстро проникают во все ткани, клетки и их органеллы, так как легко проходят через мембраны, изменяя при этом проницаемость последних: в большинстве случаев уменьшая, но в клетках печени увеличивая ее. Задерживаются кортикостероиды только в клетках органов-мишеней, вступая во взаимодействие со специальными рецепторами в их цитоплазме и образуя с ними комплексы, проникающие в ядро клетки. Там эти комплексы дерепрессируют гены, регулирующие синтез конкретных белков, в том числе апоферментов, превращающихся после соединения с кофакторами в ферменты, влияющие на процессы углеводного, жирового, водно-солевого и белкового обмена.

В физиологических количествах глюкокортикоиды совместно с другими гормонами обеспечивают нормальный обмен различных тканей, их реакцию на биологически активные вещества, в том числе и на медиаторы нервных импульсов. Поэтому введение небольших доз кортикостероидов больным с аддисоновой болезнью ликвидирует все признаки недостаточности коры надпочечников, восстанавливает нормальный обмен веществ и жизнеспособность организма.

При назначении же избыточных количеств кортикостероидов, превышающих суточную их продукцию у человека, например при лечении воспалительных и аллергических заболеваний, в организме нарушается нормальное соотношение кортикостероидов с другими гормонами. В этих условиях эффект глюкокортикоидов превалирует и может привести к нежелательным нарушениям обмена.

Глюкокортикоиды способствуют распаду белков во многих тканях, особенно в скелетных мышцах. В печени из освободившихся аминокислот усиливается синтез глюкозы, а из нее гликогена, т. е. происходит неогликогенез. К тому же глюкокортикоиды препятствуют поступлению глюкозы в ткани различных органов (кроме печени) и ее фосфорилированию под влиянием гексокиназы. В результате снижается использование глюкозы тканями и возрастает ее содержание в плазме.

Вместе с тем, глюкокортикоиды активируют мобилизацию жира из депо, увеличивая содержание в крови свободных жирных кислот и их использование и в качестве энергетического материала, и в различных биохимических процессах.

Катаболические эффекты глюкокортикоидов интенсивно проявляются в лимфоидной ткани (лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе), приводя к снижению числа лимфоцитов в циркулирующей крови. Уменьшается активность ферментов, синтезирующих гистамин и серотонин. Снижается синтез белков костной ткани.

Стимуляция анаболических процессов особенно сказывается на функции печени. В ней возрастает синтез ферментов, обеспечивающих инактивацию различных эндогенных (билирубин) и экзогенных (лекарства, яды) веществ, что широко использует при лечении различных интоксикаций. Кроме того, под их влиянием в печени возрастает активность триптофанпирролазы, направляющей использование триптофана в сторону кинуренинов, уменьшая этим образование серотонина и никотиновой кислоты. Глюкокортикоиды активируют процессы эритропоэза, увеличивая синтез эритропоэтина и включение железа в гем. В легких плода новорожденного они стимулируют синтез сурфактанта, обеспечивающего расправление альвеол после рождения ребенка.

Глюкокортикоиды необходимы для поддержания нормальной структуры и функции капилляров и артериол, что обеспечивает процесс микроциркуляции. Они поддерживают стабильность клеточных мембран различных тканей, в том числе сосудистой стенки, ограничивая этим процессы трансудации.

Глюкокортикоиды ослабляют процессы экстранейронального (т. е. не нервной тканью) захвата катехоламинов и их инактивирование ортометилтрансферазой, увеличивая их концентрацию в тканях. Кроме того, они поддерживают в состоянии активной конформации адренорецепторы, способствуя их реакции на катехоламины. При недостатке глюкокортикоидов реакция тканей на адреалин и норадреалин снижается. И в то же время они уменьшают чрезмерное влияние катехоламинов на ткани, например на сердце. Они тормозят образование и активность гистамина и серотонина в тканях, а также активацию системы кининов и пр.

Естественные кортикостероиды обладают и минералокортикоидной активностью, т. е. подобно альдостерону задерживают натрий и воду в организме и увеличивают экскрецию калия с мочой. Синтетические препараты либо не обладают этой активностью, либо она выражена значительно слабее,

Противовоспалительное и противоаллергическое действие глюкокортикоидов. Оба эффекта имеют наибольшее значение для использования глюкокортикоидов в медицинской практике. Они подавляют все фазы воспаления.

Стабилизируя мембраны лизосом, глюкокортикоиды органичивают выход из них протеолитических ферментов и этим предотвращают или уменьшают процесс альтерации и снижают объем поврежденной при воспалительном процессе ткани сердца, почек, сосудов. Стабилизация мембран лизосом уменьшает повреждение тканей и при патологических состояниях, не связанных с воспалением: шоке, гипоксии, локальной ишемии отдельных органов (мозга, сердца, почек), метаболическом ацидозе, при которых из—за нарушения образования АТФ, поддерживающего нормальную функцию различных мембранных насосов, и изменения ионного состава внутриклеточной жидкости также, увеличен выход ферментов из лизосом. Лизосомальные ферменты повреждают ткани, приводя к возникновению в них некрозов, и освобождают тканевые гормоны — гистамин и серотонин, которые в свою очередь активируют систему кининов. Все вместе они усиливают проницаемость сосудов, транссудацию, тромбообразование, нарушают гемодинамику, вызывая стазы или снижение артериального давления и пр. Поэтому глюкокортикоиды способны остановить дальнейшее развитие патологического процесса как в сердечно-сосудистой системе, так и в отдельных органах, ограничивая размеры очагов или тяжесть повреждений в них.

Глюкокортикоиды отчетливо подавляют процесс экссудации плазмы и диапедез форменных элементов крови через сосудистую стенку. Это является следствием угнетения ими активности гиалуронидазы, гистамина, серотонина, системы кининов. Антиэкссудативное действие глюкокортикоидов имеет значение, не только для лечения экссудативного плеврита, но и других воспалительных процессов, в которых эти явления выражены в меньшей степени, а также для лечения и профилактики отека легких, мозга.

Тормозя экссудацию, глюкокортикоиды уменьшают поступление в ткани белков плазмы в том числе фибриногена, альбуминов, антител, антигенов, а также клеток белой крови, среди которых могут быть и сенсibilизированные лимфоциты.

Подавление синтеза гистамина, серотонина и образования брадикинина уменьшает их содержание в тканях и стимулирующее влияние на деление фибробластов. Этим отчасти объясняется антипролиферативный эффект глюкокортикоидов, снижение образования ревматических гранулем. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют синтез мукополисахаридов и поэтому ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг ревматического воспаления. В результате уменьшается припухлость и, что особенно важно, развитие фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза. В итоге предотвращаются или

значительно уменьшаются нарушения в структуре клапанов сердца, миокарда, сосудов и пр. Наиболее хороший эффект развивается при совместном применении глюкокортикоидов с нестероидными противовоспалительными средствами.

Глюкокортикоиды подавляют аллергические реакции как замедленного, так и немедленного типа. Эти вещества относятся к числу иммунодепрессантов, так как тормозя деление клеток лимфоидной ткани, снижают образование и активность Т-лимфоцитов. В результате они предотвращают развитие замедленных аллергических реакций и последующую цитоагрессию. Уменьшение числа Т-лимфоцитов нарушает их кооперацию с В-лимфоцитами и способность последних продуцировать циркулирующие в крови иммуноглобулины, "ответственные" за развитие аллергических реакции немедленного типа. К тому же глюкокортикоиды тормозят синтез гистамина, усиливают процесс его связывания с белками плазмы и тканей (гистаминопексию), увеличивают инактивацию и выведение гистамина с мочой, понижают чувствительность рецепторов к нему (хотя и в меньшей степени, чем специальные гистаминолитики типа димедрола); они подавляют воспаление, возникающее в результате аллергической реакции немедленного типа. Наконец, глюкокортикоиды необходимы для осуществления реакции тканей на катехоламины (адреналин и пр.), что облегчает их взаимодействие с адениловой циклазой и способствует увеличению содержания цАМФ в тканях. Известно, что при бронхиальной астме активность катехоламинов и реакция на них снижена. Иными словами, глюкокортикоиды могут предотвратить (!) аллергические реакции, связанные с увеличенным освобождением гистамина в организме.

Способность глюкокортикоидов тормозить как процессы воспаления, так и аллергии имеет огромное значение для лечения хронических заболеваний, в которых последние сочетаются: ревматизма, ревматоидного артрита, коллагенозов и пр. Однако формы воспаления при различных заболеваниях и сочетающиеся с ними другие патологические изменения неодинаковы, поэтому результативность применения глюкокортикоидов тоже различна.

К тому же вмешательства глюкокортикоидов в регуляцию обменных процессов могут привести и к нежелательным эффектам, нередко очень серьезным и опасным. Это требует внимательного отношения к их применению у детей. Необходимо учитывать не только показания, но и противопоказания к их назначению, особенности отдельных препаратов и методы их использования.

Решение назначить глюкокортикоиды должно быть тщательно обоснованным в каждом отдельном случае!

Отличие стероидных противовоспалительных средств от нестероидных:

- 1) СПВС действуют на все три фазы воспаления;
- 2) влияют на все виды обмена веществ;
- 3) снижают иммунитет;
- 4) нельзя сразу отменять после длительного приема;
- 5) могут нарушить биологический ритм синтеза гормонов надпочечниками

Фармакокинетика

Всасывание

Глюкокортикоиды для системного применения плохо растворимы в воде, хорошо — в жирах и других органических растворителях. Они циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками (неактивном) состоянии. Инъекционные формы глюкокортикоидов представляют собой их водорастворимые эфиры или соли (сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты), что обуславливает быстрое начало действия. Действие мелкокристаллических суспензий глюкокортикоидов развивается медленно, но может длиться до 0,5—1 мес; их применяют для внутрисуставных инъекций.

Препараты глюкокортикоидов для приёма внутрь хорошо всасываются из ЖКТ, C_{max} в крови отмечают через 0,5—1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов

Сравнительная биодоступность глюкокортикоидов

МНН	Биодоступность, %		
	пероральный прием	ингаляционное введение	интраназальное введение
Гидрокотризон	>80	-	-
Преднизолон	100	-	-
Дексаметазон	80	-	-
Триамцинолон	23	22	-
Беклометазон	15	25	-
Будсонид	11	28	100
Флутиказон	<1	16	1?8

Распределение

При концентрации кортизола в плазме крови 200 мкг/л 95% его связано с кортизолсвязывающим α -глобулином (транскортином), при этом содержание свободного кортизола составляет всего 10 мкг/л. При концентрации кортизола выше 200 мкг/л возникает полное насыщение транскортина.

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 гипопротеинемии (например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, спру, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать токсическое действие.

Метаболизм

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. Ещё медленнее метаболизируются фторированные препараты. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции нейтральных 17-кортикостероидов и транскортина.

Все системные глюкокортикоиды проникают через плаценту, где гидрокортизон и преднизолон превращаются в менее активные кортизон и преднизон. Дексаметазон и бетаметазон создают высокие концентрации в крови плода и могут вызвать угнетение функций надпочечников, поэтому беременным при необходимости предпочтительнее назначать преднизолон, а не дексаметазон и бетаметазон.

Выведение

Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, фторированные препараты — наиболее длинный. $T_{1/2}$ препаратов в плазме крови варьирует от нескольких минут до 5 ч и отличается от длительности их активности. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, поэтому нет необходимости в коррекции доз препаратов. По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения разделяют на препараты короткого, средней длительности и длительного действия.

Сравнительная характеристика глюкокортикоидов для системного применения

МНН	Эквивалентные дозы	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	T ^{1/2}	
				в плазме крови, мин	в тканях, сут
Препараты короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Препараты средней продолжительности действия					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5-1,5
Препараты длительного действия					
Триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

Показания к применению глюкокортикоидов

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

Глюкокортикоиды применяют (обычно в комплексе с другими лекарственными средствами и лечебными мероприятиями) при лечении многих острых и хронических патологических состояний.

Наиболее разительный терапевтический эффект развивается именно при острых патологических процессах, например при отеке легких, появившемся вследствие инфекционного или токсического их поражения, или в результате острой сердечной недостаточности. Эти же препараты применяют для профилактики или лечения отека мозга, возникшего в связи с гипоксией, воспалением или другими причинами. Глюкокортикоиды ограничивают развитие отека мозга, так как снижают проницаемость его сосудов, гидростатическое давление в них (в связи со снижением сопротивления току крови). К тому же они тормозят освобождение протеолитических ферментов из лизосом и активируют биоэлектрическую активность мозга. Глюкокортикоиды с успехом применяют при лечении тяжелой формы острого ларингита у детей. Они ускоряют ликвидацию симптомов удушья, особенно при подскладочной локализации процесса.

Показанием к применению глюкокортикоидов является и острая пневмония, особенно токсическая или токсикосептическая. Кортикостероиды не только прямо ослабляют процесс альтерации и экссудации в легочной ткани, облегчая газообмен и устраняя гипоксию, но и подавляют реакцию организма

на микробные токсины. Токсины же, особенно грамотрицательных бактерий, стимулируют освобождение из тканей гистамина и серотонина; последние активируют систему кининов. Все вместе они вызывают тяжелые нарушения гемодинамики, усиливают образование простагландинов, увеличение содержания которых в мозговой ткани лежит в основе механизма возникновения гипертермии.

Глюкокортикоиды показаны при токсикозах и гипертермиях, возникающих и при других инфекционных заболеваниях, например при острых желудочно-кишечных заболеваниях у детей. Здесь уместно напомнить, что глюкокортикоиды поддерживают нормальную микроциркуляцию в кишечнике (нарушаемую микробными токсинами), предотвращают нарушения барьерной функции кишки и дальнейшее повреждение ее структуры.

Преднизолон вместе с дезоксикортикостероном используют и при лечении детей со стафилококковой и вирусной диареей (коксаки и ЕСНО). И в этом случае патологические явления исчезают скорее, чем у детей, кортикостероиды не получающих.

Гидрокортизон применяют иногда в комплексном лечении тяжелого коклюша (вместе с эритромицином) у детей, особенно в возрасте 6-9 мес (в этом возрасте коклюш наиболее опасен), В первые 2 дня препарат вводят в очень высокой дозе - 30 мг/кг в сутки, а затем дозу постепенно снижают и отменяют препарат к 7-8-му дню. У детей, получавших глюкокортикоиды, приступы коклюшного кашля прекращаются примерно в 2 раза скорее, чем у детей контрольной группы (т. е. тех, кто этими препаратами не лечился).

Глюкокортикоиды применяют при тяжелых инфекционных заболеваниях не только в случае токсикоза, но и без него. М. А. Червяков (1980) показал, что глюкокортикоидная терапия может быть рекомендована и при менингитах - только при гипертоксической форме менингококковой инфекции, максимально коротким курсом (2-3 дня). Включение глюкокортикоидов в лечение тяжелого гнойного перикардита у детей также сопровождалось успехом. Хороший результат получен при использовании гидрокортизона в процессе комплексного лечения молниеносной пурпуры, возникшей в связи с септициемией. В последнем случае препарат вводили в высокой дозе - 20 мг/(кг.сут) на фоне переливания крови, плазмы или человеческого альбумина, кислородотерапии, активной вентиляции легких, введения ампициллина и пр.

Глюкокортикоиды показаны во всех случаях острой гипоксии, шока, ожоговой болезни, при этом необходимо использовать высокие дозы препаратов, так как потребность в гормонах резко возрастает и даже повышенная секреция их корой надпочечников при названной патологии оказывается недостаточной для поддержания функции организма у больных детей.

Как уже сказано, глюкокортикоиды повышают синтез сурфактанта в легких плода и новорожденного. У недоношенных детей (26-34-недельного срока беременности) этого фактора в легких часто оказывается недостаточно,

что и является причиной развития у них синдрома дыхательных расстройств, нередко приводящего к гибели.

В связи с этим появился ряд работ, в которых сообщается о результатах применения кортикостероидов или АКТГ для профилактики и лечения указанной патологии у недоношенных. Первые результаты применения глюкокортикоидов были неубедительными. Введение их непосредственно недоношенному ребенку эффекта не давало. Нарушения дыхания развиваются слишком быстро, и введение глюкокортикоидов, видимо, не успевает вызвать стимуляцию синтеза сурфактанта. К тому же в крови новорожденного уровень кортикостероидов и без того достаточно высок (результат родового стресса и поступления через плаценту материнских стероидов). Введение же кортикостероидов беременным с преждевременными родами, без предварительной оценки степени развития легочной ткани у плода, тоже приводило к неопределенным результатам.

Возникала опасность появления побочных эффектов у роженицы и у ребенка. Все это задерживало широкое применение глюкокортикоидов по этому показанию.

В настоящее время найдена возможность судить о степени зрелости легочной ткани у плода по соотношению содержания лецитина и сфингомиелина в амниотической жидкости. Низкое содержание лецитина свидетельствует о незрелости легочной ткани и недостаточном развитии в легких сурфактанта. Только в этом случае женщинам со спонтанными преждевременными родами показаны глюкокортикоиды. Способ их применения и выбор стероида, по разным авторам, неодинаков. Но во всех случаях сочетают кратковременное введение гормонопрепарата (всего 1-2 инъекции 1 раз в сутки) со средствами, подавляющими сократительную деятельность матки на 1-2 дня. За это время под влиянием глюкокортикоидов увеличивается образование сурфактанта в легких плода. Такая дородовая терапия не вызывает осложнений ни у ребенка, ни у матери, а частота синдрома дыхательных расстройств снижается с 40 до 11%, и протекает он значительно легче. Эту терапию рекомендуют проводить женщинам, у которых ожидаются преждевременные роды (в связи с резус-сенсibilизацией, диабетом или заболеваниями, угрожающими жизни матери). Конкретное применение стероидов заключается в следующем. Можно произвести две внутримышечные инъекции ацетата или фосфата бетаметазона по 6 мг с перерывом в 24 ч или одну внутримышечную инъекцию гидрокортизона — 100 мг, задержав роды при помощи орципреналина (алупента): 0,5 мг его растворяют в 400 мл 5% раствора глюкозы производят инфузию со скоростью 1,5-10 мкг в минуту. Наилучший результат получается при задержке родов более чем на 24 ч.

Терапия глюкокортикоидами оказалось опасной для детей лишь в тех случаях, когда у женщин отмечался тяжелый приэклампсический ацидоз: при этом состоянии смертность плодов во время и после родов возрастает.

Помимо острых ситуаций, когда глюкокортикоиды назначают кратковременно (иногда всего 2-3 дня) для ликвидации нарушений

гемодинамики, деятельности мозга, легких и пр., их используют и при других патологических процессах, нередко начинающихся остро, но продолжающихся длительно. Так, глюкокортикоиды назначают при лечении ревматизма. Вскоре после начала их введения у больных улучшается общее состояние, снижается лихорадочная температура тела, а затем постепенно исчезают клинические проявления ревматического поражения сердца, других органов и систем.

При остром ревматическом процессе кортикостероиды дают более быстрый эффект, чем препараты группы салицилатов. Они способствуют сохранению жизни больного с тяжелой формой ревмокардита, проявляющегося высокой лихорадкой, сердечной недостаточностью, аритмией, перикардитом. По наблюдениям некоторых авторов, при своевременном назначении кортикостероидов отмечаются и лучшие отдаленные результаты. По мнению других авторов, отдаленные результаты от изолированного применения кортикостероидов (без нестероидных противовоспалительных средств) имеют преимущество перед лечением только нестероидными препаратами, поэтому их и применяют вместе.

При ревматизме предпочитают использовать либо препараты с небольшой минералокортикоидной активностью (преднизон, преднизолон), чтобы не задерживать натрий и воду, не усугублять отеки и нагрузку на сердце, либо препараты, не обладающие минералокортикоидными свойствами (триамцинолон, дексаметазон, метилпреднизолон). Практически чаще применяют преднизолон.

Кортикостероиды назначают не только при ревматическом поражении миокарда, но и при других формах его воспаления и ишемии. Дексаметазон ограничивает очаг повреждения миокарда и потерю из него креатинфосфокиназы. Избыток катехоламинов, обычно обнаруживаемый в любом состоянии гипоксии, оказывает неблагоприятное воздействие на миокард. В частности, он резко повышает содержание Ca^{++} в митохондриях, приводя к распаду креатинфосфата, АТФ и в тяжелых случаях к гибели клеток. Глюкокортикоиды предотвращают и этот результат действия токсических концентраций катехоламинов, снижая накопление Ca^{++} в митохондриях.

Глюкокортикоиды применяют и при ревматоидном артрите у детей, преимущественно в острой фазе заболевания, при неэффективности нестероидных противовоспалительных средств, малых иммунодепрессантов и других методов терапии. Рекомендуется начинать лечение с небольших доз стероидов - 1 мг/(кг/сут), постепенно увеличивая их до 2 - 2,5 мг/(кг/сут) до возникновения терапевтического эффекта. Затем, не дожидаясь полного подавления, дозу кортикостероидов начинают снижать, переходя на назначение одних нестероидных противовоспалительных средств (или малых иммунодепрессантов).

Здесь следует отметить, что во время применения глюкокортикоидов салицилаты выводятся с мочой скорее, а после отмены гормонопрепаратов выведение их замедляется, и уровень этих веществ в крови ребенка может превысить максимально допустимый (0,3 г/л). В результате после отмены

глюкокортикоидов от неизменной дозы салицилатов у ребенка могут развиваться симптомы интоксикации ими.

Если у больного поражены 1-2 сустава, то в ряде случаев рекомендуют вводить кортикостероиды непосредственно в сустав. Такой способ назначения нередко приводит к лучшему результату. Одна инъекция может подавить воспаление и боли на несколько дней, недель (иногда до 2 мес). К тому же при таком способе введения имеется меньшая опасность развития

общих побочных эффектов. Однако у некоторых больных после внутрисуставного введения развивается «кортизонная» флегмона со своеобразным медно-красным цветом воспаленной ткани, что, вероятно, является следствием местного снижения сопротивляемости к инфекции.

При инфекционном неспецифическом полиартрите обнаруживают повышение активности фибриногена и снижение таковой гепарина и фибринолизина. Назначение глюкокортикоидов, в частности триамцинолона, не только способствует ликвидации воспалительного процесса, но и нормализует активность фибриногена и фибринолизина.

Непосредственный лечебный эффект от применения глюкокортикоидов при острых проявлениях неспецифического инфекционного полиартрита обычно благоприятный. Отдаленные же результаты от длительного применения кортикостероидов сомнительны. Длительное применение кортикостероидов подавляет собственную противовоспалительную активность организма, что и может быть причиной худшего результата терапии.

Поскольку лечение ревматоидного артрита до сих пор остается нерешенной проблемой, следует подумать о применении глюкокортикоидов именно в остром периоде заболевания, с последующим переходом в зависимости от состояния больного, функциональной активности его почек и прочих органов на малые иммунодепрессанты типа хингамина, препаратов золота, д-пенициллинамина.

Кортикостероиды включают в комплексную терапию коллагенозов. Они быстро ликвидируют острые проявления системной красной волчанки: лихорадку, общую интоксикацию, артриты; в течение недели они уменьшают размеры лимфатических узлов, селезенки, подавляют тошноту, рвоту, несколько позднее «снимают» абдоминальные боли. Однако улучшение нередко оказывается нестойким. Для получения стабильного эффекта при

волчаночном нефрите, пневмониях рекомендуют многомесячные курсы высоких доз гормонов. И все же у значительной части больных кортикостероиды не могут привести к стойкой ремиссии, а иногда и снизить активность патологического процесса. Тогда назначают иммунодепрессанты типа циклофосфана, имурана вместе с небольшими дозами глюкокортикоидов.

В остром периоде болезни кортикостероиды необходимо вводить путем инъекций (лучше препараты без минералокортикоидной активности). После исчезновения рвоты и тошноты переходят на прием препаратов через рот.

При системной склеродермии кортикостероиды дают четкий лечебный эффект тоже в период ранних воспалительных поражений, при наличии

интенсивной экссудации, увеличенной СОЭ. Глюкокортикоиды значительно изменили прогноз у больных с дерматомиозитом. Длительное (недели, месяцы) назначение высоких их доз способствует переходу болезни в хроническую форму и этим предотвращает неизбежный летальный исход. Таким больным не следует назначать триамцинолон, поскольку его прием осложняется миопатией в большей степени, чем прием других кортикостероидов. При узелковом периартериите глюкокортикоиды мало изменили прогноз, но все они улучшают состояние больных, так как способствуют устранению лихорадки и тормозят прогрессирование болезни.

Глюкокортикоиды применяют при лечении тяжелых форм болезни Боткина у детей при наличии у них комы или прекоматозного состояния. Они предотвращают распространение патологического процесса в паренхиме печени, способствуют сохранению функциональной ее активности. У детей скорее исчезают признаки токсикоза. В менее тяжелых случаях кортикостероиды назначать не рекомендуют. Глюкокортикоиды скорее ликвидируют токсикоз, но могут удлинить само заболевание.

Включение преднизолона в лечение затяжного гепатита способствует его превращению в хронически агрессивную форму. Поэтому применение глюкокортикоидов при данном заболевании он показанным не считает.

Видимо, гормональные препараты способны лишь на время устранить острое нарушение функции печени, но, подавляя сопротивляемость организма к инфекции, могут облегчить патогенное влияние вируса на печень и этим усугубить патологический процесс.

Глюкокортикоиды применяют при острых поражениях почечной ткани, возникших из-за интоксикации нефротоксическими ядами или при остром воспалении. Они эффективны у больных с геморрагической лихорадкой, сочетающейся с почечным синдромом: быстро прекращаются рвота, головная боль, адинамия, нормализуется: (в течение 8-48 ч) температура, увеличивается диурез, уменьшается содержание калия в плазме, нормализуются аппетит и сон. Стероиды дают хороший эффект у детей с нефритом, сочетающимся с поражением сердца. Введение преднизолона (сначала 1-2 мг/ (кг/сут), с последующим постепенным снижением дозы) уменьшает изменения, возникшие в сердечно-сосудистой системе, скорее нормализует ЭКГ, быстро улучшает состояние детей.

Эффективность глюкокортикоидов при лечении заболеваний почек во многом зависит от формы и длительности патологического процесса и отчасти от метода применения препаратов.

Большинство авторов отмечают, что наилучший результат от назначения глюкокортикоидов получается при нефротическом синдроме острого гломерулонефрита. Введение таким детям преднизолона - 2 мг/(кг/сут), максимально не более 80 мг, в 4 приема, на протяжении 28 дней, в большинстве случаев приводит к нормализации мочи.

При отсутствии эффекта продолжают назначать преднизолон (в той же дозе) и добавляют циклофосфан: — 2,5 мг/(кг/сут). От такого лечения

получают хороший эффект примерно у $\frac{3}{4}$ детей. Быстро развивается ремиссия: увеличивается диурез, снижаются отеки, масса тела, исчезают гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и пр.

При смешанной форме гломерулонефрита (стойкое повышение артериального давления, явная и длительная гематурия, протеинурия, снижение функции почек) рекомендуют перед выбором медикаментозного лечения произвести биопсию почек. Если эти симптомы являются результатом фокального или сегментарного гиалиноза, то глюкокортикоиды назначать можно, хотя они и мало эффективны; небольшой положительный результат возникает и при назначении иммунодепрессантов. Если же у больного имеется нефротическая форма хронического гломерулонефрита с гистологической картиной, характеризующейся пролиферативными, пролиферативно-мембранозными изменениями, то глюкокортикоиды неэффективны и опасны. При некоторых формах тяжелого гломерулонефрита иногда удается получить эффект, применяя "ударную" терапию кортикостероидами по методу, используемому у больных с явлениями отторжения пересаженной почки.

Глюкокортикоиды показаны детям с селективной протеинурией, без симптомов почечной недостаточности. При раннем же появлении этой недостаточности, наличии неселективной протеинурии и пролиферативно-фибропластических изменений, выявляемых с помощью биопсий, глюкокортикоиды противопоказаны.

О применении глюкокортикоидов при аллергических заболеваниях, в основе которых лежат реакции немедленного типа используют для лечения не только бронхиальной астмы, но и асмаических бронхитов. Следует еще раз подчеркнуть, что местное их применение в форме аэрозоля обычно дает лучший результат, чем на значение для получения резорбтивного эффекта через рот.

Большие дозы кортикостероидов при тяжелых приступах бронхиальной астмы не имеют преимущества перед обычными.

Среди показаний к применению глюкокортикоидов следует назвать гипопластические анемии. Назначение этих препаратов вместе с анаболическими стероидами, витаминами С, В, рутином и фолиевой кислотой дает неплохой эффект, особенно при хроническом варианте заболевания с общим нарушением гемопоэза.

Глюкокортикоиды включены в комплексную терапию и острой (влажной) идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (болезни Верльгофа) у детей. Они показаны при генерализованном кожном геморрагическом синдроме, сочетающемся с кровоточивостью слизистых оболочек; при "влажной" пурпуре, осложненной постгеморрагической анемией, а также при внутренних кровотечениях - желудочно-кишечных, маточных и пр.

Глюкокортикоиды уменьшают кровоточивость потому, что понижают проницаемость сосудистых стенок и удлиняют период жизни тромбоцитов, так как стабилизируют их мембраны. Наконец, глюкокортикоиды -

иммунодепрессанты, поэтому они подавляют иммунопатологические процессы, играющие чрезвычайно важную роль в развитии этой болезни.

Глюкокортикоиды используют в комплексном лечении некоторых неврологических заболеваний: хорее, миоклонической энцефалопатии, спинального арахноидита, множественного склероза и пр.

В литературе встречаются единичные сообщения, об успешном применении глюкокортикоидов ; при лечении гипогликемии (из-за недостаточности коры или мозгового вещества надпочечников у детей. Обнаружено, что они могут купировать обострения целиакии, а в сочетании с витаминами дать положительный эффект при стеаторее.

При местном применении (ингаляционном, внутри- или окоლოსуставном, эпидуральном, ректальном, наружном, введении в полости, например плевральную) в патологическом очаге создаётся высокая концентрация препарата и значительно снижается риск развития системных нежелательных реакций.

При неотложных состояниях (например, шоке) глюкокортикоиды применяют без учёта противопоказаний

Противопоказания к применению глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды не следует назначать при *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*, так как может быть ее обострение и даже перфорация язвы. Противопоказанием является и *тяжелая гипертоническая болезнь*: появляется опасность гипертонического криза. Нельзя применять глюкокортикоиды у больных с некоторыми формами *гломерулонефрита, остеопорозом, хронической инфекцией* (без специфической терапии), при *болезни Иценко-Кушинга, тяжелом сахарном диабете, психических заболеваниях, эпилепсии*.

Осложнения, возникающие при использовании глюкокортикоидов.

Большинство побочных эффектов развивается при длительном назначении препаратов, нередко они появляются на 7-10-й день ежедневного приема. Введение же глюкокортикоидов, даже в массивных дозах, в течение 2-3 дней, обычно не вызывает тяжелых побочных явлений, хотя при лечении некоторыми препаратами возможно нарушение водно-солевого обмена. Нежелательные эффекты от применения глюкокортикоидов отмечают примерно у половины детей, а некоторые авторы обнаруживают их в 80%.

Глюкокортикоиды, обладающие частично и минералокортикоидной активностью, иногда быстро приводят к *задержке в организме натрия и воды*. В результате могут появиться или усилиться отеки, что особенно опасно у больных с сердечной недостаточностью, отеком мозга и легких. Поэтому для лечения таких больных лучше предпочесть синтетические препараты типа дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолона, натрий и воду не задерживающих. При иной патологии, когда задержка натрия и воды столь

серьезного значения не имеет, можно назначать любые глюкокортикоиды. Но одновременно с ними необходимо вводить больному мочегонные, например тиазиды, фуросемид и ограничить содержание поваренной соли в пище.

Гидрокортизон и преднизолон увеличивают потерю калия из организма и приводят к развитию *гипокалиемии и гипокалигемии* (т. е. к снижению калия в тканях), отрицательно сказывающихся на функции нервно-мышечных синапсов (нарушается синтез и освобождение медиатора), сократимости скелетных, гладких мышц (атонические запоры) и миокарда. При длительном назначении глюкокортикоидов в основном из-за снижения содержания калия в миокарде в нем могут появиться *очаги микронекроза, дистрофические изменения, гетеротопные очаги возбуждения*. В связи с этим прием стероидов, обладающих минералокортикоидной активностью, требует одновременного назначения препаратов калия (хлорида) или включения в диету пищевых продуктов, им богатых (морковный, томатный, апельсиновый лимонный сок, изюм, урюк, картофель и пр.). при возможности у больных, длительно получающих глюкокортикоиды, необходимо контролировать уровень калия в плазме и эритроцитах.

Глюкокортикоиды нарушают синтез и вызывают распад белка мышечных тканей и костей. В последних снижается содержание коллагена, мукополисахаридов, гексозамина, включение кальция. В результате у больных нередко развивается *остеопороз*, преимущественно в длинных трубчатых костях, а также в позвонках, ребрах и пр., поэтому прием глюкокортикоидов может сопровождаться переломами костей конечностей, ребер (иногда просто от сдавления), смещением позвонков. Восстановление после таких переломков происходит очень медленно. Указанные препараты нарушают также развитие эпифизарных хрящей. При длительном их приеме в хрящах обнаруживают гистологические и гистохимические изменения: уменьшение зон пролиферации, нарушение расположения хрящевых клеток, снижение содержания нейтральных и кислых мукополисахаридов, числа костных балок и пр., нарушая развитие хрящевой и костной ткани, глюкокортикоиды *задерживают рост детей*. Если вводимая доза превышает суточную продукцию гормонов корой надпочечников, то отставание в росте выражено особенно отчетливо. Задержка роста возникает при назначении препаратов в течение 6 мес и более, она встречается у детей достаточно часто - в 17-35% (в зависимости от длительности применения). Если отменить препараты через 16-19 мес после начала их приема, то рост может еще ускориться и в ряде случаев дети догоняют своих сверстников. Если же терапия продолжается дольше этого срока, то задержка роста не прекращается и дети обычно положенной по возрасту длины тела не достигают. Указанное осложнение чаще развивается у мальчиков.

Вначале полагали, что глюкокортикоиды подавляют освобождение соматотропного гормона (СТГ) из гипофиза, что приводит к снижению его уровня в крови. Однако это не подтвердилось: уровень СТГ в крови детей не меняется. Появились первые наблюдения, свидетельствующие о том, что

глюкокортикоиды нарушают образование в печени соматомедина, синтез которого обусловлен наличием СТГ и витамина А. Именно соматомедин и является тем фактором, который во многом определяет рост ребенка и другие анаболические процессы. Особенно страдает образование соматомедина при ежедневном назначении кортикостероидов. Прием же их через день в меньшей степени влияет на его синтез.

Глюкокортикоиды нарушают функцию желудочно-кишечного тракта, так как угнетают пролиферацию клеток и тормозят естественный процесс регенерации слизистой оболочки желудка и кишечника. В результате возникают микроэрозии. К тому же глюкокортикоиды повышают секрецию желудочного сока и снижают синтез мукополисахаридов, входящих в состав слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки и предохраняющей ее от повреждений. Все это способствует развитию *пептических язв желудка*. Поскольку кортикостероиды обладают противовоспалительным действием, то болевых ощущений из-за образования эрозий в слизистой оболочке может не быть, и об их существовании говорит только появление крови в фекалиях.

В связи с этим глюкокортикоиды очень опасны для детей с язвенной болезнью (хотя бы даже в анемнезе), так как даже после нанесения препаратов на кожу не исключено обострение. Остальным детям для профилактики названного осложнения можно рекомендовать алмагель и (или) ликвиритон.

Нарушение синтеза белков в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта отрицательно сказывается на всасывании кальция и фосфатов, особенно у детей с рахитом. Практически введение преднизолона (10 мг в день) устраняет или резко снижает влияние на этот процесс витамина D. К тому же глюкокортикоиды *ускоряют инактивацию витамина D* в печени и увеличивают выведение кальция с фекалиями даже после его внутривенного введения.

Угнетение лимфоидной ткани и торможение синтеза белков снижает и число лимфоцитов в крови, и фагоцитарную активность нейтрофилов (преимущественно завершающую фазу), синтез антител. В результате глюкокортикоиды *подавляют резистентность организма к инфекции*. Поэтому контакт с инфекционными больными чаще приводит к соответствующему заболеванию именно у детей, получающих эти стероиды. Местное их использование по поводу экземы и нейродермитов *облегчает развитие пиодермии, дрожжевых инфекций и других кожных заболеваний*.

Точечные катаракты, наблюдаемые при длительном назначении кортикостероидов, очевидно, являются следствием уплотнения мембраны хрусталика и изменения активности его ферментов. Длительный прием глюкокортикоидов может привести к *глаукоме*. Они нарушают структуру ткани глаза, в частности снижают содержание кислых мукополисахаридов в стекловидном теле, радужной и сосудистой оболочке. После их приема может развиваться деструкция соединительной ткани опорного угла передней камеры глаза, что проявляется снижением пористости щелевидных (фонтановых) пространств. Развитие глаукомы чаще наблюдается у детей с соответствующим семейным предрасположением.

Прием глюкокортикоидов может привести к возникновению *миопатий*, заключающихся в появлении мышечной слабости, нарушении нормальных движений. Чем младше ребенок, тем легче это осложнение возникает и тем тяжелее оно выражено. Фторсодержащие препараты, в частности триамцинолон, чаще вызывают миопатию. Проявляется она симметричными поражениями мышц преимущественно проксимальных отделов нижних конечностей и туловища. В мышцах увеличивается содержание гликогена, разрезаются миофиламенты и пр. Стероидная миопатия является следствием нарушения структуры и нервно-мышечных синапсов. После отмены препаратов она постепенно исчезает.

Интенсификация реакции на катехоламины под влиянием глюкокортикоидов может привести к *повышению артериального давления*. Однако чаще артериальная гипертензия возникает у детей в пубертатном возрасте. Повышение артериального давления представляет собой опасность для больных с гипертонической болезнью или при вторичной гипертензии, например для детей в заболевании почек (хронический гломерулонефрит). Повышение артериального давления и задержка жидкости в организме (особенно у детей после операций на желудочно-кишечном тракте) может привести к возникновению судорог, тем более, что глюкокортикоиды *снижают судорожный порог*. В связи с этим при резком повышении артериального давления у детей, получающих глюкокортикоиды, рекомендуют назначать им фенобарбитал или седуксен для предотвращения судорожных явлений.

Иногда глюкокортикоиды *повышают возбудимость ЦНС* и без предшествующего повышения артериального давления, вызывая сначала хорошее настроение (эйфорию), затем нарушая сон, вызывая раздражительность и, наконец, даже судороги типа *grand mal*. Это может отмечаться у детей без соответствующей наследственности (эпилепсия у родственников).

Тормозя использование глюкозы тканями и увеличивая ее образование из аминокислот, глюкокортикоиды приводят к развитию гипергликемии и даже глюкозурии, т. е. к *стероидному диабету*. В плазме увеличивается уровень пировиноградной кислоты. После отмены глюкокортикоидов эти нарушения исчезают. Стероиды увеличивают образование белков, связывающих инсулин в плазме, и подавляют активность бета-клеток в островковой ткани поджелудочной железы. Поэтому, у детей (и взрослых) с предиабетом может развиваться сахарный диабет.

Увеличивая мобилизацию жира из подкожной клетчатки, глюкокортикоиды в основном уменьшают его содержание в конечностях, особенно нижних, и в то же время способствуют отложению его под кожей лица, шеи (*лунообразное лицо*), развитию угрей.

Наконец, у некоторых детей может развиваться *кушингоидный синдром*, представляющий собой комплекс осложнений: стероидный диабет, гипертензия, мышечная слабость, отложение жира под кожей лица, гипертрихоз, угри и пр. Это осложнение иногда возникает и при местном назначении

препаратов (в случае длительного применения или при нанесении на обширные повреждения кожи).

Глюкокортикоиды подавляют функцию коры надпочечников. Поэтому отмена препаратов (особенно внезапная) может привести к *надпочечниковой недостаточности*. В этот период можно назначать АКТГ или этимизол, стимулирующий секрецию последнего. Обычно их используют при длительном назначении глюкокортикоидов. Следует, однако, отметить, что скорее восстанавливается базальная секреция кортикостероидов, характерная для состояния покоя. Дополнительная же секреция гормонов, которая отмечается обычно в период физического или эмоционального напряжения

(стресса), у детей, длительно получающих глюкокортикоиды, долго отсутствует. Поэтому во время таких состояний (например, травмы, операции, различные переживания, экзамены, тяжелые инфекционные заболевания и пр.) у ребенка может развиваться острая надпочечниковая недостаточность. Для ее профилактики в таких случаях необходимо вновь назначить кортикостероиды, предпочтительнее препараты, обладающие и минералокортикоидными свойствами (гидрокортизон, преднизолон).

Использование альтернирующей терапии и местное (ингаляционное, накожное, внутрисуставное) применение препаратов уменьшает частоту нежелательных реакций.

Побочные действия глюкокортикостероидов

Побочное действие	Симптомы, особенности течения	Механизм эффекта	ГКС, вызывающие побочные эффекты		ЛС, способствующие развитию ПД	Профилактика, коррекция осложнений
			редко	часто		
Задержка Na^+ и воды.	Образование отеков	Минералокортикоидная активность.	Метилпреднизолон, триамцинолон.	Кортизон, гидрокортизон.	Натрий, минералокортикоиды.	Гипонатриевая диета, диуретики.
Потеря K^+	Мышечная слабость, судороги, характерные изменения ЭКГ, гипокалиемия, метаболический алкалоз	Минералокортикоидная активность.	Метилпреднизолон, триамсинолон.	Кортизон, гидрокортизон.	Диуретики, (кроме К-сберегающих), слабительные.	Соли калия, верошпирон
Остеопороз, потеря Ca^{++}	Боли в позвоночнике, тазобедренных суставах, рентгенологические изменения. В дальнейшем - патологические и компрессионные переломы позвонков, костей таза, ребер, некроз шейки бедра. Наиболее	Разрушение белковой матрицы костной ткани, снижение продукции кальцитонина, повышение продукции паратиреоидного гормона.		Дексаметазон, триамцинолон.		Анаболические стероиды, кальцитрин, тиреокальцитонин, соли Ca, витамин D.

	часто - у пожилых лиц.					
Миопатия	Слабость, атрофия скелетной мускулатуры	Нарушение структуры нейро-мышечных синапсов, катаболизм мышечных белков.	Преднизон, преднизолон, метилпреднизолон	Триамцинолон, дексаметазон	Тиазиды, азатиоприн, колхицин	Отмена триамцинолона и дексаметазона, соли калия, анаболики.
Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС)	Артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, аритмии	Повышение чувствительности адренорецепторов, активация ренин-ангиотензиновой системы, нарушение электролитного баланса	Преднизон, Преднизолон, метилпреднизолон триамцинолон	Кортизон, гидрокортизон	Минералокортикоиды, эстрогены, адреностимуляторы, бутадиион	Выбор ГКС с минимальными ПД на ССС. При возможности исключение или ограничение ЛС с односторонними ПД
Стероидная язва желудка.	Обычно протекает малосимптомно, может осложниться кровотечением и перфорацией в 1-10% случаях.	Гиперплазия обкладочных клеток с повышением секреции желудочного сока, снижение синтеза слизи, торможение пролиферации слизистой.	Метилпреднизолон.	Преднизон, преднизолон.	Нестероидные противовоспалительные ЛС.	Из ГКС лучше метилпреднизолон, альтернирующие схемы лечения. Противоязвенное лечение. Парентеральное введение ГКС.
Стероидный диабет.	Протекает обычно без кетоза и типичных диабетических осложнений.	Снижение связывания инсулина клеточными рецепторами	Метилзолон, триамцинолон	Бетаметазон, дексаметазон.		Из ГКС лучше метилпреднизолон, альтернирующие схемы лечения. Антидиабетические ЛС.

Активация инфекций.	Симптома тика инфекционно-воспалительных заболеваний, обострение латентных инфекций, склонность к рецидивированию, генерализации инфекций.	Иммуносупрессивное действие ГКС.	Частота проявлений при системном применении зависит от длительности лечения, доз препаратов и исходного иммунного статуса пациента.		Иммуносупрессоры, живые вакцины.	Иммуностимуляторы, антибактериальные, противогрибковые и противовирусные ЛС
Изменение массы тела	Повышение массы	Повышение аппетита.	Триамцинолон, метилпреднизолон.	Дексаметазон, бетаметазон.		Диета, исключение дексаметазона, бетаметазона.
	Похудание	Катаболический эффект ГКС	Дексаметазон, бетаметазон.	Триамцинолон, метилпреднизолон.	Антиметаболиты, аноректики.	Анаболики, аминокислоты.
Изменения психики	Бессонница, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, психоз.	Ингибирование вторичного захвата катехоламинов, повышение чувствительности адренорецептора. Сдвиги электролитного баланса в ЦНС	Метилпреднизолон.		Психостимуляторы, адrenomостимуляторы. резерпин, изониазид	Исключение ГКС у больных с психозами в анамнезе. При необходимости назначение метилпреднизолона, психотропные ЛС.
Развитие кушингоидного синдрома.	Лунообразное лицо, ожирение верхней половины тела, повышение	Комплекс метаболических изменений, свойственный высокому	Метилпреднизолон.			Назначение Метилпреднизолона, альтернирующие схемы лечения.

	шение АД, остеопороз, аменорея, стрии, отеки, нарушение психики.	содержанию ГКС в организме.				
Супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.	Ухудшение общего состояния, слабость, тошнота, снижение секреции ЛГ, СТГ, инсулина, кальцитонина, нарушение менструального цикла. Замедление полового созревания.	Супрессионный эффект ГКС по механизму обратной связи.	Метилпреднизолон, флукортолон.	Дексаметазон, бетаметазон. депо-препараты ГКС.		Предпочтительнее метилпреднизолон, ГКС короткого действия. Альтернирующие схемы лечения.

Схемы лечения глюкокортикоидами

- *Непрерывная* схема применения глюкокортикоидов, в том числе для заместительной терапии, используется наиболее часто. При назначении препаратов необходимо учитывать физиологический суточный ритм секреции этих гормонов, т.е. 2/3 суточной дозы назначают утром, 1/3 — днём. Следует учитывать, что пролонгированные препараты для циркадной терапии непригодны, так как приводят к выраженному угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

- *Альтернирующая* схема назначения глюкокортикоидов предполагает приём обычно удвоенной суточной дозы препарата однократно утром через день. При такой схеме лечения у большинства пациентов существенно снижается частота угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (при той же эффективности) по сравнению с непрерывной поддерживающей терапией.

- *Интермиттирующая* схема назначения напоминает альтернирующую, однако глюкокортикоиды применяют короткими курсами (по 3—4 дня) с 4-дневными интервалами между ними. Эта схема также предпочтительнее непрерывного применения.

- *Пульс-терапия* характеризуется назначением сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок пациентам с тяжёлыми и опасными для жизни заболеваниями или состояниями (например, системными коллагенозами, васкулитами, тяжёлым ревматоидным артритом с поражением внутренних органов, рассеянным склерозом). Препаратом выбора считают метилпреднизолон.

При длительной терапии глюкокортикоидами возникает необходимость в снижении дозы до минимальной эффективной, а иногда и в полной отмене препарата. Необходимость в прекращении приёма глюкокортикоида может возникнуть не только при положительной динамике заболевания, но и при появлении тяжёлых побочных эффектов препарата.

Принцип выбора различных препаратов.

Глюкокортикоиды обладают разной степенью активности. 1 мг преднизолона соответствует 5 мг кортизона, 4 мг гидрокортизона, 1,2 мг метилпреднизолона, 0,8 мг триамцинолона, 0,15 мг дексаметазона и 0,15 мг бекламетазона.

В медицинской практике используют целый ряд препаратов, между которыми существуют некоторые различия.

При экстренной терапии таких тяжёлых состояний, как отек мозга, легких, шок, инфекционный токсикоз с гипертермией и пр., необходимо выбирать препараты для внутривенного введения. В чрезвычайно тяжёлых случаях (типа молниеносной пурпуры и некоторых других) можно в течение 1-2 дней вводить очень высокие дозы - до 20-30 мг/ (кг/сут) преднизолона или эквивалентные количества других стероидов. В остальных же случаях

назначают обычные дозы глюкокортикоидов: для преднизолона это 1 мг/кг или 40-60 мг/м² поверхности тела в сутки, соответственно применяют эквивалентные дозы других кортикостероидов. При ревматизме применяют преднизолон в дозе 0,5-1 мг/ (кг/сут), но не более 20 мг.

При назначении кортикостероидов рекомендуется учитывать суточный ритм секреции эндогенных гормонов коры надпочечников. В начале лечения большую часть (обычно $\frac{2}{3}$) дозы следует назначать утром, в 7-8 ч, остальную часть - днем, в 13-14 ч. при делении суточной дозы на три приема, их вводят в 7, 10 и 13ч, соответственно $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{4}$ суточной дозы. После перехода на поддерживающую дозу, составляющую обычно $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ от средней терапевтической, ее рекомендуют назначать в один прием утром.

Взаимодействие с ЛС других групп

Комбинации глюкокортикостероидов нерациональны со снотворными ЛС группы барбитуратов, противосудорожными ЛС, антигистаминными ЛС, кардиотоником дигитоксином, антибиотиками — левомицетином и изоксазолпенициллинами, так как ускоряется их биотрансформация в печени. Вместе с тем, фенобарбитал и противосудорожное ЛС дифенин, антибиотик рифампицин ускоряют биотрансформацию в печени глюкокортикостероидов. Комбинации с нестероидными противовоспалительными ЛС опасны в плане усиления ulcerогенного действия и возможности развития желудочно-кишечных кровотечений. Кроме того, комбинации с парацетамолом могут усилить гепатотоксичность. Комбинации с ЛС из группы непрямых антикоагулянтов (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.) опасны из-за возможности усиления геморрагии. Комбинации с противодиабетическими ЛС, применяемыми per os (букарбан, глибекламид, глиформин и др.), опасны в плане развития гипогликемии.

Опасны комбинации глюкокортикостероидов с сердечными гликозидами ввиду возможности развития гипокалиемии и, тем самым, усиления побочного действия последних. Также, чтобы избежать развитие гипокалиемии, нежелательны комбинации с калийнесберегающими мочегонными ЛС (тиазидные диуретики, петлевые диуретики и т.д.).

При совместном назначении глюкокортикостероидов и антибиотика амфотерицина В возможно развитие сердечной недостаточности вследствие дилатации камер сердца.

При комбинированном применении глюкокортикостероидов и анаболических стероидов усиливается гидрофильность тканей.

Глюкокортикостероиды нельзя смешивать в одном шприце с антикоагулянтом прямого действия гепарином ввиду образования осадка.

Целесообразно при лечении бронхообструктивного синдрома комбинировать глюкокортикостероиды с селективными β_2 -адреностимуляторами, метилксантинами, М-холинолитиками для ингаляционного приема и ЛС, подавляющими высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии.

Клиническая фармакология

стероидных противовоспалительных средств (СПВС)

1. Укажите среднетерапевтическую дозу преднизолона

- А. 1-2 мг/кг*
- В. 5-7 мг/кг
- С. 10 мг/кг
- Д. 3 мг/кг

2. У больного с приступом бронхиальной астмы введение эуфиллина не оказало эффекта. Укажите путь введения глюкокортикостероидов (ГКС).

- А. подкожно
- В. внутривенно, струйно*
- С. внутрь
- Д. внутримышечно

3. Не является побочным действием ГКС

- А. гипертония
- В. остеопороз
- С. гипокалиемия
- Д. гипотония*

4. Показание к применению ГКС

- А. гипертоническая болезнь
- В. язвенная болезнь желудка и 12перстной кишки
- С. коллагенозы*
- Д. болезнь Иценго-Кушинга

5. Отмена ГКС при длительном применении их per os

- А. сразу отменим
- В. перейдем на парентеральное введение
- С. постепенное уменьшение дозы ГКС (при улучшении состояния больного и лабораторных данных)*
- Д. уменьшая дозу отменим в течение 3 дней

6. Какой синдром может развиваться при резкой отмене длительно применяемых ГКС?

- А. синдром Видаля
- В. синдром отмены*
- С. синдром Лайелла
- Д. синдром Рейя

7. Одновременное назначение ГКС и тиазидных диуретиков опасно развитием...

- А. гипокалиемии*
- В. гиперкальциемии
- С. гиперкалиемии
- Д. гипермагниемии

8.Какой ГКС задерживает воду и натрий в организме?

- А.гидрокортизон*
- В.преднизолон
- С.дексаметазон
- Д.триамцинолон

9.Какие препараты относятся к СПВС?

- А.дексаметазон, преднизолон*
- В.индометацин, вольтарен
- С.метилурацил, левамизол
- Д.эргокальциферол, тиамин

10.Побочное действие, не характерное для ГКС

- А.стероидный диабет
- В.синдром Иценго-Кушинга
- С.артериальная гипотония*
- Д.задержка воды и натрия

11.Показание к назначению ГКС

- А.язвенная болезнь желудка и 12перстной кишки
- В.остеопороз
- С.гипертоническая болезнь III ст
- Д.тяжёлая аллергическая реакция*

12.Ускоряет элиминацию ГКС

- А.фенобарбитал*
- В.эритромицин
- С.индометацин
- Д.аскорбиновая кислота

13.Какой препарат входит в группу природных СПВС

- А.преднизолон
- В.дексаметазон
- С.гидрокортизон*
- Д.кеналог

14.Побочным действием какого СПВС является миопатия?

- А.гидрокортизон
- В.преднизолон
- С.триамцинолон*
- Д.дексаметазон

15.Длительность применения ГКС не сопровождающаяся побочными действиями

- А.10 дней
- В. 2-4 дня*
- С. 1 месяц
- Д. 2 недели

16.Какое ЛС ускоряет элиминацию глюкокортикоидов?

- А. строфантин
- В. фенобарбитал*
- С. пенициллин
- Д. индометацин

17.Побочное действие ГКС

- А. псевдомембранозный колит
- В. ортостатический коллапс
- С. синдром отмены*
- Д. феномен тахифилаксии

18.На какие фазы воспаления действуют глюкокортикоидные средства?

- А. альтерация, эксудация
- В. альтерация, пролиферация
- С. альтерация, эксудация, пролиферация*
- Д. пролиферация, эксудация

19.Режим дозирования глюкокортикостероидов при пероральном введении

- А. 50% утром, 50% вечером
- В. 70% утром, 30% вечером
- С. 30% утром, 70% вечером
- Д. 100% дозу нужно дать до 14 часов разделив на 3 приема*

20.Как отменяют длительно перорально применяемые глюкокортикостероиды?

- А. сразу отменяют
- В. переходят на парентеральное введение
- С. после улучшения состояния больного постепенно уменьшая дозу*
- Д. уменьшая дозу в течении 3 дней

Задачи

1. Мальчик 12 лет (масса тела 38 кг) поступил в стационар на 3-й день от начала болезни с жалобами на слабость, фебрильную лихорадку, болезненность и припухлость в области правого голеностопного и левого лучезапястного суставов.

В анамнезе: хронический декомпенсированный тонзиллит, хронический гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией желудка.

На основании данных клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз: Ревматизм I, активная фаза. Активность III ст. Эндомиокардит. Полиартрит.

Назначен преднизолон в суточной дозе 30 мг и ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 2 г.

Оцените фармакотерапию с позиций ее эффективности и безопасности.

Если сочтете необходимым, дайте предложения по оптимизации фармакотерапии.

**Для улучшения противовоспалительного эффекта при ревматизме салицилаты сочетают с глюкокортикостероидами. Это способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса, ограничению развития пороков сердца (стеноза или недостаточности клапанов). Однако глюкокортикостероиды ускоряют элиминацию (биотрансформацию) салицилатов и снижают их концентрацию в крови и тканях.*

**Так как у больного в анамнезе хронический гастродуоденит (аспирин обладает ulcerогенным действием), вместо аспирина рациональнее назначить ибупрофен.*

2. У больного гормонозависимая бронхиальная астма. Получает преднизолон по 30 мг в день (1 табл. 5мг). Обратился в аптеку для приобретения преднизолона, но в аптеке его не оказалось. Фармацевт предложил дексаметазон.

Сколько таблеток дексаметазона должен принимать больной в день?

**Больной должен принимать в день 6 таблеток дексаметазона, т.к. терапевтический эффект всех таблетированных ГКС приравнивается 1 табл. преднизолона.*

Литература

1. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М. 1990.
2. Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология. Л. 1987.
3. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. М. 2006, 2008
4. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия. Т.1990.
5. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Л. 1989.
6. Шамсиев С.Ш., Шамсиев Ф.С., Еренков Р.А. Лекарственная терапия в педиатрии. Т. «Ибн Сино» 1998.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. (Пособие для врачей) Том 1-2. Ташкент 2000.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2007.
9. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: в 2 т./ пер. с англ. М.: Медицина, 1991
10. Атлас лекарственных средств: — Москва, СИА Интернейшнл ЛТД., Оникс 21 век, Мир, 2003 г.- 618 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.
12. Лекарственные препараты. Домашний справочник: Е. А. Василенко — Санкт-Петербург, Феникс, 2009 г.- 256 с.
13. Новейший справочник современных лекарственных средств. 10 000 наименований лекарственных препаратов: — Санкт-Петербург, Харвест, 2010 г.- 640 с.
14. Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор. Выпуск 11, 2008
15. Справочник важнейших лекарственных средств: — Москва, Оникс 21 век, Мир и Образование, 2004 г.- 448 с.

/