ГБОУ ВПО КемГМА Росздрава .

Кафедра дерматовенерологии.

Рациональная фармакотерапия глюкокортикоидами

Выполнил: инт. Попова М.А.

Кемерово, 2013

Со времени введения в лечебную практику глюкокортикоидов, применение их в дерматологии стало находить все большее распространение. Назначение ГК терапии показано при многих кожных заболеваниях, причем применяются как и местные лекарственные формы, так и системные глюкокортикостероиды.

Глюкокортикоиды сравнивают с обоюдоострым мечом. С одной стороны, они являются препаратами, обладающими мощной терапевтической активностью, обладая сильным противовоспалительным, противоаллергическим и иммуносупрессивным действием, позволяют быстро добиться положительной динамики состояния пациента, а с другой, - многочисленные нежелательные реакции являются причиной обращения к глюкокортикоидам тогда, когда исчерпаны возможности терапии другими лекарственными средствами.

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

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

Заместительная терапия глюкокортикоидами необходима при надпочечниковой недостаточности. При этом виде терапии используют физиологические дозы глюкокортикоидов, при стрессовых ситуациях (например хирургическая операция, травма, острое заболевание) дозы увеличивают в 2-5 раз.

Супрессивная терапия глюкокортикоидами применяется при адреногенитальном синдроме - врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. При этом глюкокортикоиды используют в фармакологических (супрафизиологических) дозах. Бóльшую (2/3) часть дозы назначают на ночь, чтобы, по принципу отрицательной обратной связи, предотвратить пик выброса АКТГ.

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

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

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

Лимитирующая фармакодинамическая терапия: назначают при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (системная красная волчанка, системная склеродермия и др.). Длительность терапии составляет, как правило, несколько месяцев, глюкокортикоиды применяют в дозах, превышающих физиологические (2-5 мг/кг/сут), с учетом циркадного ритма. глюкокортикоид терапия противовоспалительный

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

альтернирующая терапия - используют глюкокортикоиды короткой/средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), однократно, утром (около 8 ч), каждые 48 ч;

интермиттирующая схема - глюкокортикоиды назначают короткими курсами (3-4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами;

пульс-терапия - быстрое в/в введение большой дозы препарата (не менее 1 г) - для неотложной терапии. Препарат выбора для пульс-терапии - метилпреднизолон (лучше других поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты).

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

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

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

Хронотерапевтический подход

Учитывая циркадный физиологический ритм выделения глюкокортикоидов, при постоянном лечении нельзя делить суточную дозу глюкокортикоидов на 3-4 части и принимать через равные промежутки времени, так как при этом возрастает риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В то же время, прием глюкокортикоидов в утренние часы снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития остеопороза, поскольку утром гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокортикоидов.

В большинстве случаев препараты глюкокортикоидов следует принимать в виде одной утренней дозы, что особенно касается препаратов длительного действия. Вторым вариантом является прием большей части препарата (2/3-3/4) утром и оставшейся меньшей части около полудня.

При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно - на 2,5 мг каждые 1-3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг преднизолона.

Эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Основные эффекты ГКС

Противовоспалительное действие, иммуномодулирующее и противоаллергическое действие

Глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления, независимо от вызвавшей его причины.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан со способностью препаратов этой группы увеличивать экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, ингибирующих фосфолипазу А2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образования из нее медиаторов воспаления - простагландинов и лейкотриенов.

Глюкокортикоиды повышают связывание гистамина и серотонина в коже, понижают чувствительность нервных окончаний к нейропептидам и гистамину. Препараты этой группы тормозят синтез интерлейкинов ИЛ 1, ИЛ 6, фактора некроза опухоли, других противовоспалительных цитокинов, стабилизируют клеточные мембраны, мембраны лизосом, уменьшают проницаемость капилляров, а также тормозят миграцию эозинофилов и нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность, угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.

Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность. Глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Глюкокортикоиды улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, вызывают вазоконстрикцию капилляров, уменьшают экссудацию жидкости.

Влияние на обменные процессы.

Водно-электролитный обмен.

Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия.

Уровень калия, натрия и хлоридов крови и выделение их мочой часто бывает в пределах нормы. Однако может возникать повышенное выделение калия мочой и гипокалиемия, доходящая до уровня 7-9 мг%.

Углеводный обмен.

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови, увеличивают глюконеогенез из аминокислот в печени, тормозят захват и утилизацию глюкозы клетками периферических тканей, угнетают активность ключевых ферментов гликолиза, повышают синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, ускоряется процесс перевода углеводов в жиры.

Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета. Таким образом, глюкокортикоиды являются контринсулярными гормонами.

Белковый обмен.

Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной тканях. Это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран. Приводит к увеличению содержания свободных аминокислот и продуктов азотистого обмена в плазме крови.

Жировой обмен.

Повышают анаболизм жиров в подкожной жировой клетчатке и других тканях.

Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса - липогенез.

Минеральный обмен.

Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия, поражается костная ткань. При лечении преднизолоном более 6 месяцев при суточной дозе более 7,5 мг по преднизолону кость теряет до 30 % кальция.

Подавляется секреция антидиуретического гормона, увеличивается скорость клубочковой фильтрации и стимуляция выделения натрия и воды из организма (при коротких курсах),

стимуляция синтеза альдостерона и задержка натрия и жидкости, нарастание отечного синдрома (при длительном применении).

Увеличивается содержание калия и кальция в плазме крови, что приводит к гипокалигестии и гиперкальциурии. Помимо гипокалиемии нередко развитие гипохлоремии и гипернатриемии.

Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), в меньшей - полусинтетическим (преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов - триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона - минералокортикоидная активность отсутствует.

Увеличивается содержание мочевины, мочевой кислоты в крови, может развиться мочекислый диатез.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

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

Влияние на систему крови.

Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению. В то же время, они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 часов, восстановление исходного состояния - через 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

Влияние на зндокринную систему.

Отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием.

Кроме того, глюкокортикоиды вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза.

Длительный прием ГК приводит к истощению инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Побочные действия ГКС.

Риск появления побочных действий, как правило, повышается с увеличением дозы и длительности применения ГКС.

Желудочно - кишечный тракт.

ГК способны вызывать язву желудка и ДПК за счет усиления секреции соляной кислоты и уменьшения продукции слизи и гидрокарбонатов и торможения регенерации эпителия. Стероидные язвы нередко протекают малосимптомно или бессимптомно, манифистируя кровотечением и перфорацией (частота менее 1%). Это осложнение чаще вызывает преднизолон. Возможно развитие панкреатита и жировой дистрофии печени, (этиология возможно свзана с гипертрофией жировых клеток).

Костно - мышечный аппарат.

Миопатия обусловлена катаболическим действием ГК и встречается у 1-10% больных. Стероидные миопатии проявляются слабостью и атрофией скелетных мышц. Наиболее часто это осложнение вызывает триамцинолон.

Механизм ишемических некрозов костей не ясен. Предполагается, что гипертрофия жировых клеток костного мозга приводит к внутрикостной гипертензии и нарушению кровотока внутри костной ткани.

Наиболее неблагоприятным последствием длительной ГК терапии является остеопороз. Развитие остеопороза объясняется замедлением всасывая Са в ЖКТ, усилением синтеза паратиреоидного гормона и усилением резорбции костной ткани, как следствие угнетения синтеза белка происходит распад белкового матрикса костей, а также ГКС обладают прямым угнетающим действием на остеобласты.

Сердечно сосудистая система с система крови.

Длительное лечение ГК может сопровождаться повышением АД и дистрофическими изменениями миокарда. Артериальная гипертензия обусловлена повышением чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам, задержкой натрия и воды (частота 1-10%).

Потери калия, в основном интрацеллюлярного компонента, оказывает влияние на формирование ряда симптомов заболевания, как, например, мышечная слабость, развитие сердечной недостаточности.

Поражение сосудистой стенки с развитием «стероидного васкулита» чаще вызывается фторированными ГК (дексаметазоном и триамцинолоном). Характеризуется повышенной проницаемостью сосудов. Проявляется кровоизлияниями в кожу предплечий, слизистые оболочки полости рта, конъюнктиву глаз, эпителий желудочно-кишечного тракта.

Повышение свертываемости крови может приводить к образованию тромбов в глубоких венах и тромбоэмболиям.

Длительное лечение ГК может индуцировать атеросклеротическое поражение сосудов, что связывают со способностью ГК вызывать нарушение липидного обмена.

Нарушение обмена электролитов, наряду с изменением стенок капилляров и артериол, создает наклонность к развитию отеков.

Лечение высокими дозами ГК может приводить к задней субкапсулярной катаракте и глаукоме.

Эндокринная система.

Не так уж редко возникает гипергликемия, особенно в начале лечения. Она может компенсироваться повышением синтеза инсулина, но в ряде случаев приводит к сахарному диабету.

Отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием.

Угнетение гипоталамогипофизарнонадпочечниковойсистемы может происходить при нанесении препарата, обладающего слабой активностью, на участок кожи, составляющий 20% поверхности тела, и под плотно закрытой повязкой.

При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки преднизолона или 10-30 мг/сутки гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия. Причем, полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит только через 6-12 месяцев.

При курсе глюкокортикоидов до 10 дней (в дозе не более 40 мг преднизолона в сутки) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме глюкокортикоидов в течение нескольких недель может возникнуть атрофия коры надпочечников.

В наибольшей степени угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечается при приеме фторированных глюкокортикоидов - триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона, обладающих наиболее продолжительным действием.

Кроме того, глюкокортикоиды вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза, вторичного бесплодия.

Кожа

Длительное применение ГК может приводить к различным поражениям кожи. Наиболее частыми среди местных побочных явлений при применении сильных глюкокортикоидов(особенно фторированных): ухудшение заживления раневой поверхности, появление стероидных угрей на лице, стрий, телеангиоэктазий, присоединение вторичной бактериальной и или грибковой инфекции. Связано развитие кожных проявлений со способностью ГК подавлять синтез коллагена фибробластами кожи, тормозить синтез глюкозамингликанов, уменьшать количество в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме - тучных клеток. Замедление регенерации тканей связано с антианаболическим и катаболическим действием ГК на белковый обмен - снижением синтеза белков из аминокислот, усилением распада белков.

Психоэмоциональные нарушения.

Возможны также нервные и психические расстройства: инсомния, возбуждение (с развитием в некоторых случаях психоза), эпилептиформные судороги, эйфория.

У многих больных, даже получающих низкие дозы ГК могут развиться повышенная раздражительность и бессонница. Очень тяжелым осложнением является стероидный психоз, который развивается при назначении высоких доз преднизолона - более 30 мг/сутки.

Обычно считают, что характер основного соматического заболевания в большинстве случаев не играет значительной роли в качестве причины психозов, психические нарушения чаще возникают у ослабленных больных или тяжелом, длительном течении соматического заболевания. Распространено мнение, что психические нарушения чаще развиваются у лиц с преморбидными невротическими и психотическими нарушениями, плохой адаптацией к окружающим, эмоциональной неустойчивостью, наличием психических заболеваний у родственников.

Ятрогенный (экзогенный) синдром Иценко - Кушинга.

При непродолжительном использовании (менее 1 нед) даже больших доз топических стероидов серьезные побочные эффекты обычно не отмечаются. Но необходимо помнить, что у детей ятрогенный синдром Иценко - Кушинга может развиться очень быстро. Это связано с более высокой абсорбцией препарата у детей и большим значением соотношения площади поверхности кожи к массе тела. Описаны случаи развития синдрома у взрослых, системоне действие обусловлено длительным применением, нанесением на обширные участки тела, с одновременным использованием окклюзионных повязок.

Клиническое проявление синдрома Иценко - Кушинга.

Основным клиническим проявлением является в первую очередь диспластическое ожирение («кушингоидное»), которое наблюдается практически у всех больных и характеризуется своеобразным перераспределением жировой клетчатки (даже при отсутствии ожирения при очень тяжелых формах заболевания) - избыточное отложение жира отмечается в верхней половине туловища - липогенез, при сравнительно тонких конечностях - сочетание липолиза и мышечной атрофии. Лицо становится лунообразным, приобретает багрово-красный цвет, иногда с цианотическим оттенком («матронизм»). Кожные покровы истончаются, становятся сухими. На коже появляются гиперпигментация, многочисленные высыпания типа акне, а также ярко-багровые или фиолетовые стрии. Стрии располагаются преимущественно на животе, молочных железах, боковых поверхностях туловища, внутренних поверхностях бедер, плечах. В отличие от других видов ожирения, на тыльной стороне кисти истончаются кожа и жировая клетчатка. Волосы становятся ломкими, выпадают. У женщин вследствие избытка половых стероидов отмечают избыточное оволосение, аменорею. У детей избыточное оволосение появляется на лбу, щеках, лобке, спине и поясничной области. Характерным для гиперкортицизма и важнейшим диагностическим признаком является наличие выраженного остеопороза (особенно в грудном и поясничном отделах позвоночника). Пациенты выглядят слабыми, сутулыми, становятся меньше ростом (за счет компрессии позвонков), возникает боль в костях. Ухудшается память, появляется сонливость. Среди других симптомов гиперкортицизма наиболее значимы повышение артериального давления, изменение психики больных (от депрессии до агрессивности и стероидных психозов), зачастую приводящее к суицидальным попыткам, нарушение терморегуляции и аппетита (ночное чувство голода), полидипсия. Развивается стероидный сахарный диабет либо чаще - нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная продукция кортикостероидов обусловливает задержку натрия, гипокалиемию и гипокалиемический алкалоз, что, в свою очередь, приводит к развитию электролитно-стероидной миокардиодистрофии с мерцанием предсердий и экстрасистолией. В результате этих процессов на фоне артериальной гипертензии возникает сердечная недостаточность, которая может привести к смерти пациента.

Глюкокортикостероиды назначаются с осторожностью в следующих клинических ситуациях:

§ Болезнь Иценко-Кушинга.

§ Сахарный диабет.

§ Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

§ Тромбоэмболия.

§ Артериальная гипертензия.

§ Почечная недостаточность тяжелой степени.

§ Психические заболевания с продуктивной симптоматикой.

§ Системные микозы.

§ Герпетическая инфекция.

§ Туберкулез (активная форма).

§ Сифилис.

§ Период вакцинации.

§ Гнойные инфекции.

§ Вирусные или грибковые заболевания глаз.

§ Заболевания роговицы, сочетающиеся с дефектами эпителия.

§ Глаукома.

§ Период лактации.

Профилактика осложнений терапии глюкокортикоидами.

Для предупреждения осложнений ГК терапии необходимо придерживаться следующих основных принципов:

Назначать ГК только тогда, когда не достигнут терапевтический эффект другими, менее активными лекарственными средствами. Исключения составляют надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром, некоторые ревматические заболевания и неотложные состояния.

За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять ГК в соответствии с циркадным ритмом.

Применять системные ГК в минимально необходимой дозе.

Максимально широко использовать альтернирующую терапию.

После достижения желаемого результата дозу постепенно снижать до минимально эффективной.

Использовать ГК средней продолжительности действия.

При курсе лечения более 10 дней отмену ГК производить с постепенным снижением их дозы.

После отмены ГК, которые применялись на протяжении 2-х недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию ГК.

Методы контроля нежелательных реакций

1. Наблюдение за динамикой массы тела.

2. Контроль артериального давления, ЭКГ.

. Исследование сахара крови и мочи.

. Контроль электролитного состава плазмы.

. Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. ФГДС, кал на скрытую кровь, ОАК (анемия)

. Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Рекомендуется проводить денситометрию 2 раза в год.

. Офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.

. Контроль за развитием инфекционных осложнений.

Профилактика и лечение осложнений.

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

1. За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом(хронотерапевтический подход)

2. Максимально широко использовать альтернирующую терапию.

. При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы.

. После отмены глюкокортикоидов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

Профилактика поражений ЖКТ (стероидная язва)

. Прием таблетированных ГК после еды для уменьшения их ульцерогенного действия.

. Рекомендуется прем гастропротективных средств(нр алмагель).

. Также рекомендован прием Н2-блокаторов, таких как ранитидин 150 мг 2 раза в день или фамотидин 20 мг 2 раза в день или по 40 мг 1 аз в день

4. и холинолитиков на пример Гастроцептин (пирензепин) по 50 мг 2 раза в день за 30 мин до еды или предпочтительнее внутривенно 2 мл раствора гастроцептина + 200 мл NaCL /раствора Рингера / глюкозы 5%.

Профилактика стероидного диабета

. В диете ограничивают простые углеводы.

. На легкие формы стероидного диабета благоприятное влияние оказывает лечение

сульфанилмочевинными препаратами. Применение комбинации гликокортикоидов и сульфанилмочевинных препаратов может заметно ухудшить углеводной толеранс даже у здоровых опытных людей. При возникновении стероидного диабета следует немедленно прекратить лечение гликокортикоидами. Лишь после этого можно начать лечение препаратами сульфанилмочевинны.

. Если ГКС отменить невозможно - необходимо использовать инсулин.

. Обязательным лечение инсулином является при наличии кетоацидоза и ацетонурии.

Профилактика поражения кожи

При длительном местном применении ГКС на лице у молодых женщин часто возникает периоральный дерматит, для лечения можно применять тетрациклин в течение 4-6 недель.

Поскольку глюкокортикоиды для местного применения снижают сопротивляемость кожи и слизистых оболочек, что может привести к развитию суперинфекции, при вторичном инфицировании целесообразно сочетание в одной лекарственной форме глюкокортикоида с антибиотиком, например крем и мазь Дипрогент (бетаметазон + гентамицин), аэрозоли Оксикорт (гидрокортизон + окситетрациклин) и Полькортолон ТС (триамцинолон + тетрациклин) и др., или с антибактериальным и противогрибковым средством, например Акридерм ГК (бетаметазон + клотримазол + гентамицин).

Наряду с повышением терапевтического действия при использовании фторированных глюкокортикоидов увеличивается и частота развития побочных явлений. Вероятность развития как местных, так и системных побочных эффектов возрастает при нанесении на обширные поверхности и длительном использовании глюкокортикоидов. Из-за развития побочных эффектов применение фторсодержащих глюкокортикоидов ограничено при необходимости длительного использования, а также в педиатрической практике.

В последние годы путем модификации молекулы стероида получены местные глюкокортикоиды нового поколения, которые не содержат атомов фтора, но при этом характеризуются высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности (например мометазон в виде фуроата (элоком, унидерм, момат), метилпреднизолона ацепонат (адвантан).

Терапевтический эффект топических глюкокортикоидов зависит также от применяемой лекарственной формы. Глюкокортикоиды для местного применения в дерматологии выпускаются в форме мазей, кремов, гелей, эмульсий, лосьонов и др. Способность к проникновению в кожу (глубина проникновения) убывает в следующем порядке: жирная мазь>мазь>крем>лосьон (эмульсия). При хронической сухости кожи проникновение глюкокортикоидов в эпидермис и дерму затруднено, поэтому при дерматозах, сопровождающихся повышенной сухостью и шелушением кожи, лихенизацией целесообразнее применять мази, это в несколько раз увеличивает проникновение ЛС в кожу. При острых процессах с выраженным мокнутием целесообразнее назначать лосьоны, эмульсии.

Профилактика артериальной гипертензии и патологии сердца.

Больным, получающим ГК, рекомендовать диету, богатую белком и кальцием, с ограничением легко усваиваемых углеводов, поваренной соли (до 5 г/сутки) и жидкости (до 1,5 л в день).

С целью уменьшения экскреции кальция с мочой возможно назначение тиазидных диуретиков и ограничение потребления натрия. Рационально использовать комбинированную терапию витамином D, кальцием и тиазидами, однако она требует тщательного контроля уровня кальция в сыворотке крови.

Для предотвращения гипокалиемии тиазидные диуретики можно применять в комбинации с калийсберегающими диуретиками (например, триамтереном).

Профилактика остеопороза

При длительном приеме глюкокортикоидов в дозах более 7,5 мг/сут - в эквиваленте по преднизолону - возможно развитие остеопороза длинных трубчатых костей

Бисфосфонаты - ингибиторы резорбции кости. Для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин зарегистрированы алендроновая, ризедроновая, золедроновая кислоты. Рекомендуемая продолжительность непрерывного лечения бисфосфонатами не более 5 лет.

Назначение алендроната в дозе 5 и 10 мг/сутки (эквивалетно 70мг\неделю) или ризедроната в дозе 5мг/сутки позволяет увеличить минеральную плотность позвоночника, большого вертела и шейки бедра.

Кальций и витамин D

Рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ, а элементного кальция 1000-1500 мг; длительность лечения не ограничена (по 2 таб Кальций Д3 форте)

Альфакальцидол (Альфа Д3 тева, Оксидевит) Рекомендуемая суточная доза 1,0мкг.

Назначение парентеральной (100МЕ) и интраназальной формы (200МЕ) кальцитонина лосося(Алостин, Остеовер) эффективно в отношении увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника при профилактике илечении глюкокортикоидного остеопороза.

Заместительная гормональная терапия

Увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Снижение риска переломов позвонков и периферических переломов недоказано. Тестостерон в профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза у мужчин повышает МПК позвонков. Рутинное назначение при отсутствии других показаний (например, гипогонадизм у мужчин) не рекомендуется.

При длительном применении ГК настороженность следует проявлять также в отношении возможного возникновения асептического некроза костей. При появлении любых «новых» выраженных болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами

Инфекционным осложнениям (бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным) особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. При их развитии, помимо проведения специфической терапии, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикоидов или перевести больного на альтернирующую терапию.

Бактериальные инфекции возникают наиболее часто. Проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафилококки и грам(-) бактерии кишечной группы. Это надо иметь в виду при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Туберкулез. Больные с положительными туберкулиновыми реакциями подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии глюкокортикоидами они должны с профилактической целью получать изониазид.

Вирусные инфекции. Применение глюкокортикоидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций, отмечены случаи смерти от ветряной оспы и других герпетических инфекций. Поэтому при контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 часов должен получить специфический иммуноглобулин. При развитии этих инфекций следует провести лечение ацикловиром внутривенно в течение 7 дней.

Профилактика вторичного бесплодия и аменореи.

Женщинам необходима ЗГТ эстрогенами, или комбинированными препаратами эстрогена и прогестерона.

Мужчинам при развитии синдрома Иценко -Кушинга (гипогонадизм) при уровне тестостерона ниже физиологической нормы (<300 нг/мл) следует назначать заместительную терапию. Дефицит тестостерона также является одной из причин развития остеопороза.

Психоэмоциональные нарушения.

Продолжительность психозов при лечении стероидными гормонами различна, но преобладают кратковременные, длящиеся от нескольких дней до 2 - 3 недель, 85% психозов заканчивалось спонтанным выздоравливанием, в 7,3% лечат с применением электросудорожной терапии, и в 4,9% случаев - другие виды лечения. Рекомендуется назначать антипсихотические средства (галоперидол) после консультации с психиатром.

При назначении ГКС помнить о взамодействии их с другими ЛС и исходя из этого корректировать лечение.

При одновременном применении глюкокортикостероидов с другими лекарственными препаратами могут отмечаться следующие эффекты:

§ С антацидами - снижение всасывания глюкокортикостероидов.

§ С барбитуратами, гексамидином, дифенином, карбамазепином, димедролом и рифампицином - ускорение биотрансформации глюкокортикостероидов в печени.

§ С изониазидом и эритромицином - замедление биотрансформации глюкокортикостероидов в печени.

§ С салицилатами, бутадионом, барбитуратами, дигитоксином, пенициллином и хлорамфениколом - усиление элиминации указанных препаратов.

§ С изониазидом - нарушения психики.

§ С резерпином - депрессивные состояния.

§ С трициклическими антидепрессантами - повышение внутриглазного давления.

§ С адреномиметиками - усиление действия этих препаратов.

§ С теофиллином - развитие кардиотоксических эффектов и усиление противовоспалительного действия глюкокортикостероидов.

§ С диуретиками, амфотерицином, минералокортикоидами - повышение риска развития гипокалиемии.

§ С непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками, бутадионом, ибупрофеном и этакриновой кислотой - геморрагические осложнения.

§ С индометацином и салицилатами - язвенное поражение пищеварительного тракта.

§ С парацетамолом - повышение токсичности этого препарата.

§ С азатиоприном - повышение риска возникновения миопатий, катаракты.

§ С меркаптопурином - возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

§ С хингамином - возможно усиление нежелательных эффектов этого препарата (дерматита, миопатии, помутнения роговицы).

§ С метандростенолоном - усиление терапевтических и нежелательных эффектов глюкокортикостероидов.

§ С андрогенами и препаратами железа - усиление эритропоэза за счет повышения синтеза эритропоэтина.

§ С сахароснижающими препаратами - снижение эффективности этих препаратов.

глюкокортикоид терапия противовоспалительний

Источники

1. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций,передаваемых половым путём. М-Литтерра, 2005. - 888 с.

2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глютокортикоидные препараты. - Смоленск, 1997.- 64 с

. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: учебник. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2012. - 544 с.: ил.

. Учебное пособие для медицинских вузов /Сост. О.В. Симонова, Б.Ф. Немцов. - Киров: Кировская государственная медицинская академия , 2007. - 96 с.

. Н.М. Шупенько Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике. Український журнал дерматології, венерології, косметології, № 3, ВЕРЕСЕНЬ 2004

. Применение системных глюкокортикостероидов при атопическом дерматите и бронхиальной астме, Журнал "Медицинский совет" № 7-8, 2008г.

. Клиника, диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга, Здоров`я Украiни, - 10/1 июнь 2007 года, стр. 80-81