МОЗ України

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Кафедра терапії та ревматології

Зав. каф. – проф. Коваленко В.М.

**Реферат на тему:**

**«Кінічна фармакологія глюкокортикоїдів і деякі аспекти їх практичного застосування»**

Виконав:

лікар-інтерн Івасенко В.В.

Куратор:

доцент Іваницька Л.М.

Київ – 2010

**План**

1. Клінічна фармакологія глюкокортикоїдів
2. Пульс-терапія глюкокортикоїдами
3. Місцеве застосування глюкокортикоїдів

Література

**1 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ**

Глюкокортикоїди (ГК), як препарати, є структурними та функціональними аналогами гормонів, що синтезуються пучковою зоною кори надниркових залоз. Секреція ГК контролюється гіпофізом шляхом вивільнення кортикотропіну (АКТГ), секреція якого у свою чергу регулюється рилізинг-гормоном гіпоталамусу. Концентрація глюкокортикоїдів у крові (у тому числі і синтетичних аналогів) в обернено пропорційній залежності визначає швидкість вивільнення рилізинг-гормону, що характеризує регуляцію всієї системи за механізмом зворотного зв'язку. Секреція глюкокортикоїдів має добові коливання: найбільшу секрецію глюкокортикоїдів відзначають до 6-8 год ранку, найменшу - до середини ночі.

Лікарські препарати цієї групи поділяють на природні глюкокортикоїди (кортизон - прогормон, який утворює активний метаболіт гідрокортизон) і синтетичні (наприклад, преднізолон, дексаметазон).

Взаємозв'язок між хімічною структурою і фармакодинамікою

Всі глюкокортикоїди за хімічною будовою мають схожість з гідрокортизоном (кортизолом) і відрізняються хімічними групами, приєднаними до його молекули, що призводить до суттєвих змін їх властивостей.

Преднізон (кетогрупа замість гідроксильної в положенні 11) - прогормон (активний метаболіт утворюється в процесі біотрансформації).

Преднізолон (подвійний зв'язок між атомами вуглецю в положеннях 1 і 2) має в 4 рази більшу глюкокортикоїдну активність, ніж кортизол.

Метилпреднізолон (містить метильний радикал в положенні 6) за глюкокортикоїдною активністю в 5 разів перевершує кортизол.

Флудрокортизон (додавання атома фтору в положенні 9) перевершує кортизол як по глюкокортикоїдній (у 12 разів), так і по мінералокортикоїдній (в 125 разів) активності. Його призначають при первинній надниркової недостатності або гіпоальдостеронізмі.

Дексаметазон (додавання 16-метильної групи до молекули флудрокортизона) на відміну від флудрокортізона має незначну мінералокортикоїдної активністю, але зберігає високу глюкокортикоїдну.

Бетаметазон (за структурою ідентичний дексаметазону, за винятком метильної групи у положенні 16. Застосовують місцево.

Триамцинолон (заміна метильної групи в молекулі дексаметазону на 16-гідроксильну) за глюкокортикоїдною дією аналогічний метилпреднізолону, але практично не викликає затримки натрію в організмі.

Механізм дії та основні фармакодинамічні ефекти

Глюкокортикоїди дифундують через клітинні мембрани в цитоплазму і зв'язуються зі специфічними глюкокортикоїдними рецепторами. Утворений активований комплекс проникає в ядро і стимулює утворення і-РНК, що обумовлює синтез низки регуляторних білків. Ряд БАР (катехоламіни, медіатори запалення) здатний інактивувати комплекси «глюкокортикоїд-рецептор», знижуючи тим самим активність глюкокортикоїдів. Основні ефекти глюкокортикоїдів наступні.

Вплив на імунну систему.

- Протизапальна дія (переважно за алергічної та імунної форм запалення) внаслідок порушення синтезу ПГ, ЛТ і цитокінів, зменшення проникності капілярів, зниження хемотаксису імунокомпетентних клітин і зниження активності фібробластів.

- Пригнічення клітинного імунітету, аутоімунних реакцій при трансплантації органів, зниження активності Т-лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів.

Вплив на водно-електролітний обмін.

- Затримка в організмі іонів натрію і води (збільшення реабсорбції в дистальних відділах ниркових канальців), активне виведення іонів калію (для препаратів з мінералокортикоїдною активністю), збільшення маси тіла.

- Зменшення всмоктування іонів кальцію з їжею, зменшення їх вмісту в кістковій тканині (остеопороз), підвищення екскреції з сечею.

Вплив на обмінні процеси.

- На ліпідний обмін - перерозподіл жирової тканини (підвищене відкладення жиру в ділянці обличчя, шиї, плечового пояса, живота), гіперхолестеринемія.

- На вуглеводний обмін - стимуляція глюконеогенезу в печінці, зменшення проникності мембран клітин для глюкози (можливий розвиток стероїдного діабету).

- На білковий обмін - стимуляція анаболізму в печінці і катаболічних процесів в інших тканинах, зменшення вмісту глобулінів в плазмі крові.

Вплив на ССС - підвищення артеріального тиску (стероїдна артеріальна гіпертензія) внаслідок затримки рідини в організмі, збільшення щільності і чутливості адренорецепторів в серці і судинах, посилення пресорного дії ангіотензину II.

Вплив на систему гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози - пригнічення внаслідок механізму негативного зворотного зв'язку.

Вплив на кров - лімфоцитопенія, моноцитопенія і еозинопенія, в той же час глюкокортикоїди стимулюють проліферацію еритроцитів, збільшують загальну кількість нейтрофілів і тромбоцитів (зміни в клітинному складі крові виявляються вже через 6-12 годин після прийому і зберігаються при тривалому застосуванні цих ЛЗ протягом декількох тижнів).

Фармакокінетика

Всмоктування

Глюкокортикоїди для системного застосування погано розчинні у воді, добре - в жирах та інших органічних розчинниках. Вони циркулюють в крові переважно в зв'язаному з білками (неактивному) стані. Ін'єкційними формами глюкокортикоїдів є їх водорозчинні ефіри або солі (сукцинат, гемісукцинат, фосфат), що обумовлює швидкий початок дії. Дія дрібнокристалічних суспензій глюкокортикоїдів розвивається повільно, але може тривати до 0,5-1 міс; їх застосовують для внутрішньосуглобових ін'єкцій.

Препарати глюкокортикоїдів для прийому всередину добре усмоктуються з ШКТ, Максимальна концентрація в крові спостерігається через 0,5-1,5 год. Їжа уповільнює всмоктування, але не впливає на біодоступність препаратів.

Розподіл

При концентрації кортизолу в плазмі крові 200 мкг/л 95% його зв'язано з кортизолзв'язуючим альфа-глобуліном (транскортином), при цьому вміст вільного кортизолу складає всього 10 мкг/л. При концентрації кортизолу вище 200 мкг/л виникає повне насичення транскортину.

Всі синтетичні глюкокортикоїди в порівнянні з гідрокортизоном меншою мірою зв'язуються з білками плазми крові (на 60-70%) і практично повністю розподіляються у тканини, через це - ефективні в менших дозах. При гіпопротеїнемії (наприклад, на фоні цирозу печінки, нефротичного синдрому, синдрому мальабсорбції) терапевтичні дози глюкокортикоїдів можуть дати токсичну дію.

Метаболізм

Глюкокортикоїди метаболізуються в печінці шляхом окислення, відновлення і кон'югування і виділяються нирками у вигляді сульфатів і глюкуронідів. Синтетичні глюкокортикоїди також метаболізуються в печінці, але швидкість їх метаболізму нижча. Ще повільніше метаболізуються фторовані препарати. Швидкість метаболізму глюкокортикоїдів оцінюють по екскреції нейтральних 17-кортикостероїдів і транскортину.

Усі системні глюкокортикоїди проникають через плаценту, де гідрокортизон і преднізолон перетворюються в менш активні кортизон і преднізон. Дексаметазон і бетаметазон створюють високі концентрації в крові плода і можуть викликати пригнічення функцій наднирників, тому вагітним при необхідності віддають перевагу преднізолону, а не дексаметазону і бетаметазон.

Виведення

Природні глюкокортикоїди мають найбільш короткий Т1/2, Фторовані препарати - найбільш довгий. Т 1/2 препаратів в плазмі крові варіює від декількох хвилин до 5 год і відрізняється від тривалості їх активності. При нирковій недостатності Т 1/2 не змінюється, тому немає необхідності в корекції доз препаратів.

За тривалістю дії глюкокортикоїди для системного застосування поділяють на препарати короткої, середньої і тривалої дії.

Побічні ефекти

Частота і тяжкість ускладнень при прийомі глюкокортикоїдів зростає із збільшенням дози препарату та/або тривалості лікування. Використання альтернуючої терапії та місцеве (інгаляційне, нашкірне, внутрішньосуглобове) застосування препаратів зменшує частоту небажаних реакцій.

Найбільш часто розвиваються інфекційні ускладнення (бактеріальні, вірусні, грибкові, паразитарні), у тому числі туберкульоз (протипоказання до призначення глюкокортикоїдів), остеопороз, патологічні переломи кісток, компресійні переломи хребців, асептичний некроз головки стегнової кістки, крововиливи, вугри, атрофія шкіри і підшкірної клітковини, набряки, артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет, затримка росту і статевого дозрівання у дітей, нестійкий настрій, психози (при прийомі високих доз), глаукома (з можливим екзофтальм), гіперглікемія, гіперліпідемія, підвищення апетиту, синдром Кушинга, стероїдні виразки шлунка та кишечника, кровотечі з шлунково-кишкового тракту, езофагіт, панкреатит, вторинна надниркова недостатність (при скасуванні ГКС після їх тривалого застосування).

Профілактика вторинної надниркової недостатності - прийом препаратів лише в ранкові години, використання альтернирующей терапії, поступове зниження дози при відміні препарату.

Фактори ризику розвитку вторинної надниркової недостатності - застосування в дозі вище 2,5-5 мг/добу (у перерахунку на преднізолон), тривалість лікування більше 10-14 днів, прийом глюкокортикоїдів у вечірній час доби (прийом 5 мг преднізолону ввечері небезпечніше, ніж 20 мг вранці), застосування фторованих глюкокортикоїдів.

Основні прояви синдрому відміни пов'язані з вторинної надниркової недостатністю - нездужання, головний біль, депресія, артралгія, міалгія, біль у животі, відсутність апетиту, нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, слабкість, погіршення бронхіальної астми та посилення інших алергічних проявів.

У більшості випадків небажані ефекти глюкокортикоїдів не вимагають скасування препарату. Однак такі побічні дії, як затримка росту, остеопороз, катаракта незворотні навіть при скасуванні гормонотерапії.

Лікарська взаємодія

Дію глюкокортикоїдів посилюють еритроміцин (уповільнення їх метаболізму в печінці), саліцилати (збільшення не пов'язаної з білками фракції глюкокортикоїдів), естрогени. Індуктори мікросомальних ферментів печінки (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин) знижують ефективність глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди послаблюють дію антикоагулянтів, протидіабетичних і антигіпертензивних препаратів і посилюють дію теофіліну, адреноміметиків, іммунодепресантів, НПВС. При поєднанні глюкокортикоїдів з непрямими антикоагулянтами можливий розвиток виразок шлунка і виразкової кровотечі.

Показання до застосування і режим дозування

Препарати показані в якості замісної терапії при недостатності кори надниркових залоз, для придушення секреції АКТГ, патогенетичної терапії в якості протизапальних, протиалергічних, імуносупресивних і протишокових засобів.

Безперервна схема застосування глюкокортикоїдів, в тому числі для замісної терапії, використовується найбільш часто. При призначенні препаратів необхідно враховувати фізіологічний добовий ритм секреції цих гормонів, тобто 2/3 добової дози призначають вранці, 1/3 - вдень. Слід враховувати, що пролонговані препарати для циркадної терапії непридатні, тому що призводять до значного пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Альтернуюча схема призначення глюкокортикоїдів передбачає прийом зазвичай подвоєної добової дози препарату одноразово вранці через день. За такої схеми лікування у більшості пацієнтів істотно знижується частота пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (при тій же ефективності) в порівнянні з безперервною підтримуючою терапією.

Інтермітуюча схема призначення нагадує альтернуючу, проте глюкокортикоїди застосовують короткими курсами (по 3-4 дні) з 4-денними інтервалами між ними. Ця схема також краща від безперервного застосування.

Пульс-терапія характеризується призначенням надвисоких доз - глюкокортикоїдів на короткий термін пацієнтам з важкими та небезпечними для життя захворюваннями або станами (наприклад, системними коллагенозами, васкулітами, важким ревматоїдним артритом з ураженням внутрішніх оргнанів, розсіяним склерозом). Препаратом вибору вважають метилпреднізолон.

При тривалій терапії глюкокортикоїдами виникає необхідність у зниженні дози до мінімальної ефективної, а іноді і в повній відміні препарату. Необхідність у припиненні прийому глюкокортикоїду може виникнути не тільки при позитивній динаміці захворювання, але і при появі важких побічних ефектів препарату.

Протипоказання

Протипоказання (відносні) для призначення глюкокортикоїдів - цукровий діабет (особливо фторовані глюкокортикоїди), психічні захворювання, епілепсія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, виражений остеопороз, важка артеріальна гіпертензія. При невідкладних станах (наприклад, шоці) глюкокортикоїди застосовують без врахування протипоказань.

При місцевому застосуванні (інгаляційному, внутрішньо- або навколосуглобовому, епідуральному, ректальному, зовнішньому, введенні в порожнину, наприклад плевральну) в патологічному вогнищі створюється висока концентрація препарату і значно знижується ризик розвитку системних небажаних реакцій.

**2 ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ**

До певного часу залишалося дискутабельним питання про дозуваннях, способи введення і препарати вибору для проведення пульс-терапії (ПТ). У численних дослідженнях 80-90-х років переконливо доведено, що саме внутрішньовенне введення ударних доз володіє перерахованими вище протизапальними і імуносупресивними ефектами і значно перевершує по ефективності пероральне призначення ГК в аналогічних дозуваннях. Препаратом вибору до теперішнього часу, безумовно, є 6-метилпреднізолон, який має мінімальну мінералокортикоїдну активність і потужний протизапальний та імуномодулюючий ефект. На відміну від інших препаратів 6-метилпреднізолон має збалансовані геномні і негеномні ефекти. Концентрація метилпреднізолону в крові пропорційна дозі препарату, що вводиться, зв'язування з білками плазми носить лінійний характер, 77% зв'язується з альбуміном. Тривалість дії метилпреднізолону становить 24-72 години після інфузії, через 24 години 99% препарату виводиться і тривалість ефекту забезпечується впливом на функцію лімфоцитів. Імуносупресивна і протизапальна активність пульс-терапії залежить від дози. Так внутрішньовенне введення 1000 мг метилпреднізолону і більше призводить до взаємодії з усіма глюкокортикоїдними рецепторами, їх перезавантаження та експресії, що підвищує ефективність лікування.

Методики проведення пульс-терапії

«Класичною» методикою проведення ПТ є внутрішньовенне введення метилпреднізолону щодня, протягом 3-х послідовних днів, з розрахунку 15-20 мг на кг ваги хворого на день (або 1000 мг на 1 кв.метр поверхні тіла), що становить в еквіваленті близько 1200 мг преднізолону всередину. Доза і схема введення була відпрацьована експериментально у хворих з кризом відторгнення трансплан танта. Препарат розводять у 100-250 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози і вводять протягом 35-45 хвилин. Більш повільне введення істотно знижує клінічну ефективність, в основному, за рахунок зниження імуносупресивного ефекту. Швидке введення, за 10-15 хвилин, може призвести до тяжких ускладнень, аж до розвитку гострої серцевої недостатності точності. Більш повільне введення (близько 3 годин) зі зменшенням дози до 10 мг на кг ваги доцільно у хворих з серцево-судинною патологією. Тільки у разі наявності показань в крапельницю добавляють гепарин (у хворих з ДВС синдромом, тромбозом), седативні препарати, панангін і серцеві глікозиди. Стимуляція фуросемідом через 15-20 хвилин після ПТ допускається тільки у разі анурії або олігоанурії.

Комбіноване застосування пульс-терапії метилпреднізолоном та циклофосфаном. Ця методика складається з класичної 3-х денної ПТ з додавання циклофосфану (ЦФ) на 2-й день, з розрахунку 15-20 мг/кг ваги хворого (або 1000 мг на кв.метр поверхні тіла). Циклофосфан розчиняють в одному флаконі з метилпреднізолоном у фізіологічному розчині або 5%-глюкозі і вводять внутрішньовенно крапельно протягом 35-45 хвилин. Для зменшення токсичної дії ЦФ можливе призначення хворому рясного пиття. У ряді випадків 1000 мг метилпреднізолону і 1000 мг циклофосфану призначається щомісяця.

Побічна дія та ускладнення пульс-терапії. Купірування і профілактика

Виходячи з механізму дії глюкокортикостероїдних гормонів, ударні дози метилпреднізолону має природними і досить добре вивченими побічними ефектами і ослож неніямі.

Побічні явища пульс-терапії метилпреднізолоном зазвичай обмежуються тахікардією і гіперемією, які в тій чи іншій мірі спостерігаються у більшості хворих як прямо під час інфузії, так і через кілька годин (в окремих випадках 2-х діб). У підлітків і у осіб зі схильністю до тахікардії профілактично призначаються седативні засоби (оксазепам 5-10 мг). Тахікардія зазвичай легко купірується призначенням 50 мг ателолола. Значно більш рідкісними побічними ефектами є емоційне збудження (безсоння), брадикардія і гіпотонія. Призначення седативних і снодійних препаратів швидко приводить нормалізації емоційного статусу і сну. Брадикардія і гіпотонія спостерігаються не більш ніж в 1-2% випадків проведення пульс-терапії і звичайно відзначаються під час інфузії метилпреднізолону або в перші 1,5-2 години після її закінчення. При перших симптомах розвитку гіпотонії та брадикардії - слабкості, запаморочення ня, нудоти, порушення зору необхідно негайно почати терапію кардіотоніками, у важких випадках застосовувати дексаметазон (від 16 до 40 мг в/в). Гикавка дуже рідко спостерігається після проведення пульс-терапії, проте в деяких випадках може набувати затяжного характеру (від кількох годин до кількох діб). Купірується п/ш введенням атропіну. Серед ускладнень ПТ на першому місці стоїть частий розвиток інтеркурентних інфекцій (бактеріальних і вірусних), зазвичай спостерігається в ослаблених хворих, при програмному призначення ПТ у комбінації з ЦФ. Реальної профілактики не існує, однак хворі мають бути поінформовані про можливості розвитку інфекцій та вживати заходів, направлених на запобігання інфікуванню. Артрит великих суглобів, зазвичай колінних, спостерігається менш ніж у 1% хворих. Артрит, як правило, розвивається через кілька годин, рідше діб, після інфузії, купірується призначенням 100-150 мг індометацину або диклофенаку. Анафілаксія і раптова смерть описані в літературі тільки як поодинокі випадки. Профілактикою анафілаксії є ретельний збір алергологічного анамнезу, при її розвитку негайне в/в введення дексаметазону 16-40 мг, норадреналіну. Відомі кілька випадків раптової смерті хворих, які отримували пульс-терапію. Летальний кінець спостерігався на тлі шлуночкової аритмії, яка, ймовірно, була обумовлена гострими метаболічними порушеннями в міокарді.

Не рекомендується призначення пульс-терапії при розвитку ІХС, серцевої недостатності, важких аритмій і неконтрольованої артеріальної гіпертензії. З особливою обережністю необхідно проводити пульс-терапію в осіб похилого та старечого віку. Для зменшення ризику кардіальних ускладнень забороняється поєднання пульс-терапії і петльових діуретиків - фуросеміду.

**3 МІСЦЕВЕ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ**

Локальне введення глюкокортикоїдів (ГК) являє собою один з найбільш ефективних способів лікування захворювань опорно-рухового апарату. Він використовується в практичній охороні здоров'я вже більше 50 років і в даний час є невід'ємним компонентом комплексного лікування ревматичних захворювань.

Локальне введення ГК у зону ураження спрямоване на пригнічення місцевого запального процесу. Даний метод найчастіше використовується для лікування локальних проявів загальних захворювань (наприклад, запалення суглобів при хронічному артриті). У таких випадках локальна терапія носить допоміжний характер і застосовується у поєднанні з системним медикаментозним лікуванням. У пацієнтів з ізольованим ураженням навколосуглобових м'яких тканин введення ГК у вогнище запалення може бути основним лікувальним заходом, який дозволяє на досить тривалий термін практично повністю усунути патологічну симптоматику.

Слід підкреслити, що як у першому, так і в другому випадку ін'єкції ГК виконуються епізодично в міру необхідності. Даний метод не використовується для курсового лікування. Введена у вогнище запалення мікрокристалічна суспензія ГК депонується тут на досить тривалий термін і поступово розчиняється з вивільненням активного з'єднання. Сучасні медикаменти можуть забезпечувати підтримку терапевтичних концентрацій в зоні ін'єкції до 3 тижнів. Відтак однократне введення пролонгованого глюкокортикоїдного препарату фактично забезпечує проведення курсу локальної гормональної терапії протягом цього терміну. Частина препарату при цьому всмоктується в системний кровотік і може надавати досить відчутний загальний вплив як лікувальний (зменшення больового синдрому), так і побічний (наприклад, підвищення артеріального тиску).

Препарати вибору

Медикаменти, які використовуються в даний час для проведення локальної гормональної терапії, представляють собою мікрокристалічні суспензії ГК. Ефективність цих ліків безпосередньо пов'язана з їх розчинністю. Чим повільніше розчиняється препарат, тим довше він може перебувати в суглобі, тим більш тривалу дію він чинитиме на запалену тканину. У перші десятиліття клінічного застосування локальної ГК терапії широко використовувалися субстанції з відносно невеликою тривалістю ефекту, такі як гідрокортизон і бетаметазон. Пізніше вони поступово витіснялися суспензіями з більшою тривалістю дії, що дозволило істотно підвищити якість лікування. На початку 80-х років перехід від препаратів бетаметазону до більш пролонгованих сполук дозволив різко знизити потребу в проведенні оперативного лікування хворих на РА.

Настільки очевидна перевага пролонгованих ГК призвела до того, що за даними спеціального дослідження, в 90-х роках ревматологи США застосовували для локальної терапії тільки 3 гормональних препарати - тріамцинолону гексацетонід, тріамцинолону ацетонід і метилпреднізолону ацетат. При цьому всі вони використовувалися приблизно з однаковою частотою. Найбільш потужним з них вважається тріамцинолону гексацетонід. У країнах Заходу він використовується як своєрідний стандарт в локальній терапії артриту. Однак у СНД цей препарат не поставляється, але й в аптечній мережі СНД є досить близький до нього по ефективності метилпреднізолону ацетат. Він мало поступається лідерові в лікуванні артриту, але дає, в цілому, більш позитивний результат у хворих на остеоартроз. У порівняльному випробуванні було показано, що при проведенні локальної терапії у хворих на остеоартроз метилпреднізолону ацетат забезпечував значно більш стійке поліпшення, ніж тріамцинолону гексацетонід.

Слід, відзначити, що мікрокристали метилпреднізолону, на відміну від інших медикаментів даного класу значно краще утримуються у зваженому стані і не утворюють стійкого осаду, що багато в чому спрощує підготовку ліків до введення.

Показання та протипоказання для проведення місцевої гормональної терапії

Показанням для місцевого введення ГК є наявність запальних змін у суглобах або периартикулярних структурах у хворих з хронічними запальними ревматичними захворюваннями, дегенеративним ураженням суглобів і позасуглобовими захворюваннями м'яких тканин.

Протипоказання

Місцеві

· Загроза інфікування суглоба

· Виражена деструкція і деформація суглоба

Загальні

· Важка кардіоваскулярна патологія

· Наявність супутнього інфекційного захворювання

· Погана переносимість препарату

Побічні реакції

Найбільш серйозним ускладненням локальної ін'єкційної терапії є інфікування суглоба. На щастя це явище зустрічається надзвичайно рідко і при строгому дотриманні загальноприйнятих рекомендацій з техніки виконання даної маніпуляції практично не виникає. Деякі хворі в першу добу після ін'єкції відчувають деяке посилення болю в суглобі, яке може бути пов'язане з реакцією синовіальної оболонки на мікрокристали гормонального препарату. Ці явища незабаром зникають спонтанно. При введенні суспензії ГК у підшкірну клітковину може розвиватися її атрофія в місці ін'єкції.

У деяких пацієнтів внаслідок всмоктування частини препарату в системний кровотік може відзначатися тимчасове підвищення артеріального тиску або порушення менструального циклу. Нерідко невдовзі після ін'єкції виникає транзиторна гіперемія шкіри обличчя, яка не пов'язана з якою-небудь загрозою для здоров'я хворого. Вважається, що локальне введення ГК може сприяти прогресуванню дегенеративних змін і навіть спровокувати розрив сухожилля. Однак такі ускладнення можуть виникати і поза зв'язку з введенням ГК. Вони зустрічаються дуже рідко і скільки-небудь серйозні дослідження, які дозволяли б оцінити роль гормональної терапії в їх виникненні, не проводилися.

Внутрішньосуглобові ін'єкції: тактика клінічного використання

При визначенні тактики лікування та вирішення питання про доцільність місцевого введення ГК варто враховувати цілий ряд факторів, включаючи патогенетичні особливості того чи іншого захворювання, характер його перебігу у даного пацієнта, реальні можливості методу локальної терапії і властивості гормональних препаратів, що існують в даний час.

Внутрішньосуглобне введення ГК хворим з хронічними запальними захворюваннями застосовується в період відпрацювання базисної терапії, при загостренні артриту на тлі ефективного в цілому базисного лікування, в тих випадках, коли проведення адекватної базисної терапії не представляється можливим. Найбільш сприятливі результати можуть бути отримані за помірно вираженої загальної активності захворювання і ураження обмеженого числа суглобів. Незважаючи на те, що терапевтично значуща концентрація активної речовини в зоні введення підтримується не більше 3 тижнів після ін'єкції, ефект лікування у багатьох пацієнтів буває значно тривалішим і може зберігатися протягом багатьох місяців і навіть років.

У разі рецидиву локального запалення препарат може бути введений повторно. Проте слід враховувати, що надто часті ін'єкції ГК призводять до зниження ефективності лікування і можуть негативно позначатися на метаболізмі суглобового хряща. Часті внутрішньосуглобові ін'єкції великих доз ГК викликали дегенерацію суглобового хряща кроликів. Тому, відповідно до загальноприйнятих норм, повторне введення ГК в один і той самий суглоб може бути виконано не раніше, ніж через 3-4 місяці після попередньої ін'єкції. Клінічна практика показує, що внутрішньосуглобові ін'єкції гормональних препаратів, які виконуються з такою періодичністю, не викликають суттєвих негативних змін суглобового хряща. При регулярному введенні ГК в колінні суглоби хворих на остеоартроз 1 раз на 3 місяці протягом 2 років динаміка змін суглобового хряща була такою ж, як при використанні плацебо.

В даний час не представляється можливим достовірно визначити характер впливу локальної терапії на розвиток деструктивного процесу. У клініці це питання вивчено поки що недостатньо. Однак в експериментальних умовах одноразове введення ГК у уражений суглоб затримувало розвиток деструкції, що дозволяє сподіватися на уповільнення прегресування місцевих патологічних змін при використанні на практиці наведених вище рекомендацій по кратності локальних ін'єкцій гормональних препаратів в один і той самий суглоб.

В даний час не існує конкретних рекомендацій по загальній кількості ін'єкцій в різні суглоби і сумарній дозі ГК, що вводяться внутрішньосуглобово за якийсь проміжок часу. Однак слід пам'ятати, що значна кількість препарату потрапляє з суглоба в кровотік і надає досить відчутний загальний вплив. Тому досить часті і регулярні внутрішньосуставні ін'єкції дають приблизно такий же ефект, як і системне гормональне лікування.

Дозування

У цілому за одну процедуру хворому може бути введено вміст однієї ампули або флакона. Така кількість препарату відповідає одній разовій дозі. Введення за один раз більшої дози небажано, оскільки збільшує ризик виникнення небажаних явищ (наприклад, підвищення артеріального тиску). Доза препарату, для введення в кожен конкретний суглоб визначається його розміром. У колінний суглоб вводиться повна разова доза (вміст 1 ампули або флакона - 40 мг метилпреднізолону). У суглоби середнього розміру (променезап'ясткові, ліктьові, плечові, гомілковостопні) вводиться 1/2 від повної разової дози (20 мг метилпреднізолону). У дрібні суглоби (пястнофалангові, плюснефалангові, міжфалангові) вводиться 1/8-1/10 від загальної разової дози (4-5 мг метилпреднізолону). Таким чином, за одну процедуру можна ввести ліки в 1 великий, 2 середніх або 8-10 дрібних суглобів. У більшості випадків безпосередньо перед введенням гормональний препарат, який зазвичай розфасований в ампулах або флаконах по 1 мл, розводять в 5 мл фізіологічного розчину, доводячи, таким чином, загальний об'єм робочого розчину до 6 мл. Це забезпечує більш точне дозування і кращий розподіл ліків в порожнині суглоба.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. «Клиническая фармакология» - учебник под. ред. Кукеса В.Г. Москва, 2006.
2. «Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона» - пособие для врачей под ред. акад. РАМН, проф. Насоновой В.А. 2009
3. «Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний» - пособие для врачей под ред. акад. РАМН, проф. Насоновой В.А. 2009
4. «Клиническая иммунология и аллергология» - учебное пособие. Дранник Г.Н. Киев, 2006.