

УДК 616.1/4 – 085.357

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

О.В. Игнатенко, В.П. Водоевич

2-ая городская клиническая больница

Кафедра факультетской терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзорной статье излагаются механизм действия, показания и противопоказания к назначению глюкокортикоидных гормонов при заболеваниях внутренних органов. Особое внимание уделяется новым препаратам и путям введения их в организм, позволяющим избежать осложнений глюкокортикоидной терапии и добиться максимального терапевтического эффекта.

Ключевые слова: глюкокортикоидные гормоны, внутренние болезни, лечение.

This review describes the mechanism of action, indications and contraindications to the administration of hormones in the internal diseases. Particular attention is paid to some new medical preparations and the routes of their introduction into the body that allows to avoid the complications of glucocorticoid therapy and achieve a maximal therapeutic effect.

Key words: glucocorticoid hormones, internal diseases, treatment.

Более 50 лет прошло с момента первого применения глюкокортикоидных гормонов в клинической практике. И сегодня трудно себе представить, как в свое время обходились врачи без глюкокортикоидных гормонов при лечении системных заболеваний соединительной ткани, аллергии, шоковых состояниях, особенно в критических или проблемных ситуациях человеческой жизни.

За прошедшие годы эра повсеместного увлечения глюкокортикоидными гормонами сменялась отказом от их частого применения. Но в последнее десятилетие в результате появления новых лекарственных форм и методов введения, отсутствия реальной замены гормональным средствам интерес к глюкокортикоидам вновь заметно возрос.

К сожалению, и сегодня у отдельных врачей имеется страх перед глюкокортикоидной терапией. Некоторые назначают гормональные препараты несвоевременно или неправильно, что вызывает много побочных эффектов и ухудшает течение основного заболевания. Другие врачи, наоборот, злоупотребляют глюкокортикоидной терапией, вводят гормональные препараты там, где без них можно обойтись. Начинают лечение с кортикоидных гормонов, хотя с болезнью можно было столь же эффективно справиться и другими лекарственными препаратами. Подобная лечебная тактика также приводит к многочисленным побочным эффектам, что нередко лишь дискредитирует препараты кортикоидных гормонов.

Для реализации на практике основного принципа глюкокортикоидной терапии – минимальная доза и максимальный эффект – врач обязан хорошо знать механизмы действия гормональных препаратов, их современные возможности и оптимальные схемы назначения [2].

В коре надпочечников синтезируется два глюкокортикоида: кортизон и гидрокортизон (кортизол). В течение суток образуется 10-30 мг кортизола. В

стрессовых для организма ситуациях (инфекция, операция, травма, психоэмоциональный стресс и т.п.) образование кортизола может повышаться до 250 мг/сутки. Кортизона синтезируется значительно меньше – 1-4 мг/сутки, и он в печени превращается из биологически неактивного соединения – в кортизол.

Кортизол синтезируется импульсами. Число таких эпизодов секреции составляет 8-12 импульсов/сутки. Максимум гормона образуется в ранние утренние часы, наименьшее количество – в вечерние часы и в середине ночи. Этот циркадный ритм синтеза кортизола обычно учитывают при проведении терапии гормональными препаратами.

Изменение уровня глюкокортикоидных гормонов контролируется функциональной системой гипоталамус – гипофиз – надпочечники. В гипоталамусе образуется кортикотропинрилизинг-фактор, который через специальную портальную систему попадает в гипофиз. Этот пептидный нейrogормон активирует выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза. В результате воздействия АКТГ на кору надпочечников в течение нескольких минут происходит ускоренное использование холестерина, усиление синтеза pregnenolona, прогестерона и их промежуточных продуктов, из которых образуются глюкокортикоиды и в значительно меньшем количестве – минералокортикоиды и половые гормоны. В отсутствие стимулирующего влияния АКТГ кора надпочечников атрофируется.

Увеличение концентрации глюкокортикоидных гормонов по принципу отрицательной обратной связи приводит к снижению синтеза тропных- и рилизинг-факторов. В организме глюкокортикостероиды подвергаются метаболическим превращениям, главным образом конъюгируют в гепатоцитах с глюкуроновой или серной кислотой, а потом экскретируются с мочой в виде 17 – кетостероидов,

глюкокуронидов, сульфатов. При внутривенном или внутримышечном способе введения глюкокортикоиды метаболизируются быстрее и их действие непродолжительно.

Эффект глюкокортикоидных гормонов опосредуется через цитоплазматические рецепторы. Принадлежат к семейству стероидных рецепторов, глюкокортикоидные рецепторы имеют общие свойства с рецепторами этого класса других стероидных гормонов, таких как прогестерон, эстрогены, тиреоидные гормоны [10]. Глюкокортикоидные рецепторы обнаружены почти во всех клетках организма, имеют общую аминокислотную последовательность, так же, как и общие структуры ДНК-связывающих доменов, гормонсвязывающих доменов и доменов, регулирующих транскрипцию [9]. Имеются данные, что число глюкокортикоидных рецепторов в периферических лимфоцитах при диффузных болезнях соединительной ткани и лейкемии обуславливает выраженность клинического эффекта кортикостероидной терапии [11].

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс «глюкокортикоид – рецептор» проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу – A_2 и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции [3].

В настоящее время в качестве важнейшего инициатора воспалительной реакции рассматривают также монооксид азота (NO). Глюкокортикоиды уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтазы, что показано в эксперименте на моноцитах [11].

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидных гормонов осуществляется через угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (В-лимфоциты более устойчивы к действию глюкокортикоидов), снижают их цитотоксическую активность.

В последние годы выявлена способность глюкокортикоидов влиять на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспаления. Глюкокортикоиды подавляют выработку так называемых «провоспалительных» цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли), которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя, в частности, на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе заболеваний соединительной ткани (ревматизм, ревматоидный артрит и др.).

Наряду с противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами глюкокортикоидные гормоны участвуют в различных видах обменов. На белковый обмен гормоны оказывают катаболический (т.е. способствуют расщеплению сложных молекул белка до простых веществ) и антианаболический (т.е. препятствуют биосинтезу белковых молекул) эффекты. В результате в организме повышается распад белка и увеличивается выведение азотистых продуктов. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях. В крови снижается содержание альбумина.

Глюкокортикоиды стимулируют катаболизм триглицеридов и подавляют синтез жира из углеводов. В то же время, уменьшение жировой ткани конечностей часто сочетается с увеличением отложения жира на брюшной стенке, между лопатками, лице, шее. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает вследствие усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот (глюконеогенез) и подавления ее утилизации тканями; в печени увеличивается также содержание гликогена. Глюкокортикоиды снижают чувствительность тканей к инсулину и уменьшают синтез нуклеиновых кислот.

Глюкокортикоидные гормоны повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорные эффекты ангиотензина II, уменьшают проницаемость капилляров, принимают участие в поддержании нормального тонуса артериол и сократимости миокарда. Под влиянием глюкокортикоидов уменьшается содержание в крови лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, стимулируется выход нейтрофилов из костного мозга и повышение их количества в периферической крови (нейтрофильный лейкоцитоз). Гормоны задерживают в организме натрий и воду на фоне потери калия, в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой. Глюкокортикоиды повышают сенсорную чувствительность и возбудимость нервной системы, участвуют в осуществлении стрессорных реакций, влияют на психику человека [4].

В клинической практике используют препараты гидрокортизона, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, дефлазакорт. Различают 3 группы препаратов: с коротким биологическим периодом полувыведения (8-12 час), средним (12-36 час) и длительным (36-72 час). На практике эти препараты так и обозначают: глюкокортикоиды короткого, среднего и длительного действия. Биологический период полувыведения зависит от скорости инактивации глюкокортикоидов в печени. Длительность биологического эффекта глюкокортикоидов обычно значительно превышает время циркуляции препарата в крови. Даже и после того, когда содержание кортикостероида снижается в тканях, его биологическое действие сохраняется долго. Это связано с особенностями механизма молекулярного действия и

обусловлено влиянием стероидов на клеточный геном.

К препаратам короткого действия относятся гидрокортизон и кортизон, средней продолжительности действия – преднизолон, преднизон, триамцинолон, метилпреднизолон. Дексаметазон и бетаметазон являются препаратами длительного действия (36–72 час).

Кортизон. Первый искусственно синтезированный глюкокортикостероид. Обладает также заметной минералокортикоидной активностью. Задерживает натрий в организме, усиливает выделение калия. У больных при этом наблюдается склонность к отекам. Используют исключительно для заместительной терапии у больных с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью. Можно принимать внутрь или вводить внутримышечно.

Гидрокортизон. Фармакологическая характеристика не отличается от таковой у кортизона. Терапевтическая активность невысока. Можно применять в неотложных ситуациях (за исключением ацетатных солей) и для заместительной терапии. Гидрокортизона ацетат можно вводить внутримышечно или внутрисуставно. Для внутривенного введения используют гидрокортизона сукцинат или гемисукцинат.

Преднизолон. Синтетический глюкокортикостероид, наиболее часто используется в клинической практике для фармакодинамической терапии и рассматривается как стандартный препарат. По глюкокортикоидной активности в 4 раза сильнее гидрокортизона, имеет благоприятное соотношение глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности (300:1). Преднизолон в таблетках можно применять длительно, он является одним из самых дешевых глюкокортикостероидов, хотя часто вызывает осложнения в желудочно-кишечном тракте.

Метилпреднизолон. По сравнению с преднизолоном обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием. Особенно распространен при приеме внутрь и внутривенно. Отличается также слабой стимуляцией психических функций, аппетита, наилучшая по сравнению с другими препаратами переносимость желудком.

Триамцинолон. Является фторированным глюкокортикостероидом. Обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем преднизолон. Не имеет минералокортикоидной активности, поэтому может использоваться при сердечной недостаточности, асците, нефротическом синдроме, избыточной массе тела. Однако чаще вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны мышечной ткани («триамцинолоновая» миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм). Поэтому длительное применение этого медикамента нежелательно. Чаще всего применяют в депонированной форме.

Дексаметазон. Он также является фторированным глюкокортикостероидом и не обладает минера-

локорткоидным действием. По глюкокортикоидной активности в 7 раз сильнее преднизолона. Нежелательные эффекты: вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обменов, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначение его на длительный срок.

Бетаметазон. Фторированный глюкокортикостероид, по силе и длительности действия близкий к дексаметазону. Является эффективным у пациентов с резистентностью к другим стероидам или у пациентов с аллергией на другие кортикостероидные препараты. Характеризуется хорошей переносимостью и быстрым терапевтическим эффектом. Менее выражены побочные действия. Особенно эффективны депонированные формы и для внутривенного введения. Наиболее известен препарат бетаметазона фосфат/дипропионат, предназначенный для внутримышечного, внутрисуставного и периартикулярного введения. Он состоит из двух эфиров, один из которых – фосфат – быстро всасывается из места введения и дает быстрый (в течение 30 минут) эффект, а другой – дипропионат – всасывается медленно, но обеспечивает пролонгированное действие – до 4 недель и более. Представляет мелкокристаллическую суспензию, которую нельзя вводить внутривенно.

По степени выраженности глюкокортикоидной активности и длительности действия предпочтение следует отдать препаратам пролонгированного действия. К сожалению, именно препараты длительного действия в наибольшей степени нарушают функционирование системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Поэтому для краткосрочной терапии препараты длительного действия можно применять достаточно широко, для долговременной же стероидной терапии предпочтение следует отдавать препаратам средней продолжительности действия.

Долгое время стандартным или эталонным препаратом для глюкокортикостероидной терапии был преднизолон. Все другие глюкокортикостероиды сравнивали по клинической эффективности и по побочным действиям именно с преднизолоном [2]. Сегодня в связи с появлением новых глюкокортикостероидов преднизолон утрачивает свое эталонное положение. Центральную позицию в спектре глюкокортикостероидных препаратов занимает метилпреднизолон. Это своеобразный золотой стандарт глюкокортикоидной терапии. Метилпреднизолон обладает высокой противовоспалительной активностью при незначительном влиянии на минеральный обмен. В настоящее время метилпреднизолон – один из лучших стероидов по переносимости, поэтому он стал препаратом № 1 для долговременной многолетней терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Он лучше преднизолона по силе противовоспалительной активности и переносимости, реже вызывает побочные эффекты. Все другие препараты глюкокортикостероид-

ных гормонов необходимо сравнивать с метилпреднизолоном.

У каждого из препаратов кортикостероидных гормонов могут быть свои достоинства, но есть и свои недостатки. Следовательно, для клинической практики необходимо одновременное наличие многих препаратов кортикостероидных гормонов, а не только одного метилпреднизолона. В каждой клинической ситуации врач должен иметь возможность выбора оптимального препарата. К тому же нельзя забывать и об индивидуальной чувствительности к лекарствам. Для одного пациента наилучшим может быть метилпреднизолон, для другого – проверенный временем преднизолон.

Глюкокортикостероидные гормоны для длительной терапии чаще всего назначают внутрь. Необходимость получения быстрого и не обязательно длительного эффекта (интенсивная терапия) потребовала создания хорошо растворимых и/или быстро метаболизирующихся препаратов. Для внутривенных вливаний можно применять только гомогенные хорошо растворимые соли глюкокортикоидов, которыми являются сукцинаты – гидрокортизона натрия сукцинат (солу-кортеф), метилпреднизолона натрия сукцинат (солу-медрол), гемисукцинаты – гидрокортизона гемисукцинат (сопалькорт), фосфаты – бетаметазона динатрия фосфат (целестон). Эти же препараты при необходимости вводят внутримышечно.

Для локальной, особенно внутрисуставной, терапии необходимы, наоборот, трудно растворимые соли глюкокортикоидов. Эти препараты образуют депо, из которых глюкокортикоид выходит медленно, обеспечивая длительный противовоспалительный или противоаллергический эффект. К медленно растворимым солям относят ацетаты (ацетониды) – гидрокортизона ацетат, метилпреднизолона ацетат (депо-медрол), триамцинолона ацетат (кеналог-40) и дипропионаты – бетаметазона дипропионат (дипроспан).

Среди перечисленных препаратов кортикостероидных гормонов наиболее новыми, а поэтому недостаточно известными практическим врачам являются лекарственные средства группы бетаметазона. К ним относят целестон и дипроспан (см. выше).

Препараты бетаметазона по силе противовоспалительного эффекта значительно превосходят преднизолон и сравнимы с дексаметазоном. У бетаметазона отсутствует минералокортикоидная активность, следовательно, препарат не задерживает воду в организме. При его применении редко встречаются психические дисфункции. У препаратов группы бетаметазона в сравнении с другими глюкокортикоидами самый высокий индекс безопасности – 2, 6. У гидрокортизона индекс безопасности составляет 1, 3, у преднизолона – 1, 4, у дексаметазона – 2, 3. Индекс безопасности рассчитывают как соотношение дозы, вызывающей кушингоидный синдром, в мг, к дозе, обладающей противовоспалительным действием, в мг [6]. Ос-

новной недостаток бетаметазона – угнетение функции гипофиза. В связи с этим при необходимости многолетнего назначения глюкокортикоидов предпочтение отдают другим препаратам.

Применение инъекционной формы целестона показано в первую очередь в тех случаях, когда необходим или желателен очень быстрый интенсивный эффект. Целестон для инъекций можно вводить внутривенно, внутримышечно, а также в полость сустава, в очаг поражения и в мягкие ткани. Наиболее часто используют внутривенное введение целестона. Поскольку действие препарата проявляется уже через несколько минут после внутривенной инфузии, а лечебный эффект сохраняется в течение 1-2 суток, то целестон может быть препаратом выбора при лечении аллергических состояний. Количество целестона, необходимое для терапии острых аллергических состояний, минимально по сравнению с ранее применявшимися глюкокортикоидами. Доза в 12 мг целестона, введенного при анафилактическом шоке, эквивалентна 120 мг преднизолона.

В ревматологии целестон можно с успехом применять для проведения пульс-терапии. Внутривенно капельно вводят по 120-132 мг целестона ежедневно в течение 3 дней подряд [1].

При лечении ревматических заболеваний очень популярным стал теперь дипроспан. По лечебному эффекту он превосходит известный кеналог. Округлая форма кристаллов дипроспана и их величина – всего 2-6 мкм (у кеналога – 12 мкм) – позволяет вводить препарат в мелкие суставы через самые тонкие иглы. Не вызывает дипроспан развития микрокристаллических артритов и атрофии кожи и подкожной клетчатки в месте инъекции, что может произойти после введения кеналога. Для достижения общего эффекта применяют глубокое внутримышечное введение 1,0-2,0 мл дипроспана.

В настоящее время наиболее эффективным методом профилактической, поддерживающей терапии бронхиальной астмы является ингаляционное введение глюкокортикоидных гормонов. Их применение базируется на мощном местном противовоспалительном действии. Кроме того, при использовании в течение нескольких месяцев у больных бронхиальной астмой они уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, ослабляя спазмогенные влияния многих биологически активных веществ (гистамин, брадикинин, ацетилхолин, аденозин), холодного и сырого воздуха, двуокиси углерода. Ингаляционные глюкокортикоиды рассматриваются как препараты выбора у больных со средне-тяжелой формой астмы, которая, несмотря на увеличение доз ингаляционных β_2 -адреностимуляторов, характеризуется персистирующим ухудшением состояния, наличием неконтролируемых симптомов, снижением функции внешнего дыхания [8].

Ингаляционные глюкокортикоиды нельзя использовать для купирования приступа бронхиальной астмы, т.к. их эффект развивается медленно,

в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии. Для ингаляционного введения используются беклометазон, флунизолид, будезонид, триамцинолона ацетонид и флутиказон.

При ингаляционном введении только 10-20% глюкокортикоидов достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. Для увеличения процента «попадания» препарата в бронхи используется спейсер. Он представляет собой резервуар, суженная часть которого присоединяется к ингалятору, а расширенная имеет наконечник, вставляемый в рот.

Ингаляционные глюкокортикоиды практически не вызывают системных нежелательных реакций, присущих пероральным препаратам. Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких. Только при длительном использовании в высоких суточных дозах они могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Глюкокортикоидные гормоны в практике терапии показаны при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), аллергических реакциях (отек Квинке, сенная лихорадка, крапивница и др.), болезнях почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит и др.), болезнях легких (бронхиальная астма), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, болезнь Крона, гепатиты, циррозы печени и др.), болезнях крови (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др.), тяжелых шоковых состояниях.

Поскольку глюкокортикоиды являются природными гормонами или их синтетическими аналогами, они не имеют абсолютных противопоказаний к назначению. В неотложных случаях гормоны применяются вообще без учета противопоказаний. Относительными же противопоказаниями являются: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, тяжелая артериальная гипертензия, туберкулез, острые вирусные инфекции, тяжелая почечная и сердечная недостаточность, выраженный остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет, психозы, эпилепсия.

Основной принцип глюкокортикоидной терапии – достижение максимального эффекта при минимальных дозах. Очень важно, чтобы в каждом случае доза гормонов была оптимальной. Выбор дозы, превышающей оптимальную, быстро приводит к развитию побочных эффектов. Если доза выбрана ниже оптимальной, увеличиваются сроки лечения, а патологический процесс не купируется.

Возможно назначение больному низких (в пересчете на преднизолон от 2,5 до 10 мг), средних (от 15 до 40 мг) и высоких (свыше 40 мг/сутки) доз глюкокортикоидных гормонов. В отдельных ситуациях внутривенно назначают сверхвысокие дозы – от 500 до 2500 мг/сутки метилпреднизолона. Сверхвысокие дозы глюкокортикоидов не на-

значают больше 3-х дней. Высокие дозы больные могут получать неделями, а средние и низкие – месяцами и годами.

К краткосрочной интенсивной терапии глюкокортикоидами прибегают при остро развившихся быстротекущих патологических процессах. Это могут быть отек Квинке, отек гортани, другие аллергические состояния, трансфузионные реакции, шоковые состояния, интоксикации, кризовые ситуации при аутоиммунных заболеваниях и др. Интенсивную терапию ограничивают обычно часами или несколькими днями. Кортикостероидные гормоны вводят парентерально, чаще внутривенно.

До настоящего времени продолжают дискуссии, касающиеся выбора адекватных доз, путей введения при длительной кортикостероидной терапии. Долговременный прием глюкокортикоидных гормонов применяют обычно при аутоиммунной патологии. Больным назначают гормоны годами и принимают их в средних или низких дозах. Нередко прием препаратов необходим пожизненно.

При необходимости системного приема глюкокортикоидов предпочтение отдается пероральному. Если невозможно вводить эти препараты внутрь, их можно использовать в суппозиториях; доза в этом случае увеличивается на 25-50%. Существующие в инъекционных формах глюкокортикоиды при внутримышечном и, в особенности, внутривенном введении быстро метаболизируются в организме, в связи с чем их действие кратковременно и в большинстве случаев недостаточно для проведения длительного лечения. Для получения эквивалентного, сравнительного с пероральным приемом, лечебного эффекта, парентерально пришлось бы вводить дозы в 2-4 раза большие и использовать частые инъекции.

Для предупреждения побочных действий стараются учитывать физиологический суточный (циркадный) ритм секреции кортикостероидных гормонов. Ведение наибольшей дозы глюкокортикоидов утром, в период максимальной секреции эндогенных стероидов, оказывает наименьший угнетающий эффект на функциональную систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Возможен длительный прием кортикостероидных гормонов в трех режимах [2]:

1. Утренняя доза составляет 2/3 суточной, а оставшуюся часть препарата принимают в 10-12 часов, т.е. всю суточную дозу принимают в первую половину дня. У ряда больных возникает потребность распределить суточную дозу на 3 приема ($2/3 + 1/6 + 1/6$).

2. Всю суточную дозу кортикостероидных гормонов принимают после завтрака в 8 часов утра.

3. Альтернирующий прием препарата (через день утром принимают полную дозу).

Последний режим, если позволяют состояние больного и характер патологического процесса, является наилучшим. Вероятность развития побочных эффектов наименьшая. Если состояние больного не позволяет использовать альтернирующий

режим, суточную дозу препарата принимают ежедневно в утренние часы.

При сохранении высокой иммунной и воспалительной активности патологического процесса глюкокортикоидные гормоны принимают 2-3 раза в день. Такой режим приема позволяет добиться клинического эффекта в наибольшей степени, однако при этом увеличивается и шанс развития побочных действий.

Если после длительной терапии возникает необходимость отмены или снижения дозы кортикоидных гормонов, рекомендуют делать это постепенно, а не одномоментно. Снижение дозы начинают с дневной и вечерней частей, постепенно оставляя больному лишь утреннюю часть дозы.

Для длительного лечения наиболее пригоден метилпреднизолон (медрол, метипред). Эти препараты обладают наилучшей переносимостью, в меньшей мере вызывают атрофию кожи, мышц. Препараты группы триамцинолона и дексаметазона с учетом характера возможных побочных действий желательнее применять лишь кратковременно при обострении процесса или при непереносимости преднизолона и метилпреднизолона.

Одним из вариантов долговременной терапии глюкокортикоидами является альтернирующий режим их применения. Суть его заключается в приеме 48-часовой дозы глюкокортикоидов одномоментно утром через день. Таким образом больной через день принимает как бы удвоенную дозу по сравнению с обычной суточной. По мнению многих исследователей, такой способ приема глюкокортикоидов в большей степени уменьшает угрозу атрофии коры надпочечников и дольше сохраняет их способность отвечать на стресс. Менее выражены и другие побочные эффекты – развитие синдрома Кушинга, задержка роста у детей [5].

Однако во многих случаях, в том числе при лечении ревматических заболеваний, альтернирующий тип приема глюкокортикоидов оказывается недостаточно эффективным. Альтернирующий режим приема препаратов больше подходит для лечения гломерулонефритов, саркоидоза, гематологических заболеваний. Тактику альтернирующей терапии нельзя применять, если в дни без приема глюкокортикоидов наблюдается обострение патологического процесса. Для альтернирующей терапии пригодны только глюкокортикоидные препараты средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон). Перейти на альтернирующий режим приема препаратов допустимо лишь при приеме больным средних и низких дозировок глюкокортикоидов.

Принципы длительной гормональной терапии следующие:

1. Назначать глюкокортикоидные гормоны только тогда, когда не достигнут терапевтический эффект при лечении другими, менее активными лекарственными средствами. Исключение составляют надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром, опасные для жизни заболевания.

2. Начинать с наименьшей эффективной дозы глюкокортикоидов, которую при необходимости можно увеличить до получения желаемого эффекта.

3. Подбирать дозу глюкокортикоидов индивидуально, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного на лечение, чем от возраста или массы тела.

4. После получения желаемого эффекта дозу следует постепенно снижать до минимальной, при которой сохраняется клинический эффект.

5. Использовать глюкокортикоиды средней продолжительности действия.

6. Принимать глюкокортикоиды с учетом циркадного ритма, можно один раз в сутки.

7. При стабилизации состояния больного переходить на альтернирующую терапию.

Минимальная поддерживающая доза глюкокортикоидов у разных пациентов даже при одном и том же заболевании может варьировать от 2,5 до – 15-20 мг/сутки в пересчете на преднизолон. Это зависит от характера заболевания, индивидуальных особенностей пациента, индивидуальной чувствительности к стероидным гормонам. Лучше, если минимальная поддерживающая доза в истинном смысле является минимальной (2,5-5 мг). Если же она составляет 15-20 мг/сутки, необходим поиск оптимальных решений. Возможно, у больного низка чувствительность к данному препарату. Следует попытаться заменить его другим. Нередко для уменьшения поддерживающей дозы больному необходимо назначить базисные средства (медленно действующие препараты при ревматоидном артрите или цитостатики при системной красной волчанке).

К числу ситуаций, делающих необходимой модификацию поддерживающей суточной дозы, относятся изменения клинического статуса – развитие ремиссии или обострения заболевания, воздействие на больного стрессовых ситуаций, не связанных непосредственно с основным заболеванием. В этом случае минимальную поддерживающую дозу можно либо повышать, либо снижать на период времени, определяемый состоянием больного.

При тяжелых и опасных для жизни заболеваниях, прежде всего, системных коллагенозах, применяют пульс-терапию. Пульс-терапия заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок. Наиболее часто используется метилпреднизолон, который в виде натрия сукцината вводят в дозе 1-2 г внутривенно капельно за 30-60 минут один раз в день в течение 3-5 дней. Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 час с последующим снижением в течение 6-7 часов. Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем нормальных.

При системной красной волчанке наряду с классической схемой пульс-терапии у больных пожилого возраста, особенно с тенденцией к гипертен-

зии и поражению миокарда, можно использовать видоизмененные режимы: по 250-500 мг в течение 4-12 дней. У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение центральной нервной системы, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапия должна обязательно сочетаться с применением цитостатиков (циклофосфан).

Конечно, чем выше доза глюкокортикоидных гормонов, тем больше вероятность осложнений от проводимой терапии. Полностью избежать побочных эффектов при проведении терапии гормонами нельзя [7]. В таблице 1 представлены осложнения глюкокортикоидной терапии.

Таблица 1. Осложнения терапии глюкокортикоидами

1. Характерные для начальных этапов лечения; по существу, неизбежные:
- бессонница; - эмоциональная лабильность; - повышенный аппетит и/или прибавка в весе.
2. Типичные у больных при наличии факторов риска или токсических эффектов других лекарств:
- артериальная гипертензия; - гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета); - язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке; - угри (acne vulgaris).
3. Ожидаемые при применении высоких доз в течение длительного времени (по мере возможности риск этих осложнений уменьшают посредством рационального подхода к дозировке глюкокортикоидов и применения стероид-сберегающих средств):
«кушингоидный» внешний вид; - подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; - наклонность к инфекционным заболеваниям; - остеонекроз; - миопатия; - плохое заживление ран.
4. Поздние и развивающиеся постепенно (вероятно, обусловлены кумуляцией дозы):
- остеопороз; - атрофия кожи; - катаракта; - атеросклероз; - задержка роста; - жировое перерождение печени.
5. Редкие и непредсказуемые:
- психоз; - доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri); - глаукома; - эпидуральный липоматоз; - панкреатит.

Поэтому при проведении глюкокортикоидной терапии необходимо осуществлять контроль нежелательных реакций:

1. Наблюдение за динамикой массы тела.
2. Контроль артериального давления.
3. Исследование сахара крови и мочи.
4. Контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении диуретиков, назначают препараты калия.
5. Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. У больных с диспептическими явлениями для предупреждения язвообразования назначают антациды.
6. Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в

дозе $\geq 7,5$ мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей. Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев, причем назначение препаратов через день (альтернирующая схема) не ослабляет костных поражений. Для профилактики и лечения рекомендуются препараты кальция, витамин D, тиазидовые диуретики с одновременным ограничением потребления натрия, биофосфаты, половые гормоны [12].

Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения – асептического некроза костей. Необходимо предупреждать больных о возможности его развития. При появлении любых «новых» болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.

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

8. Контроль за развитием инфекционных осложнений.

Современные методы применения глюкокортикоидов (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии.

Глюкокортикоидные гормоны занимают достойное место в врачебном арсенале. Во многих случаях своевременное и адекватное применение этих лекарств спасает жизни больных, позволяя предупредить (отсрочить) наступление инвалидности или смягчить ее проявления. В то же время, в обществе, в том числе и в врачебной среде, весьма распространена боязнь «гормонов». Залогом демифологизации глюкокортикоидов является рациональное применение их в клинической практике.

Литература

1. Сорока Н.Ф. Глюкокортикостероидные гормоны в клинической практике: применение препаратов группы бетаметазона // Рецепт. – 1998. – №1. – С. 39-47.
2. Сорока Н.Ф. Глюкокортикостероидные гормоны в клинике внутренних болезней. – М., 2000. – 128 с.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. – Смоленск, 1997. – 64 с.
4. Основы физиологии человека (под ред. Б.И.Ткаченко). – СПб.: Международный фонд истории науки. – Т.1. – С. 178-183.
5. Гормонотерапия: Пер. с нем. / Под ред. Х.Шамбаха, Г.Кнаппе, В.Карола. – М. – 1988. – 416 с.
6. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т.: Пер. с англ. – М., 1933.
7. Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.Z., Cupps T.R. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. – Annals of internal medicine. – 1993. – Vol. 119, №12. – P. 1198-1208.
8. Drazen J.M., Israel E. Treating mild asthma – when are inhaled steroids indicated? // N.Engl. J.Med., 1994, 331: 739-741.
9. Evans R.M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily // Science. – 1988. – Vol. 240. – P. 889-895.
10. Fuller P.G. The steroid receptor superfamily: mechanisms of diversity // FASEB. – 1991. Vol. 5 – P. 3092-3099.
11. Oshima H. Mechanisms of the molecular action of glucocorticoids // Jap. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 7. – P. 1-11.
12. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid – induced osteoporosis guidelines // Arthritis Rheumatism, 1996, 39: 1791-1801.