

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ТЕРАПИЯ: КАК
ДОБИТЬСЯ БОЛЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ**

Методические рекомендации для врачей

Москва, 1998

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

"Согласовано"

Председатель Ученого медицин-
цинского совета Комитета
здравоохранения

_____ Л.Г.Костомарова

"__" _____ 1998 г

"Утверждаю"

Председатель
Комитета здравоохранения

_____ А.П.Сельцовский

"__" _____ 1998 г.

**ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ТЕРАПИЯ: КАК ДОБИТЬСЯ БОЛЬШЕЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ**

Методические рекомендации для врачей

Москва, 1998

Учреждение-разработчик: Кафедра клинической фармакологии и
внутренних болезней Московского Медицин-
ского Стоматологического института

Составители: профессор Верткин А.Л.
доцент Городецкий В.В.
доцент Тополянский А.В.

Предназначено для врачей-терапевтов, ревматологов, реаниматологов

Данный документ является собственностью Комитета здравоохранения
Правительства Москвы и не подлежит тиражированию и распространению
без соответствующего разрешения

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

В группу препаратов, объединенных общим названием "глюкокортикоиды" (ГК) "глюкокортикостероиды", "глюкокортикостеридные гормоны" и т.д. объединены естественные гормоны коры надпочечников с преимущественно глюкокортикоидной функцией - кортизон и гидрокортизон (кортизол), и их синтезированные аналоги - преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и др., включая галогенированные (фторированные) производные - триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и др.

За пятидесятилетнюю историю применения в терапевтической практике глюкокортикоидных гормонов накопилось гораздо больше вопросов, чем ответов о возможностях эффективного и безопасного использования препаратов этой группы. Говоря о проблемах глюкокортикоидной терапии, приходится отметить, что до сих пор остаются справедливыми слова Е.М.Тареева, который писал: "...стероидная терапия трудна, сложна и опасна. ... Гораздо легче начать стероидную терапию, чем прекратить ее... Отметим также большое число осложнений и нередко возникающую зависимость больного от определенной дозы гормона..." Между тем, широкий спектр физиологических и фармакологических эффектов глюкокортикоидов (табл. 1) делает эти препараты чуть ли не универсальными лекарственными средствами.

Адаптогенная роль нейро-гормональной оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников (ГГКН) и ее эффекторного звена - глюкокортикоидных гормонов - общеизвестна. Эти гормоны контролируют все виды обмена и множество физиологических процессов на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, чем и обусловлена их ключевая роль в поддержании гомеостаза и обеспечении адекватной реакции на стрессорные воз-

действия. Их метаболические эффекты обусловлены влиянием комплекса гормона и специфических цитоплазматических рецепторов на транскрипцию генов в ядре клетки: регулируя таким образом синтез информационной РНК, они изменяют продукцию различных белков, в том числе ферментов, индуцируя одни и ингибируя другие.

Таблица 1.

ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ИХ ШИРОКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

1. *Адаптогенный.*
2. *Регулирующий (в отношении деятельности эндокринной системы).*
3. *Метаболический (из всех метаболических эффектов только часть непосредственно используется в терапевтических целях).*
4. *Неспецифический мембраностабилизирующий.*
5. *Противовоспалительный (антиэкссудативный и антипролиферативный).*
6. *Противоотечный.*
7. *Противоаллергический.*
8. *Иммуносупрессивный.*
9. *Гематологический.*
10. *Паллиативный антинеопластический.*
11. *Гемодинамический и противошоковый.*
12. *Антитоксический.*
13. *Обезболивающий и жаропонижающий.*
14. *Противорвотный.*
15. *Психотропный (может создавать иллюзию положительных сдвигов в общем состоянии больного).*

Примечания: 1. Глюкокортикоидная терапия является симптоматической, в лучшем случае патогенетической и никогда этиотропной.

2. Многими из перечисленных эффектов обусловлены не только терапевтические, но и нежелательные эффекты глюкокортикоидов.

3. Выраженное симптоматическое действие, улучшающее самочувствие больного, затрудняет как объективную оценку эффективности глюкокортикоидов, так и, в ряде случаев, обоснованность их назначения, особенно если учесть возможность спонтанных ремиссий.

На уровне целостного организма направленность многих из метаболических эффектов ГК дозозависима. Так, если в физиологических концентрациях глюкокортикоидные гормоны стимулируют глюконеогенез и синтез гликогена в тканях, то по мере повышения их уровня глюконеогенез сочетается с гликогенолизом сначала в скелетных мышцах, а затем и в печени, что проявляется гипергликемией. Их избыток приводит к отрицательному азотистому балансу за счет преобладания белкового катаболизма. Последнее особенно существенно для терапевтической практики в отношении лимфоидной ткани, костного матрикса, грануляционной ткани, а также мышц. Влияние высоких концентраций ГК на жировой обмен имеет регионарный характер: в области конечностей они вызывают липолиз, а в области туловища - липогенез, причем это сопровождается гиперлипидемией. Подавляя активность витамина D, они уменьшают всасывание кальция и усиливают его выведение; этот эффект проявляется как при применении высоких доз, так и при длительном использовании даже относительно небольших доз.

Регулирующий эффект ГК в отношении деятельности эндокринной системы многогранен. Он проявляется не только торможением АКТГ и подавлением секреции глюкокортикоидной функции коры надпочечников (по

закону обратной связи), но и влиянием на выброс других тропных гормонов, заключающемся, например, в блокаде секреции ТТГ. Кроме того, они изменяют чувствительность периферических тканей к ряду гормональных и медиаторных воздействий; например, стимулируют синтез адренорецепторов (как альфа-, так и бета-) и увеличивают их чувствительность к катехоламинам.

Один из самых используемых в клинической практике эффектов ГК - противовоспалительный. Ингибируя синтез, высвобождение и/или действие многих медиаторов воспаления, таких, как гистамин, серотонин, кинины и др., а главное - метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов, простациклина), подавляя пролиферативные процессы, в частности, синтез коллагена, они в фармакологических дозах (см. ниже) действуют на все три фазы воспаления, но наибольшее клиническое значение имеют антиэкссудативный и антипролиферативный эффекты.

Уменьшая проницаемость биологических мембран всех уровней, ГК обладают выраженным противоотечным действием. Это их свойство в сочетании с торможением системы комплемента и реакции антиген-антитело, а также с антагонизмом в отношении эффектов медиаторов аллергии обуславливает их высокую противоаллергическую активность.

Оставляя в стороне дискуссии о механизмах влияния на иммунные реакции, можно утверждать, что иммуносупрессивное действие играет важную роль как в используемых в клинике, так и в побочных эффектах ГК.

В механизме противоэкссудативного эффекта важную роль играет мембраностабилизирующее действие, препятствующее, в частности, выходу лизосомальных ферментов. Последнее вместе со способностью синтетических ГК физически связываться с эндотоксином в значительной степени определяет их антитоксический эффект.

Как и все противовоспалительные средства ГК обладают выраженными обезболивающим и жаропонижающим эффектами.

Гематологическое действие ГК проявляется разнонаправленным влиянием на отдельные кровяные ростки: быстро снижая число лимфоцитов и эозинофилов, они увеличивают количество нейтрофильных лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Механизм паллиативного антинеопластического эффекта остается расшифрованным неполностью. Его связывают обычно с подавлением воспаления в очаге опухоли, антитоксическим и психотропным влиянием. Двумя последними эффектами может объясняться и противорвотное действие ГК, играющее не последнюю роль у онкологических больных.

Гемодинамические эффекты и противошоковое действие ГК основано на повышении чувствительности адренергических рецепторов сердца и сосудов к катехоламинам, а также на мембраностабилизирующем и противоотечном действии, связанном с антигистаминной, антисеротониновой, антикининовой и др. активностью. Кроме этого, в профилактике шокового легкого, отека мозга и полиорганной недостаточности возможно играют роль улучшение микроциркуляции и подавление высвобождения лизосомальных ферментов.

Психотропный эффект проявляется в повышении аппетита, активности и настроения вплоть до эйфории, что может в ряде случаев создавать иллюзию терапевтической эффективности препаратов. Однако, у некоторых больных стероидная терапия приводит к нарушениям психики - от некоторых странностей до явных психозов.

Различаются три формы применения ГК (табл. 2): заместительная, блокирующая (подавляющая) и фармакодинамическая терапия.

ФОРМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ:

- должна имитировать как базальную секрецию и ее суточный ритм, так и ее усиление при стрессе;

- используемые дозы близки к суточной секреции кортизола (гидрокортизона);

- применяются как естественные, так и синтезированные препараты (последние часто более эффективны).

Б. БЛОКИРУЮЩАЯ (подавляющая) ТЕРАПИЯ:

- наиболее активно ось ГГКН подавляется естественными ГК или препаратами с длительным тканевым периодом полураспада (фторированные гормоны - дексаметазон, бетаметазон);

- применяются как физиологические, так и более высокие (фармакодинамические) дозы (с учетом эквивалентности при энтеральном и парентеральном введении).

В. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:

- применяются нефизиологически высокие дозы;

- наиболее часто приводит к появлению нежелательных эффектов.

Примечание: Любая форма терапии может быть ургентной и плановой.

Для заместительной терапии предпочтительнее использовать естественный гормон - гидрокортизон, обладающий глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью. При незначительном выпадении минералокортикоидной функции (небольшие потери соли) бывает достаточно его одного. При выраженной потере соли или при использовании эквивалентных

доз (см. ниже) преднизолона, который может оказаться более эффективным, добавляется кортикостероид с выраженной минерало- и некоторой глюкокортикостероидной активностью - флудрокортизон (кортинефф). Гидрокортизон используется в дозах от 20-25 до 30-37,5 мг в сутки, что незначительно превышает величину его суточной секреции, которая составляет 20-30 мг. Эквивалентная доза преднизолона колеблется в пределах от 5 до 7,5 мг. На практике применяются те минимальные дозы, которые обеспечивают хорошее самочувствие и работоспособность, нормальный уровень АД и электролитов крови. При стрессе доза гидрокортизона может достигать 250-300 мг в сутки. Для имитирования ритма секреции $2/3$ дозы назначается в 8 и $1/3$ - в 16 часов.

Блокада оси ГГКН, возникающая при гормональной терапии, чаще всего рассматривается как побочный эффект применяющихся препаратов. Однако, в ряде случаев она выступает как эффект лечебный. В частности, при терапии адреногенитального синдрома вводимые извне гормоны кроме заместительной выполняют также и блокирующую функцию: они подавляют гиперсекрецию АКТГ и андрогенов. ГК подавляют и секрецию ТТГ, что вместе со снижением уровня тиреоидсвязывающего глобулина и торможением конверсии Т4 в Т3 уменьшает тиреоидную активность. Этот эффект используется при лечении тиреотоксических кризов.

При фармакодинамической терапии используются эффекты ГК, рассмотренные выше. Для их достижения применяются дозы, превышающие физиологический уровень гормонов.

Основные патологические состояния, при которых применяются ГК, суммированы в таблице 3.

Таблица 3.

**ОСНОВНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ПРИМЕНЯЮТСЯ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (на основе A.Labhart & G.Martz, 1978)**

<p><i>Аллергические заболевания (сы- вороточная болезнь, анафилактиче- ский шок, бронхиальная астма, кра- пивница, отек Квинке).</i></p> <p><i>Болезни бронхо-легочной систе- мы (саркоидоз и другие гранулемато- зы, обструктивный бронхит, плеврит, пневмофиброз).</i></p> <p><i>Болезни крови (иммунные гемо- литические анемии, тромбоцитопе- ния, агранулоцитоз, лейкозы, злокаче- ственные лимфомы).</i></p> <p><i>Болезни почек (гломерулонеф- рит).</i></p> <p><i>Глазные болезни (некоторые ал- лергические и воспалительные процес- сы).</i></p> <p><i>Желудочно-кишечные заболева- ния (неспецифический язвенный колит, регионарный энтерит, спру).</i></p> <p><i>Заболевания печени (хронический активный гепатит, цирроз).</i></p> <p><i>Злокачественные заболевания (для симптоматической паллиативной терапии).</i></p>	<p><i>Инфекционные болезни (туберку- лез, инфекционный мононуклеоз).</i></p> <p><i>Кожные болезни.</i></p> <p><i>Неврологические заболевания (рассеянный склероз, полиневрит, энце- фалит, менингит, отек мозга).</i></p> <p><i>Неонатология (болезнь гиалино- вых мембран).</i></p> <p><i>Острая и хроническая надпочеч- никовая недостаточность.</i></p> <p><i>Ревматические болезни (острая ревматическая лихорадка и другие "большие" и "малые" коллагенозы).</i></p> <p><i>Сердечно-сосудистые заболева- ния (эндо-, мио-, перикардит, ангииты иммунного генеза).</i></p> <p><i>Состояния, при которых требу- ется подавление секреции тропных гормонов (адреногенитальный синдром; тиреотоксический криз).</i></p> <p><i>Трансплантация.</i></p> <p><i>Ургентные состояния (шок, ток- сический отек легких, трансфузионные реакции, угрожающие жизни последст- вия укусов насекомых и змей, некото- рые отравления).</i></p>
--	--

Примечание: В большинстве указанных случаев ГК показаны только при определенных вариантах течения.

Несмотря на разнообразие заболеваний и патологических состояний, при которых проводится глюкокортикоидная терапия, большинство показаний к ней базируется на одной особенности ГК - уникальном сочетании про-

тивовоспалительного и иммунодепрессивного эффектов. Это сочетание лежит в основе традиционных представлений о том, что так называемые ревматические болезни являются чуть ли не абсолютным показанием к ее проведению. Тем не менее даже при этих заболеваниях, где воспаление является следствием иммунопатологического процесса, ГК дают значимый клинический эффект лишь при определенных вариантах течения: при ревматизме - в случае тяжелого и угрожающего жизни кардита, при ревматоидном артрите - в случае максимальной активности процесса, и только при СКВ возможность воздержаться от этой терапии оказываться исключением. Аналогично и при большинстве других патологических заболеваний и синдромов ГК показаны лишь при определенных клинических вариантах. Столь строгий подход к проведению глюкокортикостероидной терапии обусловлен тем, что применение ГК в фармакодинамических дозах, необходимых для обеспечения лечебного действия, чревато развитием множества разнообразных побочных эффектов (табл. 4), некоторые из которых могут носить фатальный характер. Осложнения глюкокортикоидной терапии служат основным фактором, ограничивающим ее проведение и требующим, чтобы системное применение гормонов осуществлялось по показаниям, близким к витальным.

Таблица 4.

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

(частота от 20 до 100%)

1. *ТОРМОЖЕНИЕ СЕКРЕЦИИ АКТГ* → подавление функциональной активности коры надпочечников → ее атрофия → отсутствие адекватной реакции на стресс.

2. *ПОДАВЛЕНИЕ ИММУНОГЕНЕЗА:*

- активация туберкулеза и других инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых);

- *повышенный риск суперинфекций;*
- *атипичное течение инфекций ("смазывание" клинической картины).*

3. ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:

- *стероидные язвы желудка и кишечника, часто осложняющиеся кровотечением, перфорацией;*
- *эзофагит;*
- *панкреатит;*
- *диспепсия.*

4. ЭКЗОГЕННЫЙ СИНДРОМ КУШИНГА.

5. ОТДЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ СИНДРОМА КУШИНГА И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ РЕАКЦИИ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ИЗОЛИРОВАННО ИЛИ В СОЧЕТАНИЯХ:

- *обмен веществ и пролиферация (увеличение массы тела, гипергликемия, стероидный диабет, гиперосмолярная кома, гиперлипидемия, отрицательный азотистый баланс, задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия, повышенные потери кальция, подавление регенерации);*
- *сердечно-сосудистая система и гемостаз (артериальная гипертензия, тахикардия, васкулиты, тромбозы);*
- *костно-мышечная система (миопатия, остеопороз, патологические переломы и компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости);*
- *кожа (кровоизлияния, угри, стрии, истончение, атрофия, которая может при внутримышечном введении сочетаться с атрофией подкожной клетчатки);*
- *эндокринная система (задержка полового созревания и замедление роста у детей, нарушение менструального цикла - вторичная аменорея, гирсутизм, нарушение сексуальной функции);*

- глаза (глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм);
- нервная система и психо-эмоциональная сфера (повышение аппетита, гиперактивность, эйфория, беспокойство, депрессии, психозы вплоть до суицидальных попыток, судороги, гипертензионно-гидроцефальный синдром).

6. ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОТМЕНОЙ.

Подавление активности оси ГГКН на фоне применения ГК вызывает вначале функциональную, а позже стойкую надпочечниковую недостаточность (атрофия коры надпочечников), что в отдельных случаях в связи с отсутствием адекватной реакции на стресс при травмах, операциях и т.п. может привести к смерти. Прекращение же глюкокортикоидной терапии (см. ниже) почти всегда сопряжено с угрозой развития острой недостаточности коры надпочечников. Безопасны в этом плане дозы ГК, эквивалентные 3-5 мг преднизолона в сутки.

Частым нежелательным эффектом как системного, так и местного использования ГК оказываются инфекционные осложнения - следствие депрессии общих или местных иммунных реакций. Инфекционные процессы, возникшие или обострившиеся на фоне глюкокортикоидной терапии, в связи с особенностями действия гормонов часто протекают атипично (в связи с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием ГК), что затрудняет их своевременную диагностику и требует использования целого ряда профилактических мероприятий. Склонность к генерализации, затяжному течению, тканевому распаду и резистентности к специфической терапии делают их особенно грозными.

Весьма опасным осложнением применения ГК является развитие стероидных язв, которые располагаются не только в двенадцатиперстной кишке

и реже - в желудке, но и иногда - в других отделах желудочно-кишечного тракта. Они отличаются бессимптомным течением, склонностью к кровотечениям и перфорациям. Между тем, желудочный дискомфорт, тошнота, другие диспептические жалобы чаще не связаны с поражением слизистой, являясь результатом повышения секреции и нарушения моторики. Атипично протекают также панкреатит и перитонит.

Экзогенный синдром Кушинга, включающий в себя большинство метаболических и дисрегуляторных осложнений ГК, наиболее демонстративно проявляется кушингоидным габитусом (лунообразное гиперемированное лицо, ожирение туловища при истонченных конечностях, розово-багровые стрии, атрофия кожи и мышц, гирсутизм). В развернутом виде он встречается далеко не всегда, однако отдельные нарушения метаболизма, гормональной регуляции и деятельности тех или иных систем развиваются почти во всех случаях не только длительной, но и кратковременной глюкокортикоидной терапии.

Осложнения глюкокортикоидной терапии в большинстве своем дозозависимы, однако основную роль в их проявлении играет продолжительность лечения. Так, назначение даже очень высоких доз (по преднизолону 20-30 мг/кг) в течение 1-2 дней может не привести к появлению тяжелых побочных эффектов, ограничивающихся лишь тахикардией, артериальной гипертонией и задержкой воды, а многомесячное проведение поддерживающей терапии минимальными дозами (10-15 мг преднизолона в сутки) закономерно приводит к подавлению функции коры надпочечников и метаболическим нарушениям. Длительность терапии определяет и риск развития осложнений, связанных с отменой ГК (табл. 5).

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ,
СВЯЗАННЫЕ С ЕЕ ОТМЕНОЙ

1. Недостаточность коры надпочечников вплоть до типичного аддисонического криза и смерти от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

2. "Синдром отмены", выражающийся клинической картиной от так называемого псевдоревматизма (утомляемость, миалгия, эмоциональная нестабильность, головная боль, бессонница, потеря аппетита, тошнота) до панмезенхимальной реакции (лихорадка, генерализованные воспалительные реакции, включая серозиты и легочные инфильтраты, панартериит и волчаночный синдром).

3. Обострение основного заболевания, ремиссия которого была достигнута на фоне терапии.

Примечание: Даже при отсутствии неблагоприятных реакций при отмене длительно проводившейся глюкокортикоидной терапии в течение первых 12 месяцев и более наблюдается снижение реакции оси ГГКН на стресс вплоть до развития острой надпочечниковой недостаточности.

При отмене ГК могут развиваться три варианта синдрома отмены, однако иногда этим термином обозначают лишь реакцию мезенхимальной ткани, проявляющуюся клиническими признаками системного воспаления различной степени выраженности. Развитие любого из вариантов синдрома отмены напрямую зависит от скорости снижения дозы: постепенность - главное условие его предупреждения (см. ниже). Между тем, как бы благоприятно ни проходила отмена длительно проводившейся глюкокортикоидной терапии, в течение 12 месяцев и более возможно развитие острой надпочечниковой не-

достаточности в условиях стресса. При тяжелых же хронических воспалительных заболеваниях нередко никакая схема отмены ГК не позволяет избежать обострения заболевания, что обрекает больного на пожизненную глюкокортикоидную терапию.

Частота и характер развивающихся осложнений применения ГК зависит от многих факторов (табл. 6).

Большинство психотропных эффектов (нарушения сна, эмоциональная лабильность, повышение аппетита и связанное с ним увеличение массы тела) проявляются уже в начале лечения). Их обычно невозможно предсказать и избежать. Столь же непредсказуемы и некоторые редкие осложнения, которые могут развиваться в любой период терапии (психоз, глаукома, гипертензионно-гидроцефальный синдром или "синдром псевдоопухоли", эпидуральный липоматоз, панкреатит).

У больных с определенным преморбидным фоном значительно повышается вероятность развития артериальной гипертензии, стероидного диабета, проявления ульцерогенного эффекта. При этом важную роль играет семейный анамнез. Так, при генетической предрасположенности к сахарному диабету глюкокортикоидная терапия может спровоцировать проявление скрытого диабета. При лечении же ГК больных сахарным диабетом приходится увеличивать дозы инсулина. К сожалению, отсутствие неблагоприятного фона не может служить гарантией того, что соответствующие осложнения терапии не разовьются.

Таблица 6.

**ВРЕМЯ И УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ**

(по D.T.Voumpas et al., 1993)

<i>В начале лечения (как правило невозможно избежать)</i>	<i>Нарушение сна Эмоциональная лабильность Повышение аппетита Повышение массы тела</i>
<i>У больных, относящихся к группам риска, и при сопутствующем применении других препаратов</i>	<i>Артериальная гипертензия Гипергликемия (вплоть до развития диабета) Ульцерогенный эффект Угревая сыпь</i>
<i>При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)</i>	<i>Кушингоидный синдром Угнетение оси ГГКН Инфекционные осложнения Остеонекроз Миопатия Нарушение заживления ран</i>
<i>Поздние реакции (возможно, дозозависимые)</i>	<i>Остеопороз Атрофия кожи Катаракта Атеросклероз Задержка роста у детей Жировая дистрофия печени</i>
<i>Редкие и непредсказуемые осложнения</i>	<i>Психоз Глаукома Гипертензионно-гидроцефальный синдром Эпидуральный липоматоз Панкреатит</i>

Несмотря на то, что при поддерживающей терапии использование минимальных доз и щадящих режимов (см. ниже) снижает риск развития побочных эффектов, полностью избежать их не удастся и в том или ином виде они присутствуют всегда.

Одним из наиболее тяжелых поздних осложнений продолжительной глюкокортикоидной терапии является остеопороз, степень костных изменений, при котором находится в прямой зависимости от дозы ГК и длительности их применения.

ЧАСТЬ II

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Обилие побочных эффектов у ГК заставляет применять целый ряд мер по увеличению безопасности их использования при сохранении необходимого уровня эффективности терапии (табл. 7).

Таблица 7.

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

А. НАЗНАЧЕНИЕ ПО СТРОГИМ ПОКАЗАНИЯМ.

Б. УЧЕТ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ (отношение "ожидаемый эффект/предполагаемый риск"; терапия "прикрытия" в группах риска; контроль безопасности):

- гипопротеинемия;*
- гастро-дуоденальные язвы;*
- хронические инфекции (туберкулез, пиелонефрит и др.);*
- хронический панкреатит;*
- сахарный диабет;*
- тяжелая артериальная гипертензия;*
- тяжелая сердечная недостаточность;*
- выраженный остеопороз;*
- склонность к тромбозам;*

- беременность;
- эпилепсия, психические заболевания;
- неблагоприятные результаты применения ГК в прошлом.

В. ТЩАТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ.

Г. МИНИМИЗАЦИЯ СУММАРНОЙ ДОЗЫ:

- уменьшение суточной дозы;
- увеличение суточной дозы с уменьшением длительности терапии.

Д. ВЫБОР РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ:

- ежедневный, с учетом циркадного ритма;
- альтернирующий;
- пульс- терапия.

Е. ПОСТЕПЕННОСТЬ ОТМЕНЫ

Ж. ВАРЬИРОВАНИЕ ДОЗЫ В СООТВЕТСТВИИ СО СТРЕССОРНОСТЬЮ СИТУАЦИИ.

З. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА.

И. ПРИМЕНЕНИЕ КУРСОВ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.

К. УЧЕТ ВОЗМОЖНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ.

Л. ПРЕДПОЧТЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ:

- внутрисуставное;
- ингаляционное (использовать современные ингаляторы с высоким содержанием гормонов - до 250 мкг в 1 дозе - и дозаторов-спейсеров);
- наружное и т.д.

М. СОБЛЮДЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ДИЕТЫ.

А. НАЗНАЧЕНИЕ ПО СТРОГИМ ПОКАЗАНИЯМ.

Следовать строгим показаниям при назначении лекарственных препаратов - общий принцип клинической фармакологии и фармакотерапии. Однако, в отношении ГК он должен соблюдаться особенно тщательно в связи с тяжестью развивающихся осложнений.

Глюкокортикоидная терапия должна проводиться по витальным или близким к витальным показаниям, при неэффективности других, менее агрессивных, лекарственных средств или в случаях, когда они являются препаратами выбора.

Б. УЧЕТ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ.

В связи с жесткостью в оценке показаний к назначению ГК абсолютных противопоказаний к их применению нет. Относительные же противопоказания, связанные с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск развития побочных эффектов, не играют роли в неотложных и угрожающих ситуациях и учитываются только при планировании длительного лечения. При этом оценивается соотношение ожидаемого эффекта и предполагаемого риска, для уменьшения которого может проводиться терапия "прикрытия" (см. ниже). У больных из групп повышенного риска особенно тщательно проводится контроль безопасности лечения: систематическое наблюдение за показателями, способными отразить побочные эффекты (скрытая кровь в кале, уровень сахара в крови, калий и кальций в крови, артериальное давление, диурез и др.). При появлении признаков осложнений терапии корректируется доза ГК, а в случае опасных для жизни побочных эффектов ГК отменяются. В связи с тем, что ГК активно связываются с белками крови, у пациентов с гипопротеинемией увеличивается риск их передозировки. В этих случаях необходимо корректировать дозу препаратов.

В. ТЩАТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ.

Клинический и параклинический контроль переносимости глюкокортикоидной терапии направлен на раннее выявление минимальных побочных эффектов ГК: измерение массы тела, АД, наблюдение за появлением отеков, стрий, гирсутизма, болей в позвоночнике, диспептических явлений, изменений лица, психики, а также развитием инфекций; проведение исследований крови, включая уровень электролитов, и мочи, определение уровня гликемии, обследование (по показаниям) ЖКТ, регистрация ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Г. МИНИМИЗАЦИЯ СУММАРНОЙ ДОЗЫ.

При проведении глюкокортикоидной терапии оптимальность дозы играет особую роль: основной ее принцип - достижение максимального эффекта при минимальных дозах. Выбор дозы основывается, в первую очередь, на стандартах лечения соответствующих заболеваний обычно без учета массы тела и возраста. В соответствии с индивидуальной реакцией проводится коррекция дозы. Если позволяет ситуация, то терапия начинается с наименьшей возможной дозы, которая при отсутствии или недостаточном эффекте увеличивается до оптимальной. Опасность такой тактики заключается в том, что недостаточные дозы увеличивают сроки лечения и вероятность проявления побочного действия. В ряде случаев показан противоположный подход: для получения скорейшего эффекта и уменьшения длительности лечения (а вместе с ней и суммарной дозы ГК) назначаются максимальные суточные дозы, используемые при соответствующих заболеваниях. При получении клинического эффекта в относительно короткий срок удается достаточно быстро

провести снижение дозы и отмену препарата. Этот подход в первую очередь используется при ургентных состояниях. Тактика терапии (табл. 8.) определяется клинической ситуацией.

При ситуациях, непосредственно угрожающих жизни больного, но при небольшой предполагаемой длительности лечения (при анафилактическом и некоторых других шоках, астматическом статусе, отеке Квинке, гемотрансфузионных осложнениях, отторжении трансплантата, гиперкальциемическом кризе, некоторых вариантах гипогликемической комы, угрожающем течении аутоиммунных заболеваний) проводится интенсивная терапия очень высокими дозами ГК внутривенно (до 20-30 мг/кг преднизолона через 6-8 часов) или средними-высокими дозами внутрь (пероральная доза преднизолона эквивалентна примерно 1/6 внутривенной).

Таблица 8.

СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ (В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ПРЕДНИЗОЛОН)

(на основе Н.Schambach et al., 1986)

<i>Вид терапии</i>	<i>Дозы</i>	<i>Доза в мг/сутки</i>	<i>Длительность</i>
<i>Интенсивная</i>	<i>Очень высокие</i>	<i>500-4000 внутривенно (разовая доза до 20-30 мг/кг)</i>	<i>1-2, максимум 3 дня</i>
	<i>От средних до высоких</i>	<i>25-150 внутрь</i>	<i>1-3-5 дней</i>
<i>Лимитированная</i>	<i>Высокие</i>	<i>80-200 внутрь (вначале)</i>	<i>недели</i>
	<i>Средние</i>	<i>25-60 внутрь (вначале)</i>	<i>недели-месяцы</i>
<i>Длительная</i>	<i>Низкие</i>	<i>2,5-10 внутрь (вначале больше)</i>	<i>годы</i>

При подострых и тяжелых обострениях хронических процессов или при хроническом течении очень тяжелых заболеваний проводится лимитированная терапия, ограниченная неделями при использовании высоких доз и неделями или месяцами при использовании средних доз, назначаемых внутрь. Как правило, в этих случаях речь идет о лейкозах или различных аутоиммунных процессах (некоторые коллагенозы, гемолитическая анемия, тромбоцитопении). Ввиду витальных показаний возможными осложнениями приходится пренебрегать. Максимальные дозы, используемые вначале, по мере улучшения состояния ступенчато уменьшаются с переходом на поддерживающие.

При ряде хронических заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит) проводится длительная терапия низкими дозами, однако дозы менее 5 мг скорее всего являются лишь заместительными и дают клинический эффект только при атрофии коры надпочечников, индуцированной длительной глюкокортикоидной терапией.

Д. ВЫБОР РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ.

Оптимизация дозы может быть достигнута варьированием режима дозирования (табл. 9). При ежедневном приеме уменьшение побочных эффектов достигается хронотерапевтическим подходом. Поступление экзогенных ГК в ранние утренние часы (между 6 и 8 часами), когда ось ГГКН наименее чувствительна к их тормозящему эффекту, снижает их неблагоприятное действие на функцию этой системы и уменьшает риск развития остеопороза. Если величина дозы не допускает однократный прием, возможно $2/3$ назначать в 8 часов утра и $1/3$ днем (около полудня). Более перспективным можно считать прерывистые схемы применения, когда за счет увеличения суточной дозы препарат принимается не каждый день. При альтернирующей терапии

(постепенный переход к приему ГК через день в дозе, равной, а затем и меньшей, чем удвоенная ранее применявшаяся суточная доза) удастся повысить не только эффективность, но и относительную безопасность терапии. Режим "мини-пульс" дает еще более выраженный клинический эффект, однако используемые большие дозы дают и частые побочные эффекты, выраженность которых однако отстает от увеличения эффективности. Самой эффективной схемой применения ГК является внутривенная пульс-терапия, однако она оказывается и самой небезопасной.

Таблица 9.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ
 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
 (по Young L.Y. & Koda-Kimble M.A., 1995)

<i>Режим дозирования</i>	<i>Показания</i>	<i>Комментарий</i>	<i>Эффективность</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
<i>Внутрь, низкая доза (<10 мг преднизолона) 1 раз в день</i>	<i>Поддерживающая терапия</i>	<i>Физиологическая доза, ослабление симптомов заболевания</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>Средняя доза (>10 мг преднизолона) альтернирующая схема (через день)</i>	<i>Заболевания легкой и средней тяжести; поддерживающая терапия</i>	<i>Более редкое развитие нежелательных реакций (НР), меньшее подавление гипоталамо-надпочечниковой системы</i>	<i>++</i>	<i>+</i>
<i>Умеренная / высокая один раз в день</i>	<i>Контроль активности заболевания</i>	<i>Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях; меньше НР, чем при разделении на несколько приемов</i>	<i>++</i>	<i>++</i>

<i>Умеренная / высокая доза в несколько приемов</i>	<i>Быстрый контроль активности заболевания</i>	<i>Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>
<i>«Мини-пульс» (100-200 мг преднизолона в течение 2-5 дней)</i>	<i>Быстрый контроль активности тяжелого заболевания</i>	<i>Более быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы</i>	<i>+++</i>	<i>++</i>
<i>Внутримышечно депоглюкокортикоиды</i>	<i>Ограниченное использование</i>	<i>Временное улучшение состояния</i>	<i>++</i>	<i>++</i>
<i>Внутривенно пульс-терапия</i>	<i>Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний</i>	<i>Быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы</i>	<i>++++</i>	<i>++++</i>

Е. ПОСТЕПЕННОСТЬ ОТМЕНЫ.

При любом режиме дозирования после достижения планируемого эффекта доза ГК снижается до минимальной эффективной (поддерживающей) или препарат отменяется.

Интенсивная терапия, проводимая в течении нескольких дней, может прекращаться сразу, без постепенного снижения дозы. Так, одно-, двух или максимум трехдневное применение очень высоких доз (до 20-30 мг/кг преднизолона внутривенно через 6-8 часов) или использование на протяжении нескольких дней доз от средних до высоких (25-150 мг преднизолона в сутки внутрь) не требует постепенной отмены, причем резкий обрыв терапии тем безопаснее, чем короче применение (величина дозы в этом случае играет меньшую роль). В случаях длительного использования ГК прекращение терапии проводится постепенно, причем скорость снижения суточной дозы определяется величиной самой дозы и патологическим процессом, по поводу,

которого назначался препарат. Если при тяжелых формах ревматоидного артрита с высокой лихорадкой и висцеропатиями доза, достигающая 30-40 мг преднизолона в сутки, снижается на 2,5 мг (а при 15 мг/сутки на 1,25 мг) каждые 5-7 дней, то при эозинофильном фасците доза в 15-20 мг преднизолона в сутки отменяется в течение 10-12 месяцев путем снижения ее на 1-2 мг в месяц [Сигидин Я.И., Жуковская Г.Н., 1990]. Даже самая медленная схема прекращения глюкокортикоидной терапии не всегда обеспечивает отсутствие синдрома отмены. Предварительный переход к альтернирующему режиму дозирования облегчает последующую отмену препарата.

Ж. ВАРЬИРОВАНИЕ ДОЗЫ В СООТВЕТСТВИИ СО СТРЕССОРНОСТЬЮ СИТУАЦИИ.

В случаях длительного применения ГК (даже при использовании малых доз) и в течение 6-12 месяцев после их отмены у больных нарушается реакция на стресс. Поэтому даже при относительно умеренной дополнительной нагрузке на ось ГГКН (значительные физические и психоэмоциональные напряжения, небольшие хирургические вмешательства или травмы) необходимо немного (на 2,5-5 мг преднизолона) увеличить суточную дозу; причем в случае планируемой нагрузки это следует начинать накануне и заканчивать через день после ее прекращения. При больших нагрузках на надпочечники (обширные хирургические вмешательства и т.п.) накануне и утром парентерально вводится по 25 мг преднизолона, во время операции проводится инфузия такой же дозы и далее повторно вводят ее каждые 6 часов. На завтра или через день доза уменьшается вдвое и в дальнейшем переходят на пероральный прием эквивалентной дозы каждые 6 часов. При отсутствии осложнений в течение недели возвращаются к исходной дозе.

3. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА.

Важным вопросом глюкокортикоидной терапии является выбор препарата. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства ГК, включая их побочные эффекты, существенно различаются у отдельных препаратов (табл. 10).

Наименьшим периодом полувыведения обладают естественные гормоны, а наиболее длительный эффект - у фторированных синтетических препаратов, чем обусловлен ряд фармакологических особенностей. Приняв за единицу активность гидрокортизона, можно получить количественные характеристики различных побочных эффектов отдельных препаратов; из лечебных эффектов ГК в сравнительном плане чаще всего анализируется только противовоспалительное действие, по которому и рассчитывается эквивалентная пероральная доза, снижающаяся по мере усиления этого эффекта. Возрастание противовоспалительной активности ГК, параллельное увеличению длительности их действия, сопровождается уменьшением способности задерживать натрий (минералокортикоидная активность), причем у метилпреднизолона и фторированных соединений ею вообще можно пренебречь. У преднизолона соотношения противовоспалительной активности, способности тормозить секрецию АКТГ и диабетогенности не отличаются от этих соотношений у гидрокортизона. Однако, соотношение эквивалентной дозы и дозы, вызывающей синдром Кушинга, у него выгодно отличается от последнего. У метилпреднизолона это отношение такое же, как у преднизолона, однако, у него отмечаются более выгодные соотношения:

- *противовоспалительная активность / торможение секреции АКТГ;*
- *противовоспалительная активность / диабетогенность.*

У фторированных соединений продолжает уменьшаться

Таблица 10.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ

ПРЕПАРАТ	Период полужизни (час)		Противовоспалительная активность	Эквивалентная доза* (мг)	Торможение секреции АКГГ	Минералокортикоидная активность	Диабетогенность	Пороговая доза синдрома Кушинга (мг/сут)	Местная активность
	в плазме	в тканях							
<i>Короткого действия</i>									
Кортизон	0,5	8-12	0.8	25	1	0.8	0.8	30	0
Гидрокортизон	1,5	8-12	1	20	1	1	1	30	1
<i>Средней продолжительности действия</i>									
Преднизон	1	18-36	4	5	4	0.3	4	10	0
Преднизолон	3-4	18-36	4	5	4	0.3	4	10	4
Метилпреднизолон	3-4	18-36	5	4	4	0	4	8	5
<i>Длительного действия</i>									
Триамцинолон	> 3-4	28-48	5	4	5	0	6	8	10 (?)
Дексаметазон	> 5	36-50	30	0.75	35	0	30	2	10
Бетаметазон	> 5	36-54	25-40	0.75	?	0	?	2	10

Примечание: * За исключением гидрокортизона приводятся дозы для перорального приема; при парентеральном введении они для разных синтетических глюкокортикоидов увеличивается в 4-6-10 раз.

относительная способность вызывать синдром Кушинга, однако вновь увеличиваются относительная диабетогенность и относительная способность тормозить секрецию АКТГ. Более подробно соотношение побочных эффектов при длительном применении ГК представлено в табл. 11.

Таблица 11.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, НАБЛЮДАЕМЫЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
ЛЕЧЕНИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Побочные явления	Кортизон, гидрокортизон	Преднизон, преднизолон	Метилпреднизолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Остеопороз	++	++	++	++	+++	+++
Стероидная язва	++	+++	(+)	++	++	++
Торможение секреции АКТГ	++	++	++	++	+++	+++
Задержка натрия, отеки	+++	+	(+)	(+)	+	+
Повышение АД	++	+	(+)	(+)	+	+
Потеря калия	++	+	(+)	+	++	+
Миопатия	++	(+)	(+)	+++	++	+
Инфекция	++	++	++	++	++	++
Психотропный эффект	++	++	++	(+)	+++	++
Лунообразное лицо	++	++	+	+++	+++	+++
Гирсутизм	++	++	(+)	++	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++	+++
Стрии	+	+	-	++	+	+
Угри	++	++	+	++	+	+
Повышение аппетита	++	++	+	(+)	+++	+++

Примечания:

1. Доза - эквивалентна 10 мг преднизолона и более.

2. *Продолжительность лечения - 3 мес и более*

3. *+++ - сильные; ++ - отчетливые; + - незначительные; (+) – крайне редкие; — - нет*

Приведенные данные позволяют считать, что в настоящее время препаратом выбора для длительной и пожизненной терапии является метилпреднизолон, имеющий в сравнении с другими ГК один, но весьма существенный недостаток - высокую стоимость. Вторым препаратом при невозможности преодолеть этот недостаток остается преднизолон. Во многих же urgentных ситуациях (см. ниже) определенными достоинствами обладают фторированные соединения.

И. ПРИМЕНЕНИЕ КУРСОВ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.

Как бы тщательно ни проводился выбор препарата, режима дозирования и вида терапии, полностью предотвратить развитие побочных эффектов при применении ГК никогда не удастся. В ряде случаев они не носят угрожающего характера и ими можно пренебречь, однако чаще они требуют проведения корригирующей терапии (табл. 12). Корригирующая терапия - вполне логичный и оправданный путь уменьшения опасности глюкокортикоидной терапии, однако приходится признать, что она не всегда оказывается достаточно эффективной и сама несет угрозу развития собственных осложнений.

Таблица 12.

КОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

1. ТЕРАПИЯ "ПРИКРЫТИЯ" В ГРУППАХ РИСКА (при относительных противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии):

- *хронические инфекции (туберкулез, пиелонефрит и др.);*
- *сахарный диабет (особенно неблагоприятны фторированные глюкокортикостероиды);*
- *пептическая язва;*
- *склонность к тромбозам;*
- *тяжелая артериальная гипертензия;*
- *выраженная сердечная недостаточность;*
- *глаукома;*
- *выраженный остеопороз.*

2. "МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ" ТЕРАПИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ:

- *постоянный или периодический прием препаратов калия (хлорид калия, калипоз и др.);*
- *проведение не реже двух раз в год месячных курсов лечения, состоящих из препаратов кальция, магния, предшественников пуриновых и пиримидиновых оснований (рибоксин, оротовая кислота, метилурацил, панангин) и стероидных анаболических гормонов (ретаболил по 50 мг 1 раз в 7-10 дней);*
- *после двухнедельной подготовки препаратами кальция назначение витамина D₃ или антагонистов паратгормона (кальцитонин: кальцитрин по 10-15 ЕД в сутки подкожно или, предпочтительнее, миакальцик по 100-200 МЕ в сутки интраназально).*

3. ТЕРАПИЯ ОБЛЕГЧАЮЩАЯ ОТМЕНУ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ:

- *этимизол (стимулирует секрецию АКТГ);*
- *аскорбиновая кислота, в том числе в виде электрофореза на область надпочечников (стимулирует синтез глюкокортикостероидов);*
- *неспецифическая стимуляция функции коры надпочечников препаратами растительного происхождения (корень солодки, глицирам).*

У больных с хроническими очагами инфекции проводится "прикрытие" антибактериальными препаратами, которые в зависимости от вида глюкокортикоидной терапии, характера и активности инфекционного процесса назначается либо курсами, либо на все время применения ГК. При сахарном диабете корректируется доза сахароснижающих препаратов или производится перевод на инсулин. При гастро-дуоденальных язвах используются антацидные и гастропротективные препараты, например, сукральфат (вентер); применение щелочных минеральных вод нецелесообразно в связи с их относительно невысокой эффективностью и дополнительным поступлением с ними значительного количества натрия, способствующего задержке жидкости; профилактический эффект можно ожидать от применения синтетических аналогов простагландина E1 (мизопростол), однако приходится учитывать их собственные побочные эффекты, аналогичные некоторым нежелательным эффектам ГК: возможно появление диспептических явлений, дис- и альгоменореи, судорог. Весьма затруднительно проводить "терапию прикрытия" у больных со склонностью к тромбозам, поскольку средства, препятствующие тромбообразованию, могут повысить риск желудочно-кишечных кровотечений, всегда имеющийся при применении ГК. Безопасный в этом плане пентоксифиллин (трентал), являющийся более реологическим, чем антиагрегантным препаратом, недостаточно активен; при прямой же угрозе или развитии тромбозов приходится прибегать к прямым антикоагулянтам и аспирину - это требует особо тщательного проведения контроля и применения средств, защищающих слизистую желудочно-кишечного тракта. Коррекция артериальной гипертензии и сердечной недостаточности проводится по обычным схемам, но на фоне глюкокортикоидной терапии особую роль приобретает антиальдостероновый препарат - спиронолактон (альдактон, верошпирон в началь-

ных дозах не менее 200 мг в сутки), а при сердечной недостаточности и метаболические препараты (см. ниже).

Медикаментозное "прикрытие" при глаукоме проводится по общим принципам лечения этого заболевания, однако необходимо иметь в виду, что часто применяемый в этих случаях ацетазоламид (диакарб, фонурит) усугубляет неблагоприятное действие ГК на калиевый и кальциевый обмен.

Метаболическая терапия при длительном применении ГК преследует цели предупреждения и коррекции нарушений электролитного обмена и катаболических процессов в первую очередь в миокарде (дистрофия) и костной ткани (остеопороз). При отсутствии почечной недостаточности показан периодический или постоянный прием препаратов калия и магния, соблюдение соответствующей диеты. Уменьшение катаболического действия ГК достигается применением нестероидных (рибоксин, магнерот, метилурацил, панангин) и стероидных (ретаболил) анаболических препаратов. Для нормализации кальциевого и магниевых обмена применяются кальций-С 1000, глюконат кальция и магнерот. Для борьбы с остеопорозом добавляются курсы лечения витамином D₃ или антагонистом паратгормона - кальцитонином (кальцитрин, миакальцик).

При длительной терапии даже небольшими дозами ГК подавление функции оси ГГКН часто не дает возможности отменить применяющиеся препараты. В этих случаях для прекращения терапии используется медикаментозная стимуляция нарушенной функции. Для усиления секреции АКТГ используется дыхательный analeптик этимизол, отличительной особенностью которого является влияние на адренокортикотропную функцию. Он назначается в суточной дозе 200-300-400 мг (по переносимости) в 2-4 приема преимущественно в первую половину дня, начиная с ранних утренних часов. В синтезе ГК важную роль играет аскорбиновая кислота. Для усиления

функции коры надпочечников используются дозы внутрь не менее 2 г в сутки; системная доза может быть уменьшена, а эффективность применения повышена при использовании электрофореза на область надпочечников (с отрицательного электрода) с аскорбиновой кислотой. Умеренным стимулирующим влиянием на кору надпочечников обладает глицирризиновая кислота, которая содержится в корне солодки и выпускаемая в виде препарата - глицирам. В комплексе стимулирующей терапии он применяется в средней дозе 300 мг (6 таблеток) в 3 приема.

К. УЧЕТ ВОЗМОЖНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ.

При одновременном применении ГК с другими лекарствами необходимо учитывать возможность их взаимодействия, в результате чего могут возникнуть тяжелые осложнения терапии (табл. 13).

Таблица 13.

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ, ВЕРОЯТНОСТЬ КОТОРЫХ ВОЗРАСТАЕТ ПРИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ

(по Н.Schambach et al., 1986)

<i>Осложнения</i>	<i>Препараты</i>
<i>Артериальная гипер-тония</i>	<i>Фенилбутазон (бутадион), карбеноксолон (биоорал), аноректики, эстрогены (включая гормональные контрацептивы), минералокортикоиды.</i>
<i>Тромбозы</i>	<i>Эстрогены (включая гормональные контрацептивы).</i>
<i>Миопатии</i>	<i>Тиазиды, азатиоприн, хлорохин, колхицин.</i>
<i>Гипокалиемия</i>	<i>Диуретики, слабительные.</i>
<i>Язвы ЖКТ</i>	<i>Противовоспалительные препараты.</i>
<i>Гирсутизм, акне</i>	<i>Андрогены и анаболические стероиды, эстрогены.</i>

<i>Полиглобулия</i>	<i>Препараты железа, анаболические стероиды.</i>
<i>Глаукома</i>	<i>Антихолинергические препараты (включая трициклические антидепрессанты) и другие мидриатики, антигистаминные средства, суксаметоний (листенон), нитраты.</i>
<i>Катаракта</i>	<i>Нейролептики, производные пиперазина, азатиоприн, карбутамид (букарбан), карбромал, тетракаин.</i>
<i>Повышенная возбудимость, тремор</i>	<i>Производные адреналина, психостимуляторы.</i>
<i>Психические нарушения</i>	<i>Резерпин, изониазид.</i>

Л. ПРЕДПОЧТЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ.

Одним из самых надежных способов избежать системных побочных эффектов служит местное применение ГК. При поражении одного или нескольких суставов значительными преимуществами обладает внутрисуставное введение препаратов. Правда, при множественном поражении суставов избежать системной терапии не удастся. Ингаляционное применение ГК при бронхиальной астме с использованием современных ингаляторов, содержащих высокие дозы гормонов, и дозаторов-спейсеров, облегчающих технику ингаляций и обеспечивающих меньшие потери и более глубокое проникновение препаратов, позволяет значительно повысить эффективность лечение. Уменьшение при этом осадения ГК на слизистой полости рта и соблюдение всех профилактических мер сводят до минимума местные осложнения, однако длительное использование больших доз даже современных препаратов не позволяют полностью избежать резорбтивного влияния на метаболизм.

М. СОБЛЮДЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ДИЕТЫ.

Важной мерой по профилактике осложнений глюкокортикоидной терапии является соблюдение оптимальной диеты. Низкокалорийное питание, бо-

гатое белком, калием (овощи и фрукты), кальцием (молочные продукты), магнием (зелень, отруби, сухофрукты) и бедное натрием препятствует развитию многих метаболических побочных эффектов ГК. Существенные трудности возникают тогда, когда в связи с сопутствующими заболеваниями, являющимися факторами риска осложнений глюкокортикоидной терапии, необходимо соблюдать особую диету (гастро-дуоденальные язвы, сахарный диабет второго типа и др.).

ЧАСТЬ III

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В УРГЕНТНЫХ СИТУАЦИЯХ

При многих острых патологических состояниях для поддержания и восстановления жизненно важных функций используются ГК. Их широкое применение в различных ургентных ситуациях обусловлено разносторонним физиологическим действием глюкокортикоидных гормонов, имеющим в сравнении с длительной терапией некоторые особенности (табл. 14).

Применение ГК в ургентных ситуациях носит, как правило, симптоматический характер, реже - патогенетический, однако, поддерживая жизненно важные функции, ГК значительно увеличивают выживаемость больных в критических состояниях и предупреждают развитие осложнений как самих патологических состояний, так и терапевтических воздействий. Особо необходимо подчеркнуть, что глюкокортикоидная терапия не заменяет, а дополняет другие методы лечения (остановка кровотечения и восполнение объема циркулирующей крови, антибактериальная терапия, инфузионная и бронхолитическая терапия при астматическом статусе, дезинтоксикационная, реологическая терапия и т.д., и т.п.) и должна проводиться в комплексе.

Таблица 14.

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ
СОСТОЯНИЯХ**

<i>Механизм действия</i>	<i>Клинический эффект</i>
<i>Комплекс метаболических и физиологических механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза в неблагоприятных условиях.</i>	<i>Адаптогенное действие (профилактика острой надпочечниковой недостаточности вследствие стресса и гипоксии, а также ее лечение).</i>
<i>Увеличение количества и чувствительности альфа-адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов и бета-адренорецепторов сердца.</i>	<i>Антигипотензивное* действие.</i>
<i>Увеличение количества и чувствительности бета-адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов (восстановление их чувствительности к бронходилататорам); активация аденилатциклазы, повышение содержания внутриклеточного цАМФ.</i>	<i>Бронхолитическое действие.</i>
<i>Уменьшение отека бронхиальной стенки, продукции слизи и повышенной сосудистой проницаемости.</i>	<i>Восстановление бронхиальной проходимости.</i>
<i>Торможение реакции антиген-антитело, снижение образования и выделения тучными клетками и базофилами медиаторов анафилаксии, блокада эффектов медиаторов аллергии.</i>	<i>Противоаллергическое действие.</i>
<i>Уменьшение проницаемости мембран.</i>	<i>Противоотечное действие (при внутричерепной гипертензии, токсическом отеке легких).</i>
<i>Стабилизация мембран и связывание синтетических ГК с эндотоксинами.</i>	<i>Антитоксическое действие.</i>
<i>Снижение активности фосфолипазы А₂, блокирование цикла арахидоновой кислоты.</i>	<i>Противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.</i>

<i>Подавление секреции тиреотропного гормона</i>	<i>Антигипертиреоидное действие.</i>
<i>Угнетение всасывания и стимуляция выведения кальция.</i>	<i>Антигиперкальциемическое действие.</i>

Примечание: * Антигипотензивное действие вместе с мембраностабилизирующим и противоотечным эффектами, а также с влиянием на микроциркуляцию и торможением высвобождения лизосомальных ферментов составляют основу противошокового действия ГК и их способности предупредить развитие полиорганной недостаточности.

Обеспечение безопасности ургентного применения ГК основано на уже разобранных выше принципах (табл. 7), однако оно имеет ряд существенных особенностей. При определении показаний оценивается не только само состояние, например, шок, но его патогенетический вариант. Так, анафилактический шок служит абсолютным показанием к глюкокортикоидной терапии (после адреналина), при геморрагическом, токсическом шоках ГК применяются только как вспомогательное средство на фоне специфической терапии, в случае же кардиогенного шока глюкокортикоидная терапия противопоказана (современные эффективные методы лечения кардиогенного шока обладают большей безопасностью).

Относительные противопоказания играют при ургентной терапии еще меньшую роль, чем при плановой, поскольку здесь показания носят всегда витальный характер. Минимизировать суммарную дозу при терапии неотложных состояний крайне сложно, поскольку в этих случаях начинать с минимальных доз и увеличивать их при недостижении эффекта опасно. Нет возможности в ургентных состояниях выбирать режим дозирования, учитывать циркадные ритмы, применять ГК местно (в случае, например, бронхиальной астмы ингаляции ГК проводятся в профилактических, а не в купи-

рующих целях). Весьма ограниченную роль играет корректирующая терапия, еще меньшую - диета. Неблагоприятные взаимодействия ГК с другими лекарствами наиболее часто возникают при длительном их применении, а в острых ситуациях мало влияют на исход терапии.

Таким образом, в обеспечении безопасности ургентной глюкокортикоидной терапии на первый план выступает правильный выбор препарата.

В настоящее время для парентерального введения при неотложной терапии, исключая гидрокортизон, используемый в ургентных состояниях в первую очередь для создания глюкокортикоидных депо, могут применяться четыре лекарственных вещества: преднизолон, метилпреднизолон (метипред, солу-медрол), дексаметазон (дексазон, дексона) и бетаметазон (целестон).

Как известно при выборе лекарственного препарата оценивается ряд факторов, наиболее существенными из которых являются эффективность, безопасность и стоимость. Их объективная оценка в случае ургентной терапии весьма затруднительна по крайней мере по двум причинам:

1. Соотносить эффективность и безопасность различных препаратов можно только на основе их эквивалентных доз. Между тем, если для различных побочных эффектов отдельных ГК имеются характеристики относительной активности (см. табл. 10), то из всех лечебных эффектов сравнивается только противовоспалительная активность, по которой и рассчитывается эквивалентная доза.

2. Даже по противовоспалительному эффекту отсутствуют однозначные данные для конкретных препаратов о соотношении доз при пероральном и парентеральном применении, не говоря о других лечебных или побочных эффектах.

Таблица 15.

РАСЧЕТ УСЛОВНЫХ ЭКВИВАЛЕНТНЫХ ЕДИНИЦ (УЭЕ)
ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПРИ
НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Препарат	Минимальная эффективная доза		Максимальная суточная эффективная доза	
	(в мг)	(в УЭЕ)	(в мг)	(в УЭЕ)
Преднизолон	30	1	2-3,5 тыс.	более 100
Метилпреднизолон	20	1	2,1 тыс. и более (30 мг/кг)	более 100
Дексаметазон	4	1	80	20
Бетаметазон	4*	1	80	20

Примечание: *Для бетаметазона-динатрия фосфата - 5,3 мг.

Понимая условность такого подхода, можно предложить выбирать препарат на основании сравнения минимальных эффективных доз, принимаемых за условную эквивалентную единицу (УЭЕ) (табл. 15). При этом оказывается, что максимальное терапевтическое действие фторированные ГК (дексаметазон и бетаметазон) проявляют в 5 раз меньших относительных дозах, чем негалогенированные препараты. Более того, как показали результаты применения целестона (бетаметазона), на практике максимальный эффект при различных состояниях, требующих интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения достигается еще меньшими дозами (табл. 16).

Если разовые дозы обычно превышают рекомендуемые в 1,5-2 раза, что скорее всего связано с психологическим настроением врачей, привыкших в urgentных ситуациях применять не менее 2-3 ампул преднизолона, то наступление полного клинического эффекта, достигаемого титрованием дозы, отмечалось в среднем при 50% уровне рекомендуемых максимальных доз.

Таблица 16.

ДОЗЫ ЦЕЛЕСТОНА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

	<i>Литературные данные:</i>		<i>Собственные данные</i>	
	<i>(в мг)</i>	<i>(в УЭЕ)</i>	<i>(в мг)</i>	<i>(УЭЕ)</i>
<i>Разовые дозы</i>	<i>4-8 (максимально до 20)</i>	<i>1-2 (максимально до 5)</i>	<i>8-12</i>	<i>2-3</i>
<i>Суточные дозы</i>	<i>До 80</i>	<i>До 20</i>	<i>32-48</i>	<i>8-12</i>

Высокая клиническая эффективность бетаметазона не только позволяет уменьшить риск побочных эффектов за счет относительно небольшой эффективной дозы, но и снижает стоимость лечения (табл. 17).

Таблица 17.

СТОИМОСТЬ РАЗОВОЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ РАЗЛИЧНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (В ДОЛЛАРАХ США)

<i>Препарат</i>	<i>Стоимость 1 УЭЕ</i>	<i>Стоимость суточной терапии</i>
<i>Преднизолон</i>	<i>0,4-0,64</i>	<i>20-32</i>
<i>Солу Медрол</i>	<i>0,8-1,25</i>	<i>80-125</i>
<i>Дексаметазон</i>	<i>0,16-0,9</i>	<i>3,2-18</i>
<i>Целестон</i>	<i>1,35</i>	<i>10,8-16,2*</i>

*Примечание: * Стоимость максимальной суточной дозы, приводимой в литературе, составляет 27 долларов США.*

Из множества показаний к глюкокортикоидной терапии при неотложных состояниях, некоторые особенно относятся к целестону (табл. 18).

Таблица 18.

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

<i>Показания к ГК</i>	<i>Бетаметазон</i>
<i>Острая надпочечниковая недостаточность</i>	<i>Не имеет преимуществ по сравнению с другими синтетическими глюкокортикоидами.</i>
<i>Состояния при которых требуется подавление секреции тропных гормонов (тиреотоксический криз)</i>	<i>Аналогично дексаметазону (?).</i>
<i>Аллергические заболевания (сывороточная болезнь, анафилактический шок, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке)</i>	<i>Препарат выбора.</i>
<i>Заболевания печени (печеночно-клеточная недостаточность)</i>	<i>Не имеет преимуществ по сравнению с другими глюкокортикоидами.</i>
<i>Неврологические заболевания (туберкулезный и бактериальный менингит, некоторые формы отека мозга)</i>	<i>Один из наиболее эффективных препаратов.</i>
<i>Анафилактический шок</i>	<i>Препарат выбора (после адреналина).</i>
<i>Другие виды шока (кроме кардиогенного)</i>	<i>В качестве вспомогательной терапии.</i>
<i>Токсический отек легких, трансфузионные реакции, угрожающие жизни последствия укусов насекомых и змей, некоторые другие отравления</i>	<i>Имеет некоторые преимущества по сравнению с нефторированными глюкокортикоидами.</i>

Бетаметазон не только оказывается наиболее эффективным при ряде urgentных состояний, но и не имеет некоторых побочных эффектов, отмечаемых при применении других ГК в неотложной терапии (табл. 19).

**ОСЛОЖНЕНИЯ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
БЕТАМЕТАЗОНОМ**

1. ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОТМЕНОЙ:	
а) недостаточность коры надпочечников	– теоретически возможна, но не описана.
б) "синдром отмены"	– крайне маловероятен, не описан.
в) обострение основного заболевания	– закономерно.
2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ	
задержка натрия и воды, гипокалиемия	– минимальны (!)
3. ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И ГЕМОСТАЗ	
артериальная гипертензия, тахикардия, тромбозы	– как побочный эффект не описаны.
4. ВЛИЯНИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ СФЕРУ	
повышение аппетита, гиперактивность, беспокойство, эйфория, психозы вплоть до суицидальных попыток, судороги	– не описаны.
5. ВЛИЯНИЕ НА КОЖУ	
кровоизлияния, угри, стрии, истончение	– не описаны.
ВЛИЯНИЕ НА ГЛАЗА	
глаукома	– не описаны.

Примечание: После 2-3 суток применения больших доз целестона необходимо иметь в виду возможность снижения реакции ГГНС на стресс вплоть до развития острой надпочечниковой недостаточности в течение первых 12 месяцев и более.

Среди перечисленных отсутствующих побочных эффектов бетаметазона особую роль играет отсутствие задержки натрия и воды, что позволяет рекомендовать этот препарат как противоотечное средство при токсическом

отеке легких и вазогенном отеке мозга (опухоль, абсцесс мозга, бактериальный менингит).

Большая эффективность в относительно небольших дозах и меньшая частота побочных эффектов бетаметазона (целестона) делает его препаратом выбора в urgentных ситуациях, обеспечивая большую безопасность при сохранении эффективности глюкокортикоидной терапии.