

Глюкокортикоиды

- Глюкокортикоиды (ГК) – гормоны стероидной природы, выделяемые корой надпочечников человека и позвоночных животных.
- Термин "глюкокортикоид" изначально подчеркивал способность этих веществ стимулировать отложение гликогена в печени и глюконеогенез.
- Основным ГК, образующимся у человека, является кортизол.

Определение

- История применения ГК в медицине началась с проведенных в клинике Мейо (Рочестер, США) клинических наблюдений Kendall, Slocumb и Polley под руководством Philip Hench, которые отметили, что у больных РА в период желтухи или на фоне беременности нередко наблюдается клиническое улучшение. Этот факт связали с эндогенным синтезом некоего адренокортикотропного вещества (было обозначено как "субстанция X").
- Далее, в середине 30 годов, было идентифицировано 6 адренокортикотропных веществ (А, В, С, D, Е, F), из них наиболее биологически активным оказалась субстанция Е (17-гидрокси-11- дегидрокортизон).

История изучения ГК

- Определенным стимулом для создания лекарственных препаратов на основе полученной субстанции явилась вторая мировая война. Было замечено, что немецкие летчики поднимаются более высоко, если перед взлетом им делались инъекции экстрактов коры надпочечников.

История изучения ГК



Філіп Шо́уолтер Хенч
(Philip Showalter Hench)
28.02.1896 – 30.04.1965

- Началом клинического использования глюкокортикоидов следует считать 21 сентября 1948 года, когда кортизон (субстанция E) был впервые применен у 29-летней женщины, более 4 лет страдающей тяжелым РА со множественным поражением суставов.
- За открытие ГК и их противовоспалительного действия в 1950 году группа исследователей во главе с Р. Hench была удостоена Нобелевской премии.

История применения ГК

- Вскоре после того как в 1951г. был синтезирован гидрокортизон, для лечения кожных болезней стали с успехом использовать глюкокортикоиды для наружного применения.
- В середине 1950-х гг. появились новые, намного более сильные препараты – фторированные глюкокортикоиды. С появлением подходящих основ они быстро заняли центральное место в лечении многих воспалительных заболеваний кожи.
- В настоящее время разрабатывается новый класс ГК – нитроглюкокортикоиды с более приемлимым профилем безопасности.

История изучения ГК

ГК для системного применения	Топические и ингаляционные ГК (ИГК)
Гидрокортизон Преднизон Преднизолон Триамцинолон Метилпреднизолон Дексаметазон Бетаметазон	Беклометазон Триамцинолон Будесонид Флютиказон Мометазон Циклозонид (клин.испытания)

Активность системных ГК в у.е. и продолжительность действия



Классификация ГК

Системные	Противо-воспалительная активность	Минералокортикоидная активность	Длительность действия (часы)	Период полувыведения (часы)
Гидрокортизон	1	1	8-12	1,5-2
Преднизолон	4	0,8	12-36	2,5-3,5
Метилпреднизолон	5	0,5	12-36	3,3
Дексаметазон	25	0	36-54	3,4-4

ИГКС	Аффинность к рецепторам (сравнение с дексаметазоном)	Биодоступность (в %)	Системный клиренс (л/ч)	Период полувыведения (часы) (ингаляции)
Беклометазон	0,4-1,5 (зависимо от соли)	15-20	???	1,5-6,5
Будесонид	9,4	11	55-84	2
Флунизолид	1,8	20	58	1,6
Флютиказон	18	≤1	66	14,4
Мометазон	27	<1	53	???
Триамцинолон	3,6	23	45-69	3,6

**Сравнительная характеристика ГК
(фармакодинамические и фармакокинетические параметры)**

- Глюкокортикоиды для наружного применения делят на семь классов в порядке убывания силы их действия, которую определяют следующими способами:
 - **Первый** – проба на вазоконстрикцию: на кожу предплечья накладывают окклюзионную повязку с глюкокортикоидом и через несколько часов оценивают площадь побледневшего участка.
 - **Второй способ** – проба на рассасывание псориатической бляшки, количественно характеризующая эффективность препарата при этом заболевании.
 - **Третий способ** состоит в оценке уменьшения эритемы и отека под действием глюкокортикоида при экспериментальном воспалении.

Классификация ГК для наружного применения

Класс препарата	Международное название, лекарственная форма	Торговые названия
I	Бетаметазона дипропионат, крем, мазь 0,05% (ул. основа) Дифлоразона диацетат, мазь 0,05% Клобетазола пропионат, крем, мазь 0,05% Улобетазола пропионат, мазь 0,05%	Дипролен Псоркон Темоват Ультрава
II	Амцинонид, мазь 0,1% Бетаметазона дипропионат, крем, мазь 0,05% Галцинонид, крем, мазь 0,1% Дезоксиметазон, крем, мазь 0,25%, гель 0,05% Дифлоразона диацетат, мазь 0,05% Флуоцинонид, крем, мазь, гель 0,05%	Циклокорт Дипрозон Галог, Галог-ЕЗ Топикорт Флорон, Максифлор Лидекс, Флуонекс
III	Бетаметазона валерат, мазь 0,1% Дифлоразона диацетат, крем 0,05% Триамцинолона ацетонид, крем 0,5%, мазь 0,1%	Бетатрекс Флорон, Максифлор Аристокорт А
IV	Амцинонид, крем 0,1% Гидрокортизона валерат, мазь 0,2% Дезоксиметазон, крем 0,05% Мометазона фураат, крем, мазь 0,1% Триамцинолона ацетонид, мазь 0,1% Флудрокортид, мазь 0,05%, пластырь 4мкг/см ² Флуоцинолона ацетонид, крем 0,2% Флуоцинолона ацетонид, мазь 0,025%	Циклокорт Весткорт Топикорт LP Элокон Кеналог, Аристокорт Кордран Синалар-НР Синалар

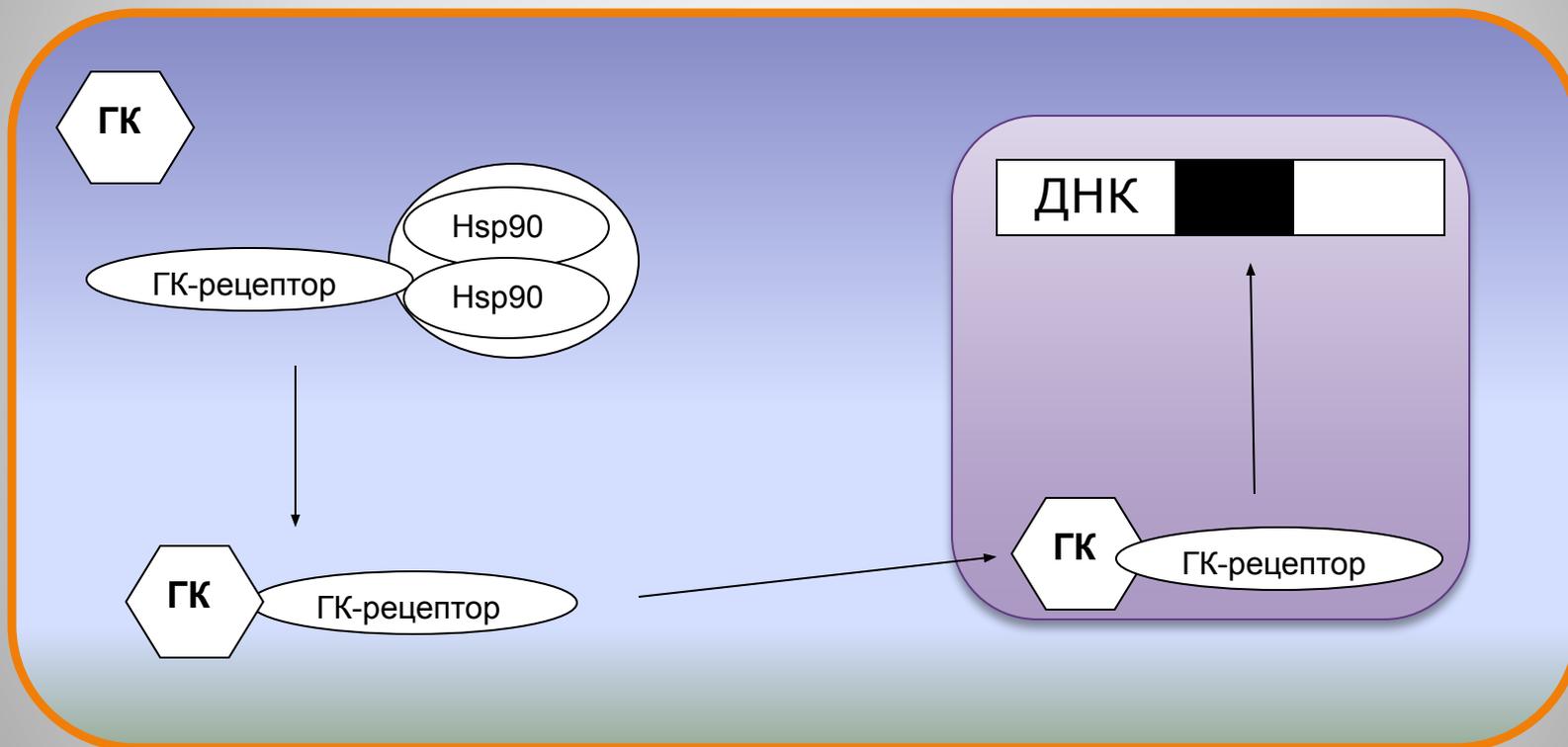
Классификация ГК для наружного применения

Класс препарата	Международное название, лекарственная форма	Торговые названия
<i>Продолжение</i>		
V	Бетаметазона валерат, крем, лосьон 0,1% Бетаметазона дипропионат, лосьон 0,05% Гидрокортизона бутират, крем 0,1% Гидрокортизона валерат, крем 0,2% Триамцинолона ацетонид, крем 0,025% Триамцинолона ацетонид, крем, лосьон 0,1% Флудроксикортид, крем 0,05 Флуоцинолона ацетонид, крем 0,025%	Бетатрекс Дипрозон Локоид Весткорт Аристокорт Кеналог Кордран SP Синалар
VI	Аклометазона дипропионат, крем, мазь 0,05% Десонид, крем 0,05% Флуоцинолона ацетонид, крем, раствор 0,01%	Акловат Тридезилон, ДезОвен Синалар
VII	Гидрокортизон, крем, мазь, лосьон 0,5%, 1%, 2,5% Дексаметазона динатрия фосфат, крем 0,1%	Гитон, Нутакорт, Пенекорт Декадрон

Классификация ГК для наружного применения

- Реализуется на генном уровне: после связывания молекулы ГК с внутриклеточным рецептором, комплекс ГК+рецептор, проникает в ядро, где активирует или угнетает синтез белков.
 - Продукция провоспалительных медиаторов и цитокинов (простагландины, лейкотриены, ИЛ-1, 6, 9 и др., ФНО-альфа) снижается, продукция противовоспалительных (аннексина-1, ИЛ-10, липокортинов) увеличивается.
 - Кроме того, ГК увеличивают образование β_2 -адренорецепторов.

Механизм действия ГК



Механизм действия ГК

Клетки воспаления

- Уменьшение кол-ва эозинофилов за счет ускорения их апоптоза.
- Уменьшение продукции цитокинов Т-лимфоцитами, ослабление их влияния на эозинофилы и тучные клетки.
- Уменьшение количества тучных клеток.
- Уменьшение продукции цитокинов макрофагами.
- Уменьшение количества дендритных клеток.

Структурные клетки

- Ослабление продукции цитокинов и медиаторов воспаления эпителиальными клетками.
- Ослабление экссудации в эндотелии.
- Уменьшение продукции цитокинов, увеличение плотности и активности β_2 – адренорецепторов в гладкомышечных клетках.
- Уменьшение секреции слизи секреторными клетками.

По Фисенко В.П. «Человек и лекарство» 2002, изм.

Клеточные эффекты ГК

- Всасывание препаратов различается в зависимости от того, на какой участок тела их наносят; при выборе препарата учитывают силу его действия, локализацию пораженного участка и тяжесть заболевания.
- Начинают обычно с сильного препарата, а затем переходят к более слабым. Сейчас большинство врачей уже достаточно хорошо знакомы с одним-двумя препаратами из каждого класса, чтобы правильно подобрать лечение.
- ГК назначают дважды в сутки; более частое применение не улучшает результат. Для лица и кожных складок (подмышечных впадин, паховых складок) препараты сильнее гидрокортизона не используют.
- Возможно привыкание. Восстановить чувствительность обычно помогает смена препарата или менее частое его применение.

Наружное применение ГК

- В очаг поражения обычно вводят практически нерастворимые в воде производные триамцинолона – *триамцинолона ацетонид* и *триамцинолона гексацетонид*. Эти препараты медленно проникают в ткани и действуют долго, особенно триамцинолона гексацетонид.
- Наилучшие результаты метод дает, когда воспаление локализуется в подкожной клетчатке, например при гнездной алопеции или панникулите, но подходит и для более поверхностных поражений, в частности для псориаза, дискоидной красной волчанки и воспаленных эпидермальных кист, если в очаге необходимо создать высокую концентрацию препарата.

Введение ГК в очаг поражения

Требующие длительного лечения

Пузырные дерматозы

Пузырчатка

Буллезный пемфигоид

Герпес беременных

Коллагенозы

Дерматомиозит

Системная красная волчанка

Диффузный эозинофильный фасциит

Рецидивирующий полихондрит

Системные васкулиты

Саркоидоз

Синдром Свита

Поддающиеся кратковременному лечению

Контактный дерматит (острый)

Диффузный нейродермит

Красный плоский лишай

Экссфолиативная эритродермия

Узловатая эритема

Поддающиеся лечению малыми дозами с приемом 1 р/сут перед сном

Обыкновенные угри

Гирсутизм

Целесообразность применения глюкокортикоидов спорна

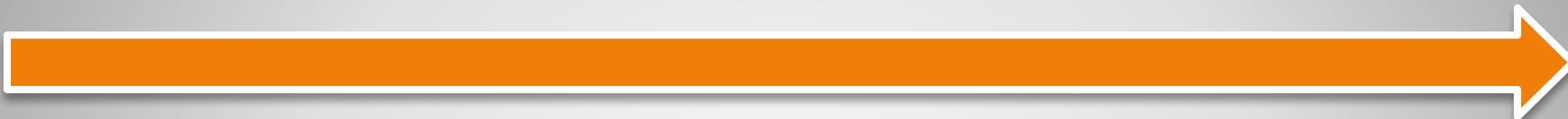
Синдром Лайелла

Болезни кожи, при которых назначают системные ГК

- В целом их применение наиболее целесообразно при острых заболеваниях и при тяжелых, угрожающих жизни дерматозах.
- Польза длительного лечения диффузного нейродермита ГК для приема внутрь сомнительна из-за ПР, которыми чреват постоянный прием.
- Согласно последним данным, ГК не предотвращают постгерпетическую невралгию.
- Начинать обычно приходится с *преднизона*, 1 р/д по утрам, хотя иногда для усиления эффекта суточную дозу разделяют на несколько приемов. Наименьшее число ПР отмечается при приеме ГК через день, поэтому надо стремиться как можно скорее снизить дозу и перейти на эту схему.
- Изредка, чтобы избежать несоблюдения врачебных предписаний, ГК вводят в/м, хотя этот путь не рекомендуется из-за непредсказуемости всасывания и длительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, свойственного препаратам для парентерального введения.
- При упорной гангренозной пиодермии, пузырчатке, буллезном пемфигоиде, тяжелой системной красной волчанке и дерматомиозите проводят пульс-терапию: ежедневно назначают высокие дозы глюкокортикоидов в/в. Обычно вводят *метилпреднизолона натрия сукцинат*, 0,5-1г в течение 2-3 часов. Более быстрое введение угрожает артериальной гипотонией, электролитными нарушениями и аритмиями.

Болезни кожи, при которых назначают системные ГК

Постоянный (перманентный)



Альтернирующий (двойная доза через день)



Интермиттирующий (короткие 3-4хдневные курсы)



Режимы ГК терапии

1 день

2 день

3 день

**1 грамм
Цикло-
фосфана**

**1,5
грамма
Метил-
преднизо
лона**

**1 грамм
Метил-
преднизо
лона**

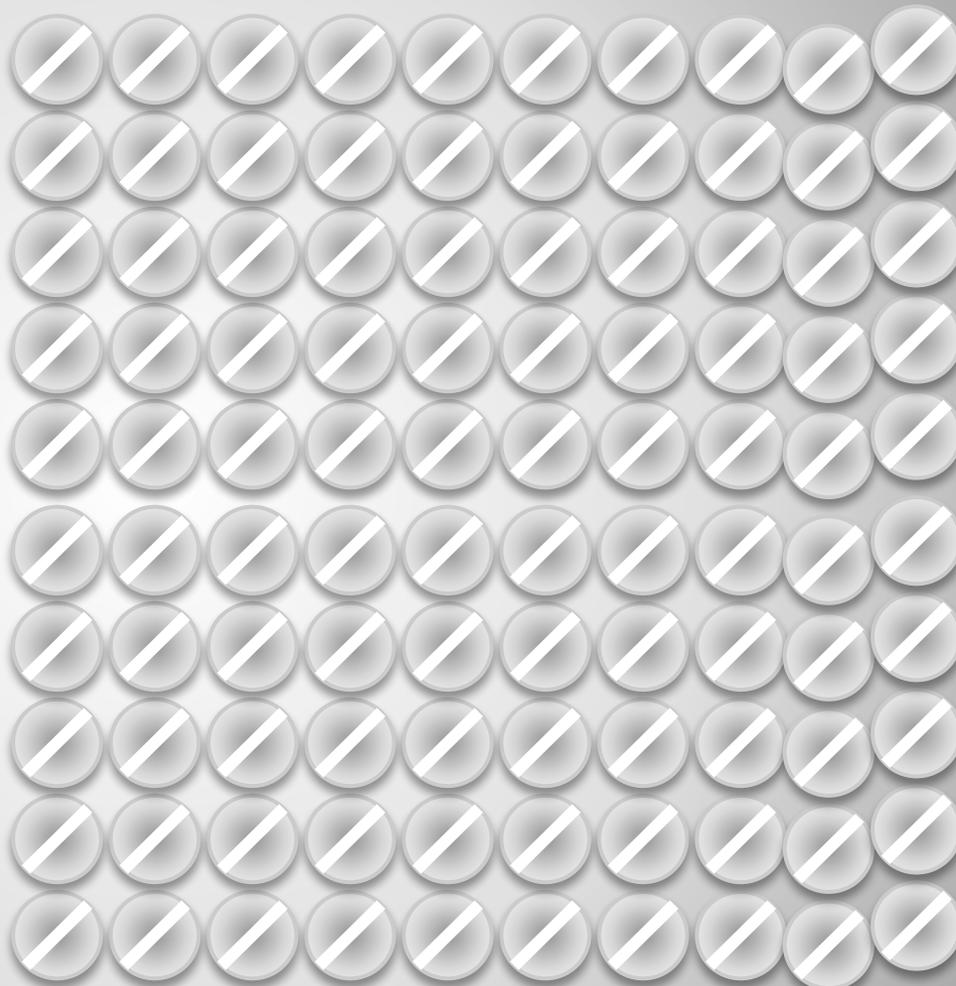
**1 грамм
Метил-
преднизо
лона**

Пульс-терапия

Средняя терапевтическая доза метилпреднизолона – от 4 до 24 мг/сутки



VS



Пульс-терапия

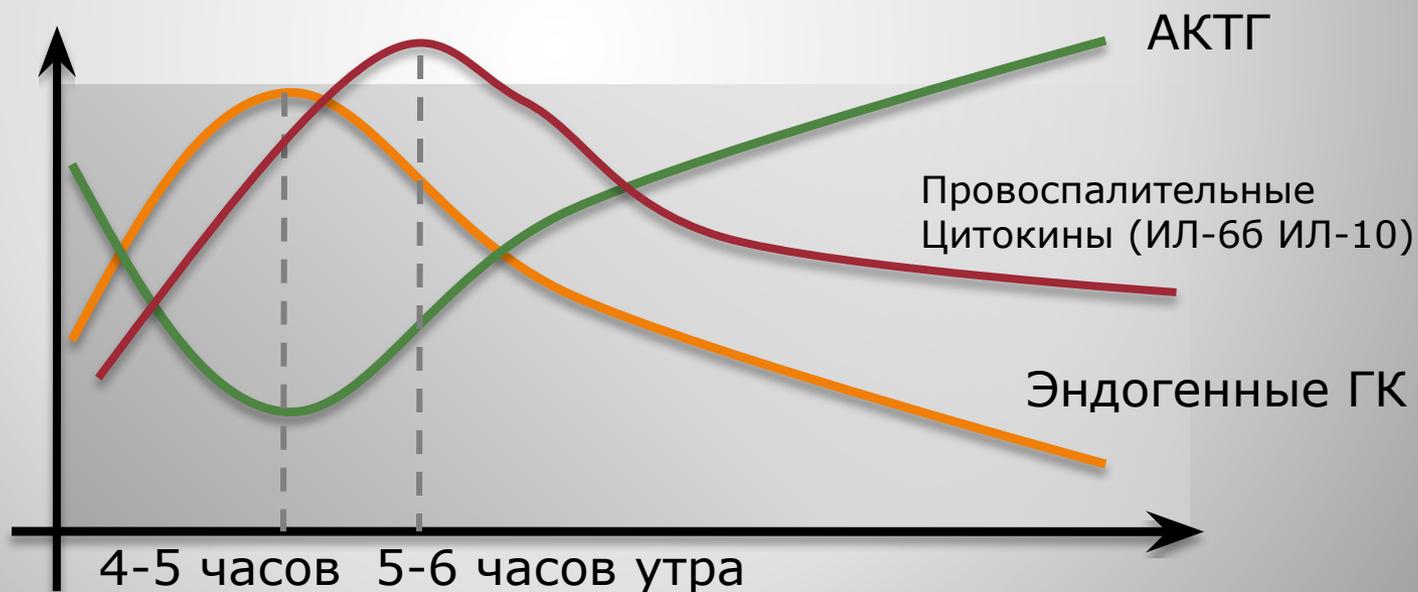
- Пульс-терапия глюкокортикоидами может привести к артериальной гипо- или гипертензии, гипергликемии, гипо- или гиперкалиемии, анафилактическим реакциям, острому психозу, эпилептическим припадкам и внезапной смерти.
- Если высокие дозы глюкокортикоидов назначены на короткий срок, прекращение лечения может сопровождаться синдромом отмены (преходящей артралгией, миалгией и выпотом в полость суставов), но без гипoadреналового криза.

Осложнения пульс-терапии

- 2/3 утром первой дозой + 1/3 в полдень, но не позже, чем в 14.00

Или

- Всю дозу, по возможности, принимают сразу как можно раньше утром.

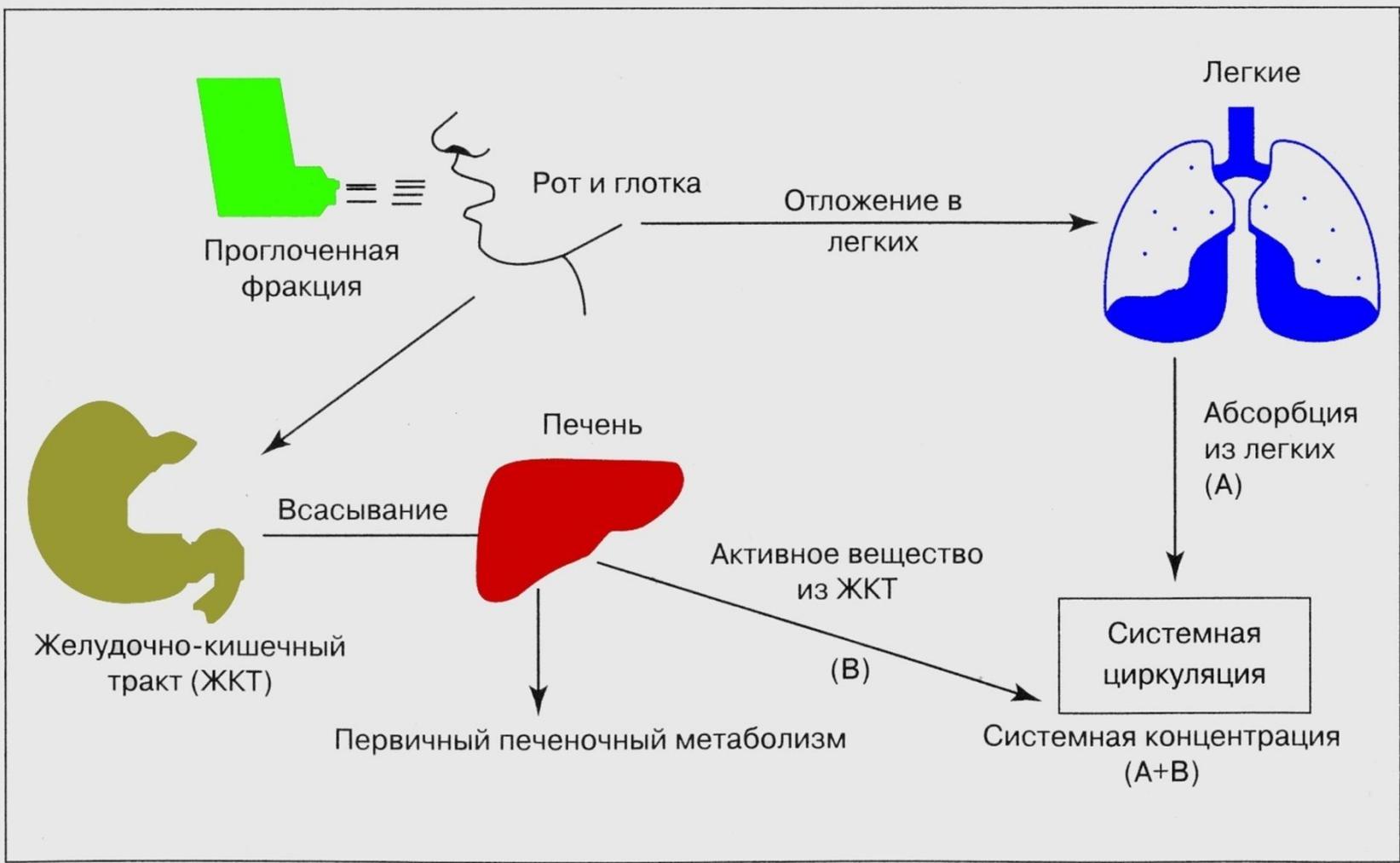


Правила приема ГК в течение дня

- На $\frac{1}{4}$ таблетки в неделю или
- На 10% дозы в 4 дня (если прием длился меньше месяца) или
- На 10% каждые 2 недели (если прием длился больше месяца) или
- На 10% каждые 4 недели (если прием длился больше месяца и дозы были высокие)

- NB! Отмена ГК может продолжаться очень длительное время (до года).

Правила отмены ГК



Судьба игкс в организме

- Ингаляционные
 - Кандидоз ротовой полости
 - Дисфония
 - Кашель
- Системные
 - Синдром Иценко-Кушинга
 - Иммуносупрессия
 - Стероидная гипертензия
 - Стероидный диабет
 - Психические расстройства
 - Расстройства коагуляции

Побочные эффекты ГК

- Глюкокортикоиды для приема внутрь дают множество побочных эффектов, большинство из которых дозозависимы.
- У больных псориазом в ответ на отмену глюкокортикоидов может развиваться пустулезный псориаз.
- При лечении глюкокортикоидами в режиме многократных в/м инъекций осложнения не отличаются от таковых при приеме глюкокортикоидов внутрь.

Побочные эффекты ГК

- Чем большей силой обладает препарат, тем выше риск ПР.
- К ним относятся атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, стероидная пурпура, стероидные угри, околоротовой дерматит, розовые угри, усиленное размножение на коже грибов и бактерий, депигментация кожи.
 - Стрии обычно образуются в кожных складках, но возможно поражение и других участков тела.
 - Розовые угри, как и околоротовой дерматит, возникают на лице в ответ на отмену препарата; поэтому на кожу лица нельзя наносить фторированные глюкокортикоиды.
- Воспаление кожи обычно настолько облегчает всасывание в кровь сильнодействующих ГК, что появляются системные ПР, в том числе угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и задержка роста, особенно у детей младшего возраста. Всасывание в системный кровоток тем выше, чем больше количество нанесенного ГК, сила его действия, частота применения, площадь обрабатываемой поверхности и продолжительность лечения.
- Окклюзионные повязки тоже усиливают всасывание ГК.

**ПР ГК при наружном
применении**

- Введение глюкокортикоидов в очаг поражения может осложниться атрофией и депигментацией кожи.
- Во избежание атрофии кожи при поражении лица дозу триамцинолона ацетонида ограничивают 1-3 мг/мл.
- Системные побочные эффекты, в том числе угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обычно минимальны, если общая доза триамцинолона ацетонида не превышает 20 мг в месяц.

ПР ГК при введении в очаг поражения

Эйфория, иногда
депрессия или
эмоциональная
лабильность

Стероидный
горб

Стероидная
гипертензия

Тонкая кожа,
стрии

Мышечная гипотрофия
Тонкие верхние и нижние
конечности

А также: остеопороз, склонность
к гипергликемии, ожирение,
отрицательный азотный баланс,
повышенный аппетит,
повышенный риск
возникновения инфекций



Внутричерепная
гипертензия

Катаракт

Та
Лунообразное
лицо,

красные щеки
Отложение жировой
(плетора)

в области живота

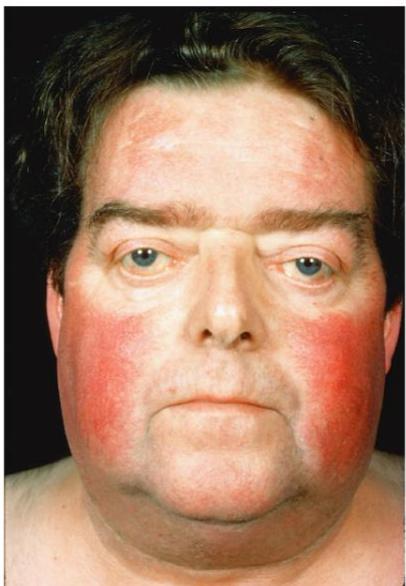
Некротизация
бедра

Возникновение
гематом

Плохое заживление
ран

Адаптировано из
Rang and Dale's
Pharmacology, 2008

Побочные эффекты ГК



Побочные эффекты ГК

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ**