ГОУ ВПО НижГМА РОСЗДРАВА

МЛПУ ГКБ№10

РЕФЕРАТ

Клиническая фармакология ГКС для перорального применения

Выполнила

врач-интерн МЛПУ ГКБ№10

Плесовских Антонина Борисовна

**План**

Введение

1. Основные представители
2. Дексаметазон
	* Фармдействие
	* Фармакокинетика
	* Показания
	* Противопоказания
	* Режим дозирования
	* Особые указания
	* Взаимодействия

Выводы

**Введение**

Глюкокортикоиды обладают мощным иммунорегулирующим действием. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и B-субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды также тормозят продукцию антител B-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов.

Вместе с тем эффекты глюкокортикоидов на иммунную систему неоднозначны. Проявление иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта зависит от концентрации глюкокортикоидного гормона в крови. Дело в том, что субпопуляция T-супрессоров значительно более чувствительна к угнетающему воздействию низких концентраций глюкокортикоидов, чем субпопуляции T-хелперов и T-киллеров, а также B-клетки. Таким образом, в сравнительно низких концентрациях глюкокортикоиды оказывают скорее иммуностимулирующее действие, сдвигая соотношение T-хелпер/Т-супрессор в сторону преобладания Т-хелперной активности. В более высоких концентрациях глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное действие, причём интенсивность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации в крови и растёт практически линейно вплоть до уровней, в 100 раз превышающих физиологические.

Глюкокортикоиды усиливают нейтрофилопоэз и повышают содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови. Они также усиливают ответ нейтрофильного ростка костного мозга на ростовые факторы G-CSF и GM-CSF и на интерлейкины, уменьшают повреждающее действие лучевой и химиотерапии злокачественных опухолей на костный мозг и степень вызываемой этими воздействиями нейтропении. Благодаря этому эффекту глюкокортикоиды широко применяются в медицине при нейтропениях, вызванных химиотерапией и радиотерапией, и при лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях.

Глюкокортикоиды угнетают эозинофилопоэз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, и тем самым снижают содержание эозинофилов в крови вплоть до полной анэозинофилии (отсутствия в пробе крови эозинофильных лейкоцитов).

Глюкокортикоиды также оказывают мощное противовоспалительное действие. Они тормозят активность различных разрушающих ткани ферментов — протеаз и нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы, фосфолипазу А 2 и др., тормозят синтез простагландинов, кининов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления из арахидоновой кислоты. Они также понижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, тормозят экссудацию в очаг воспаления жидкости и белка, миграцию лейкоцитов в очаг (хемотаксис) и пролиферацию соединительной ткани в очаге, стабилизируют клеточные мембраны, тормозят перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов и многие другие процессы, играющие роль в осуществлении воспаления.

Также глюкокортикоидам свойственно мощное противоаллергическое действие. Оно также осуществляется многими разными механизмами: понижением продукции IgE-иммуноглобулинов, повышением гистамин-связывающей (гистаминопексической) способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, понижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину и др. Антистрессовое и противошоковое действие.

Глюкокортикоиды оказывают мощное антистрессовое, противошоковое действие. Их уровень в крови резко повышается при стрессе, травмах, кровопотерях, шоковых состояниях. Повышение их уровня при этих состояниях является одним из механизмов адаптации организма к стрессу, кровопотере, борьбы с шоком и последствиями травмы. Глюкокортикоиды повышают системное артериальное давление, повышают чувствительность миокарда и стенок сосудов к катехоламинам, предотвращают десенситизацию рецепторов к катехоламинам при их высоком уровне. Кроме того, глюкокортикоиды также стимулируют эритропоэз в костном мозгу, что способствует более быстрому восполнению кровопотери.

**Влияние на обмен веществ**

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови, увеличивают глюконеогенез из аминокислот в печени, тормозят захват и утилизацию глюкозы клетками периферических тканей, угнетают активность ключевых ферментов гликолиза, повышают синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, усиливают катаболизм белков и уменьшают их синтез, повышают синтез и отложение жиров в подкожной жировой клетчатке и других тканях.

Кроме того, глюкокортикоиды оказывают также определённое минералокортикоидное действие — способствуют задержке катиона натрия, аниона хлора и воды, усилению выведения катионов калия и кальция.

**Взаимоотношения с другими гормонами**

Глюкокортикоиды понижают секрецию печенью соматомедина и инсулиноподобных факторов роста в ответ на соматотропин, понижают чувствительность периферических тканей к соматомедину и соматотропину, тем самым тормозя анаболические процессы и линейный рост. Также глюкокортикоиды понижают чувствительность тканей к гормонам щитовидной железы и половым гормонам.

Глюкокортикоиды являются мощными контринсулярными гормонами, понижают чувствительность тканей к инсулину. Повышение секреции глюкокортикоидов в ответ на гипогликемию или в ответ на гиперинсулинемию при нормальном уровне глюкозы крови является одним из физиологических механизмов быстрой коррекции гипогликемии или предотвращения гипогликемии при гиперинсулинемии.

Основные представители:

Дексаметазон

Дексона

Медрол

Метипред

Преднизолон "Хафслунд Никомед"

Берликорт

Кеналог

Полькортолон

Преднизолон

Дексамед

Торговые названия: Веро-Дексаметазон, Дексавен, Дексазон, Дексакорт, Дексамед, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексаметазон, Дексаметазон Никомед, Дексаметазона таблетки 0.0005 г., Дексаметазона фосфата динатриевая соль, Дексапос, Дексона, Максидекс, Офтан, Дексаметазон.

*Международное название*: Дексаметазон.

*Лекарственная форма*: таблетки.

Химическое название: (11бета,16альфа)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

*Фармакологическое действие:*

Синтетический ГКС-метилированное производное фторпреднизолона. Оказывает противовоспалительное, антиаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антитоксическое, иммунодепрессивное действие. Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки и стимулирует синтез мРНК; последняя индуцирует образование белков, в т.ч. липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, Pg, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. Белковый обмен: уменьшает количество белка в плазме (за счет глобулинов) с повышением коэффициента альбумин/глобулин, повышает синтез альбуминов в печени и почках; усиливает катаболизм белка в мышечной ткани. Липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и ТГ, перераспределяет жир (накопление жира преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии. Углеводный обмен: увеличивает абсорбцию углеводов из ЖКТ; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы, приводящей к повышению поступления глюкозы из печени в кровь; повышает активность фосфоэнолпируваткарбоксилазы и синтез аминотрансфераз, приводящих к активации глюконеогенеза. Антагонистическое действие по отношению к витамину D: "вымывание" кальция из костей и повышение его почечной экскреции. Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных). Антиаллергический эффект обусловлен снижением количества циркулирующих эозинофилов, что приводит к снижению выделения медиаторов немедленной аллергии; снижает влияние медиаторов аллергии на эффекторные клетки. Иммунодепрессивный эффект обусловлен торможением высвобождения цитокинов (интерлейкинов-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов. Подавляет синтез и секрецию АКТГ и вторично - синтез эндогенных ГКС. Особенность действия - значительное ингибирование функции гипофиза и практически полное отсутствие минералокортикостероидной активности. Дозы 1-1.5 мг/сут угнетают кору надпочечников; биологический Т1/2 - 32-72 ч (продолжительность угнетения системы гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечников). По силе глюкокортикоидной активности 0.5 мг дексаметазона соответствуют примерно 3.5 мг преднизона (или преднизолона), 15 мг гидрокортизона или 17.5 мг кортизона.

*Фармакокинетика:*

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, время достижения Cmax - 1-2 ч. В крови связывается (60-70%) со специфическим белком -переносчиком - транскортином. Легко проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. через ГЭБ и плацентарный). Метаболизируется в печени (в основном путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами) до неактивных метаболитов. Выводится с мочой (небольшая часть - лактирующими железами). Т1/2 - 3-5 ч, биологический период полувыведения - до 36 ч.

*Показания*: Болезнь Аддисона-Бирмера (обычно - в сочетании с минералокортикоидами); первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность, тиреоидит, гипотиреоз, врожденный адреногенитальный синдром. Дифференциальная диагностика синдрома и болезни Кушинга, проведение пробы при дифференциальной диагностике гиперплазии (гиперфункции) и опухолей коры надпочечников. Болезни соединительной ткани: инволюционный полиартрит, суставной ревматизм, ревматический кардит, ревматоидный (включая ювенильный) полиартрит, псориатический артрит, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов (артриты, спондилит, синовиит, тендосиновиит, бурсит, тендовагинит, эпикондилит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит и др.).

*Аллергические заболевания*: аллергический ринит, контактный дерматит, атопический дерматит, сывороточная болезнь, аллергические и анафилактоидные реакции, в т.ч. вызванные ЛС, многоформная экссудативная эритема. Кожные болезни: псориаз, себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит, пемфигус, острая экзема (в начале лечения), острая эритродермия, грибовидный микоз, пузырчатка, Коллагенозы: дерматомиозит, склеродермия, СКВ, узелковый периартериит. Болезни органов дыхания: бронхиальная астма, саркоидоз, синдром Леффлера, бериллиоз; туберкулез (острый и диссеминированный, с поражением мозговых оболочек - совместно с противотуберкулезными препаратами), аспирационный пневмонит, гранулематоз легких. Болезни крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, эритроцитопения, аплазия и гипоплазия костного мозга, острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), лимфосаркома. Нефротический синдром, тяжелые инфекционные заболевания (при обязательном сочетании с антибиотиками), рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, гепатит, терминальный илеит, негнойные и аллергические заболевания глаз, воспалительные процессы после травм глаза и операций, прогрессирующая офтальмопатия, злокачественные заболевания с гиперкальциемией, гипертрихоз, синдром Шофард-Стила, отек головного мозга (начинается с парентерального применения).

*Противопоказания:*

Гиперчувствительность, генерализованные микозы, туберкулез (активная форма), острые вирусные инфекции (в т.ч. герпетические заболевания), инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей, ожирение III-IV ст., язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, генерализованный остеопороз, миастения, застойная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, тромбозы, сахарный диабет, психические заболевания, открытоугольная глаукома, гипоальбуминемия, синдром Иценко-Кушинга, лимфаденит; острые психозы, судорожные состояния; период за 8 нед. до и в течение 2 нед. после профилактической иммунизации, СПИД, беременность (особенно I триместр) и период лактации. (Перечисленные противопоказания являются относительными).

*Режим дозирования*:

Внутрь, в индивидуально подбираемых дозах, величина которых определяется видом заболевания, степенью его активности и характером ответа больного. Средняя суточная доза - 0.75-9 мг. В тяжелых случаях могут применяться и большие дозы, разделенные на 3-4 приема. Максимальная суточная доза - обычно 15 мг. После достижения терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают (обычно на 0.5 мг в 3 дня) до поддерживающей - 2-4.5 мг/сут. Минимально эффективная доза - 0.5-1 мг/сут. Детям (в зависимости от возраста) назначают 0.0833-0.3333мг/кг или 0.0025-0.01 мг/кв.м/сут в 3-4 приема. Продолжительность применения дексаметазона зависит от характера патологического процесса и эффективности лечения и составляет от нескольких дней до нескольких месяцев и более. Лечение прекращают постепенно (в конце назначают несколько инъекций кортикотропина). При бронхиальной астме, ревматоидном артрите, язвенном колите - 1.5-3 мг/сут; при СКВ - 2-4.5 мг/сут; при онкогематологических заболеваниях - 7.5-10 мг. Для лечения острых аллергических заболеваний целесообразно комбинировать парентеральное и пероральное введение: первый день - 4-8 мг парентерально; второй день - внутрь, 4 мг 3 раза в день; третий, четвертый день - внутрь, 4 мг 2 раза в день; пятый, шестой день - 4 мг/сут, внутрь; седьмой день - отмена препарата. Диагностический тест с дексаметазоном - дифференциальная диагностика синдрома и болезни Кушинга: прием 1 мг внутрь в 23 ч; забор крови для определения содержания кортизола в 8 ч. Для получения более достоверных результатов 0.5 мг дексаметазона назначается каждые 6 ч на протяжении 48 ч, в последующие 24 ч проводят сбор мочи для определения содержания 17-гидроксикортикостероидов. Для подавления секреции кортизола у больных болезнью Кушинга (гиперсекреция АКТГ гипофизом) используют тест с приемом 2 мг дексаметазона каждые 6 ч на протяжении 48 ч, в последующие 24 ч проводят сбор мочи для определения содержания 17-гидроксикортикостероидов.

*Побочные эффекты:*

Тошнота, рвота, брадикардия, аритмии, остановка сердца, задержка натрия, отеки, сердечная недостаточность (усугубление), гипокалиемия, повышение АД; мышечная слабость, стероидная миопатия, снижение мышечной массы, остеопороз, в редких случаях - асептический некроз головки бедренной кости, компрессионные переломы позвонков, патологические переломы трубчатых костей, миокардиодистрофия; стероидные язвы ЖКТ, кровотечение из язв, перфорация стенки кишечника, панкреатит (особенно у больных, злоупотребляющих алкоголем), гепатомегалия, стероидный васкулит; замедление заживления ран, истончение кожи, потливость, гиперемия кожи лица, петехии, экхимоз, стрии, угревая сыпь; эпилепсия, судороги; нарушение секреции половых гормонов (нарушения менструального цикла, гирсутизм, импотенция); синдром Иценко-Кушинга, замедление роста детей, гипергликемия (вплоть до развития стероидного диабета), гирсутизм; развитие субкапсулярной катаракты, повышение внутриглазного давления, стероидный экзофтальм; нарушение азотного обмена, катаболическое действие; гиперкоагуляция, тромбоэмболия, увеличение массы тела, гиперлипопротеинемия; булимия, повышенная утомляемость, иммунодепрессия, изменеие настроения, психозы, повышение внутричерепного давления, бессонница, психические расстройства; головокружение, головная боль, более частое возникновение инфекций и утяжеление их течения, атрофия коры надпочечников и надпочечниковая недостаточность, особенно во время стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях); редко – аллергические реакции (сыпь, зуд). Передозировка. Симптомы: возможно усиление описанных побочных эффектов. В этом случае дозу препарата следует уменьшить или временно его отменить. Лечение симптоматическое, при синдроме Иценко-Кушинга – назначение аминоглутетимида.

*Особые указания:*

Перед началом лечения больной должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование ССС, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и двенадцатиперстной кишки; системы мочевыделения, органов зрения. До начала и во время проведения стероидной терапии необходимо контролировать общий анализ крови, гликемию и гликозурию, содержание электролитов в плазме крови. Назначая дексаметазон при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе, необходимо одновременно проводить лечение бактерицидными антибиотиками. При ежедневном применении к 5 мес. лечения развивается атрофия коры надпочечников. Может маскировать некоторые симптомы инфекций; во время лечения бесполезно проводить иммунизацию. При внезапной отмене, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возникает синдром отмены ГКС (не обусловлен гипокортицизмом): анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные мышечно-скелетные боли, общая слабость. После отмены в течение нескольких месяцев сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников. Если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами. У детей во время длительного лечения необходимо тщательное наблюдение за динамикой роста и развития. Детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначают специфические иммуноглобулины. В I триместре, в период лактации назначают только по жизненным показаниям, с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод. При длительной терапии в период беременности - нарушение роста плода. В III триместре беременности - опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного. Во время лечения дексаметазоном (особенно, длительного) необходимо наблюдение окулиста, контроль АД и водно-электролитного баланса, а также картины периферической крови и уровня гликемии. С целью уменьшения побочных явлений можно назначать анаболические стероиды, антациды, а также увеличить поступление K+ в организм (диета, препараты K+). Пища должна быть богатой калием, белками, витаминами, с содержанием небольшого количества жиров, углеводов и соли.

*Взаимодействие:*

Ухудшает переносимость сердечных гликозидов (из-за дефицита K+); усиливает выведение K+ диуретиками, что увеличивает риск развития аритмий и гипокалиемии. Снижает эффективность инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, гипотензивных средств и непрямых антикоагулянтов. Рифампицин, фенитоин, барбитураты, соматотропин и антациды ослабляют действие дексаметазона; гормональные контрацептивы усиливают. НПВП повышают риск возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ. Снижает концентрацию в плазме крови салицилатов и празиквантела. Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение др. стероидных гормональных препаратов - андрогенов, эстрогенов, пероральных контрацептивов и стероидных анаболиков. Риск развития катаракты повышается при применении на фоне ГКС, антипсихотических средств (нейролептиков), букарбана и азатиоприна. Одновременное назначение с м-холиноблокаторами (включая антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты) и нитратами способствует развитию глаукомы. При одновременном применении с живыми противовирусными вакцинами и на фоне др. видов иммунизаций увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций. Ослабляет антикоагулянтную активность кумаринов, диуретическую – мочегонных, иммунотропную – вакцинации (подавляет антителообразование). Натрийсодержащие препараты или добавки усиливают вероятность отеков и повышения АД. Амфотерицин В и ингибиторы карбоангидразы увеличивают риск развития сердечной недостаточности и остеопороза.

**Выводы**

* эффекты глюкокортикостероидов на иммунную систему неоднозначны
* Глюкокортикоиды усиливают нейтрофилопоэз
* Глюкокортикоиды угнетают эозинофилопоэз
* Глюкокортикоиды оказывают мощное противовоспалительное действие
* Глюкокортикоидам свойственно мощное противоаллергическое действие
* Глюкокортикоиды оказывают мощное антистрессовое, противошоковое действие
* повышают системное артериальное давление
* стимулируют эритропоэз
* Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови
* способствуют задержке катиона натрия, аниона хлора и воды, усилению выведения катионов калия и кальция.

**Литература**

* http://ru.wikipedia.org/wiki/ГКС
* http://www.medarena.ru