

Глюкокортикоидные препараты

Методическое пособие

Авторы:

Л.С. СТРАЧУНСКИЙ

профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

С.Н. КОЗЛОВ

доцент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

Рецензенты:

А.Г. ЧУЧАЛИН

профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

В.Г. КУКЕС

профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Содержание

- Предисловие
- Введение
- Фармакодинамика
 - Механизм действия
 - Основные эффекты
- Фармакокинетика
- Нежелательные реакции
 - Методы контроля нежелательных реакций
 - Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами
- Вторичная надпочечниковая недостаточность
 - Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
 - Клиника синдрома "отмены" глюкокортикоидов
 - Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности
- Модификация действия глюкокортикоидов
 - Лекарственные факторы
 - Нелекарственные факторы
- Общие показания к назначению глюкокортикоидов
 - Заместительная терапия
 - Супрессивная терапия
 - Фармакодинамическая терапия
- Противопоказания
- Характеристика отдельных препаратов
 - Кортизон
 - Гидрокортизон
 - Преднизолон
 - Преднизон
 - Метилпреднизолон
 - Триамцинолон
 - Дексаметазон
 - Бетаметазон
- Принципы длительной терапии
- Хронотерапевтический подход
- Альтернирующая терапия
- Пульс-терапия
- Особенности применения при некоторых заболеваниях и синдромах
 - Ревматологические заболевания
 - Отек мозга
 - Бронхиальная астма
 - Инфекции
 - Бактериальный менингит
 - Воспалительные заболевания толстого кишечника
- Особенности назначения у беременных и кормящих
- Местное применение глюкокортикоидов
- Ингаляционное введение
 - Фармакокинетика
 - Нежелательные реакции
 - Интраназальное введение глюкокортикоидов
- Препараты для ингаляционного введения
 - Беклометазон
 - Флунизолид
 - Будезонид
 - Триамцинолон
 - Флутиказон
- Интра- и периартикулярное введение
 - Показания к внутрисуставному введению
 - Противопоказания
 - Периартикулярное введение
 - Нежелательные реакции
 - Меры профилактики нежелательных реакций
- Применение в дерматологии
 - Классификация
 - Показания
 - Правила применения
 - Нежелательные реакции
 - Противопоказания
 - Особенности использования у детей

ПРЕДИСЛОВИЕ

Глюкокортикоидные препараты обладают разносторонним действием на организм, многие элементы которого до конца не выяснены. Высокая биологическая активность глюкокортикоидов позволяет использовать их в наиболее тяжелых клинических ситуациях. Нередко они включаются в комплекс экстренных мер помощи при неотложных состояниях. Тем не менее, многие аспекты применения глюкокортикоидов остаются спорными.

За последние годы проведено большое количество контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности глюкокортикоидов при различных видах патологии. В настоящем руководстве обобщены результаты целого ряда таких работ, которые во многом способствовали уточнению терапевтической роли глюкокортикоидов при некоторых заболеваниях.

В руководстве с современных позиций рассматриваются общие принципы применения глюкокортикоидных препаратов, а также особенности их назначения при различных заболеваниях: ревматических, инфекционных, бронхиальной астме и других. Особое внимание уделено методам предупреждения нежелательных реакций, в частности, профилактике вторичной надпочечниковой недостаточности.

Специальный раздел посвящен широко распространенному в настоящее время местному применению глюкокортикоидов, который включает их ингаляционное, внутри- и околосуставное введение, использование в дерматологии, офтальмологии. Все включенные препараты зарегистрированы и разрешены для применения в России.

Руководство предназначено для врачей различных специальностей, фармакологов и студентов медицинских вузов. Во втором издании в более конкретной форме представлена информация о применении глюкокортикоидов при инфекциях, детализирован механизм терапевтического действия [дексаметазона](#) при эндокардите, включены новые сведения по внутрисуставному введению глюкокортикоидов.

Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников. Данный термин относится также к полусинтетическим препаратам, таким как [преднизолон](#), [дексаметазон](#) и другие, которые представляют собой производные [гидрокортизона](#), наиболее активного природного глюкокортикоида.

В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикоида: [кортизон](#) и [гидрокортизон](#) (кортизол). Кортизон - биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в [гидрокортизон](#). Оба природных глюкокортикоида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды.

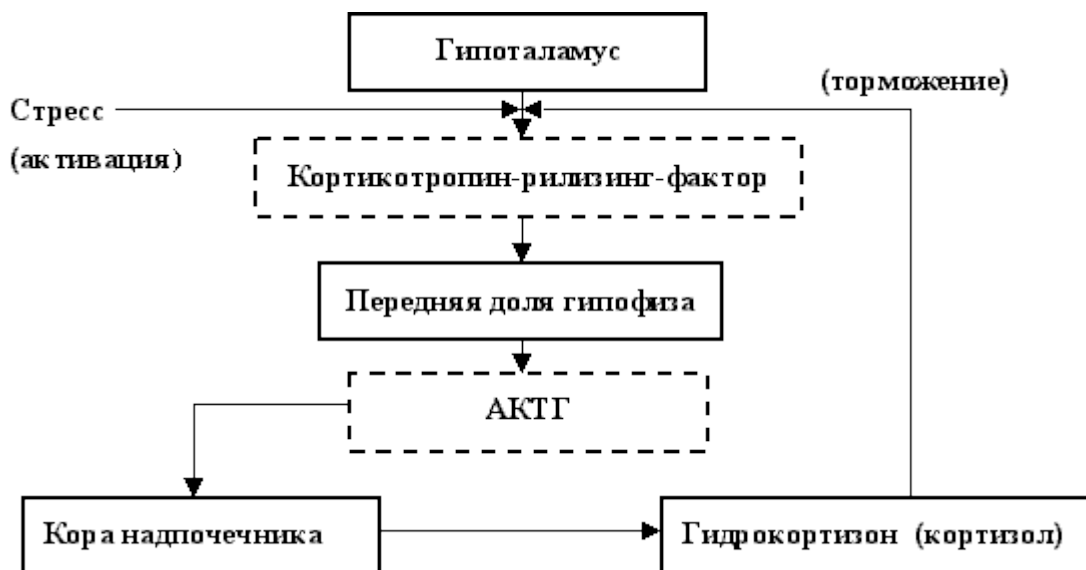


Рисунок 1. Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Контроль за продукцией глюкокортикоидов осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Ключевым органом в регуляции синтеза глюкокортикоидов является гипоталамус, который реагирует на два стимула: уровень [гидрокортизона](#) в плазме крови и стресс ([рис. 1](#)). При низком уровне глюкокортикоидов крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение и другие) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс аденокортикотропный гормон (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус прекращает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи.

У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг [гидрокортизона](#), но при стрессе продукция его может возрастать до 250 мг. У детей суточная выработка [гидрокортизона](#) составляет около 12 мг/м² поверхности тела. Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму. Особенностью циркадного ритма глюкокортикоидов является то, что

максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6-8 часов) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс "глюкокортикоид-рецептор" проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу- A_2 и, тем самым, подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Таким образом, для проявления полного эффекта глюкокортикоидов необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности глюкокортикоидов приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади. Следует, однако, учитывать, что до конца механизм действия глюкокортикоидов не раскрыт.

Основные эффекты

Водно-электролитный обмен

Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия. Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), в меньшей – полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералокортикоидная активность отсутствует.

Углеводный обмен

Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета. Таким образом, глюкокортикоиды являются контринсулярными гормонами.

Белковый обмен

Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной тканях. Это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса костей и гипокальциемии развивается остеопороз.

Жировой обмен

Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.

Обмен кальция

Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия.

Сердечно-сосудистая система

Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II. Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

Противовоспалительное действие

Глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления, независимо от вызвавшей его причины. В их противовоспалительном действии играют роль многие факторы. Одним из ведущих является ингибирование фосфолипазы- A_2 и связанное с этим нарушение образования простагландинов и лейкотриенов. Глюкокортикоиды стабилизируют клеточные мембраны, мембраны лизосом, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность, угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.

Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие

Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность. В-лимфоциты более устойчивы к действию глюкокортикоидов, но введение высоких доз метилпреднизолона ведет к снижению концентрации иммуноглобулинов, что связано с первоначальным усилением их катаболизма и последующим торможением синтеза. В то же время, у больных с иммунодефицитом Глюкокортикоиды снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая тем самым уровень иммуноглобулинов. Глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ. В последние годы выявлена способность глюкокортикоидов влиять на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспаления. Глюкокортикоиды подавляют выработку так называемых "провоспалительных" цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли), которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя, в частности, на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе ревматических заболеваний, бактериального менингита.

Кровь

Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению. В то же время, они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Число нейтрофилов в среднем повышается на $4000/\text{мм}^3$ ($1700-7500/\text{мм}^3$). Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 часов, восстановление исходного состояния - через 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

Эндокринная система

Отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием.

Кроме того, глюкокортикоиды вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень.

Инъекционные формы глюкокортикоидов выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенными являются сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа. Среди водорастворимых существуют и такие эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолон сулептанат. После внутривенного введения он быстро гидролизует с высвобождением активного метилпреднизолон.

В то же время, ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т. д. При внутримышечном введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24-48 часов, максимумом - через 4-8 дней и продолжительностью действия до 4 недель. Нельзя вводить их внутривенно.

Распределение, метаболизм, экскреция

В плазме глюкокортикоиды связаны с белками - транскортином и альбумином. Причем, если природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические глюкокортикоиды - на 40-60%. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

Глюкокортикоиды метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Глюкокортикоиды сравнивают с обоюдоострым мечом [1]. С одной стороны, они являются препаратами, обладающими мощной терапевтической активностью, которые позволяют быстро добиться положительной динамики состояния пациента, например, уменьшения болей при выраженном суставном синдроме, а с другой, - многочисленные нежелательные реакции являются причиной обращения к глюкокортикоидам тогда, когда исчерпаны возможности терапии другими лекарственными средствами.

При системной терапии глюкокортикоидов в фармакологических дозах нежелательные реакции могут включать изменения со стороны многих органов и систем (табл. 1). Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения глюкокортикоидов. В зависимости от частоты, условий возникновения и, следовательно, клинической значимости, нежелательные реакции, обусловленные системным применением глюкокортикоидов, подразделяются на несколько групп (табл. 2).

Современные методы применения глюкокортикоидов (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии. Однако при любой схеме терапии необходимо проводить контроль за нежелательными реакциями.

Методы контроля нежелательных реакций

1. Наблюдение за динамикой массы тела.
2. Контроль артериального давления.
3. Исследование сахара крови и мочи.
4. Контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении диуретиков, назначают препараты калия.
5. Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. У больных с диспептическими явлениями для предупреждения язвообразования назначают антациды, однако их протективное действие твердо не доказано.
6. Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в дозе $\geq 7,5$ мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей.

Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев, причем назначение препаратов через день (альтернирующая схема) не ослабляет костных поражений. Для профилактики и лечения рекомендуются препараты кальция, витамин Д, тиазидовые диуретики с одновременным ограничением потребления натрия, бифосфонаты, половые гормоны [2]. Особую осторожность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения - асептического некроза костей. Необходимо предупреждать больных о возможности его развития. При появлении любых "новых" болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.

7. Офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.
8. Контроль за развитием инфекционных осложнений.

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами

Инфекционным осложнениям (бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным) особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. При их развитии, помимо проведения специфической терапии, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикоидов или перевести больного на альтернирующую терапию.

Бактериальные инфекции возникают наиболее часто. Проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафилококки и грам(-) бактерии кишечной группы. Это надо иметь в виду при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Туберкулез. Больные с положительными туберкулиновыми реакциями подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии глюкокортикоидами они должны с профилактической целью получать изониазид.

Вирусные инфекции. Применение глюкокортикоидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций, отмечены случаи смерти от ветряной оспы и других герпетических инфекций. Поэтому при контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 часов должен получить специфический иммуноглобулин. При развитии этих инфекций следует провести лечение ацикловиром внутривенно в течение 7 дней. Если курс терапии глюкокортикоидов превышает 2 недели, то у таких больных не рекомендуется применять живые вирусные вакцины.

Таблица 1. Нежелательные реакции при использовании глюкокортикоидов

Костно-мышечная система: - миопатия - остеопороз - патологические переломы - компрессионные переломы позвонков - асептический некроз головки бедренной кости	Желудочно-кишечный тракт: - стероидные язвы желудка и кишечника - кровотечения, перфорации - эзофагит - диспепсия - панкреатит
Кожа: - кровоизлияния - угри - стрии - истончение кожи - атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)	Эндокринная система: - задержка полового созревания - угнетение ГГНС* - замедление роста у детей - нарушение менструального цикла (вторичная аменорея) - стероидный диабет, манифестация латентного диабета
Регенерация: - нарушение заживления ран	Сердечно-сосудистая система: - гипертензия
Центральная нервная система: - неустойчивое настроение - психоз - синдром псевдо опухоли мозга	Водно-электролитный обмен: - задержка натрия и воды - гипокалиемия - отеки - гиперосмолярная кома
Глаза: - глаукома - задняя субкапсулярная катаракта - экзофтальм	Иммунитет: - "смазывание" клинической картины инфекций - активизация туберкулеза и иных инфекций
Метаболические: - гипергликемия - гиперлипидемия - повышение аппетита - кушингоидный синдром - отрицательный азотистый баланс	

* ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Таблица 2. Время и условия возникновения нежелательных реакций при использовании глюкокортикоидов (По Voornpas D.T. и соавт., 1993) [3]

В начале лечения (как правило, невозможно избежать)	<input type="checkbox"/> Нарушения сна <input type="checkbox"/> Эмоциональная лабильность <input type="checkbox"/> Повышение аппетита <input type="checkbox"/> Повышение массы тела
У больных, относящихся к группам риска, и при сопутствующем применении других препаратов	<input type="checkbox"/> Гипертензия <input type="checkbox"/> Гипергликемия (вплоть до развития диабета) <input type="checkbox"/> Ульцерогенный эффект <input type="checkbox"/> Угревая сыпь
При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)	<input type="checkbox"/> Кушингодный синдром <input type="checkbox"/> Угнетение ГГНС* <input type="checkbox"/> Инфекционные осложнения <input type="checkbox"/> Остеонекроз <input type="checkbox"/> Миопатия <input type="checkbox"/> Нарушение заживления ран
(возможно, дозозависимые)	<input type="checkbox"/> Остеопороз <input type="checkbox"/> Атрофия кожи катаракта <input type="checkbox"/> Атеросклероз <input type="checkbox"/> Задержка роста <input type="checkbox"/> Жировое перерождение печени
Редкие и непредсказуемые осложнения	<input type="checkbox"/> Психоз <input type="checkbox"/> Синдром псевдоопухоли мозга <input type="checkbox"/> Глаукома <input type="checkbox"/> Эпидуральный липоматоз <input type="checkbox"/> Панкреатит

* ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

К наиболее тяжелым осложнениям терапии глюкокортикоидов, потенциально опасным для жизни, относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикоидов, особенно при несоблюдении принципов длительного их назначения.

Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Доза. При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки [преднизолона](#) или 10-30 мг/сутки [гидрокортизона](#)) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия. Причем, полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит только через 6-12 месяцев.

Длительность курса. При курсе глюкокортикоидов до 10 дней (в дозе не более 40 мг [преднизолона](#) в сутки) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме глюкокортикоидов в течение нескольких недель может возникнуть атрофия коры надпочечников.

Время приема. Необходимо учитывать циркадный ритм выработки глюкокортикоидов, поэтому опаснее давать 5 мг [преднизолона](#) вечером, чем 20 мг утром.

Вид препарата. В наибольшей степени угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечается при приеме фторированных глюкокортикоидов – [триамцинолона](#), [дексаметазона](#), [бетаметазона](#), обладающих наиболее продолжительным действием.

Клиника синдрома "отмены" глюкокортикоидов

Тяжесть синдрома "отмены" зависит от степени сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях у больных после отмены глюкокортикоидов появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях, особенно при больших стрессах, может развиваться классический аддисонический криз, сопровождающийся рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные быстро погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

1. За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом.
2. Максимально широко использовать альтернирующую терапию.

- При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема глюкокортикоидов. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг [преднизолона](#) (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно – на 2,5 мг каждые 1-3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг ([преднизолона](#)).
- После отмены глюкокортикоидов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

МОДИФИКАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Лекарственные факторы

Повышение активности глюкокортикоидов отмечается при сопутствующем назначении эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикоидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогенов.

Ослабление эффекта глюкокортикоидов наблюдается при параллельном приеме индукторов микросомальных ферментов печени – фенобарбитала, дифенина, рифампицина и других. Наряду с модификацией действия глюкокортикоидов под влиянием других лекарственных средств следует помнить, что глюкокортикоиды сами могут изменять активность ряда лекарств:

- ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных лекарственных средств;
- усиливают действие теофиллина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных средств.

Нелекарственные факторы

Повышение активности глюкокортикоидов с возрастанием опасности развития нежелательных реакций отмечается при гипоальбуминемии, острых заболеваниях печени, гипотиреозе, повышении уровня эстрогенов.

Снижение активности глюкокортикоидов наблюдается при гипертиреозе.

ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Существует три принципиально различных вида глюкокортикоидной терапии.

Заместительная терапия

Применение глюкокортикоидов при надпочечниковой недостаточности любой этиологии, когда используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Для заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности глюкокортикоиды могут применяться в течение всей жизни. При этом [кортизон](#) или [гидрокортизон](#) вводятся с учетом циркадного ритма – 2/3 дозы утром и 1/3 вечером. Другие глюкокортикоиды принимают один раз в день утром.

Супрессивная терапия

Применение глюкокортикоидов при адреногенитальном синдроме в фармакологических (супрафизиологических) дозах, что ведет к подавлению секреции адренокортикотропного гормона и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников. В этом случае только 1/3 суточной дозы [кортизона](#) или [гидрокортизона](#) дается утром, а 2/3 дозы вечером. Другим вариантом является назначение глюкокортикоидов равными дозами 3 раза в день.

Фармакодинамическая терапия

Представляет собой наиболее частый вариант использования глюкокортикоидов, которые при этом также назначают в фармакологических дозах. Фармакодинамическая терапия подразделяется на системную и местную. При системной терапии следует учитывать два принципиальных положения:

- глюкокортикоиды назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, противошоковое и противорвотное действие;
- при большинстве заболеваний глюкокортикоиды вызывают симптоматическое улучшение и не влияют на первопричину заболевания, то есть лечение глюкокортикоидными препаратами не является этиотропным.

При проведении системной фармакодинамической терапии могут быть использованы различные пути введения и режимы дозирования глюкокортикоидов в зависимости от тяжести состояния больного ([табл. 3](#)).

Таблица 3. Режимы дозирования глюкокортикоидов при системной фармакодинамической терапии (Applied Therapeutics, 1995) [\[8\]](#)

Режим дозирования	Показания	Комментарий	Эффективность	Нежелательные реакции
Внутрь, низкая доза (<10 мг преднизолона)	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, ослабление симптомов	+	+

1 раз в день		заболевания		
Средняя доза (>10 мг преднизолона), альтернирующая схема (через день)	Заболевания легкой и средней тяжести; поддерживающая терапия	Более редкое развитие нежелательных реакций (НР) меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза один раз в день	Контроль активности заболевания	Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях; меньше НР, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
"Мини-пульс" (100-200 мг преднизолона в течение 2-5 дней)	Быстрый контроль активности тяжелого заболевания	Более быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно депо-глюкокортикоиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	++
Внутривенно пульс-терапия	Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов (табл. 4) являются только относительными и должны приниматься во внимание при планировании длительной терапии. В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Таблица 4. Относительные противопоказания к назначению глюкокортикоидов.

- Сахарный диабет (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды)
- Психические заболевания, эпилепсия
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Выраженный остеопороз
- Тяжелая артериальная гипертензия
- Тяжелая сердечная недостаточность

ПРИНЦИПЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. Назначать глюкокортикоиды только тогда, когда не достигнут терапевтический эффект при лечении другими, менее активными лекарственными средствами. Исключение составляют надпочечниковая недостаточность, аденогенитальный синдром, опасные для жизни заболевания.
2. Начинать с наименьшей эффективной дозы глюкокортикоидов, которую при необходимости можно увеличить до получения желаемого эффекта.
3. Подбирать дозу глюкокортикоидов индивидуально, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного на лечение, чем от возраста или массы тела.
4. После получения желаемого эффекта дозу следует постепенно снижать до минимальной, при которой сохраняется клинический эффект.
5. Использовать глюкокортикоиды средней продолжительности действия.
6. Принимать глюкокортикоиды с учетом циркадного ритма, можно один раз в сутки.
7. При стабилизации состояния больного переходить на альтернирующую терапию.

ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Учитывая циркадный физиологический ритм выделения глюкокортикоидов, при постоянном лечении нельзя делить суточную дозу глюкокортикоидов на 3-4 части и принимать через равные промежутки времени, так как при этом возрастает

риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В то же время, прием глюкокортикоидов в утренние часы снижает опасность [1] угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и [2] развития остеопороза, поскольку утром гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокортикоидов.

В большинстве случаев препараты глюкокортикоидов следует принимать в виде одной утренней дозы, что особенно касается препаратов длительного действия. Вторым вариантом является прием большей части препарата (2/3-3/4) утром и оставшейся меньшей части около полудня.

АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Альтернирующая терапия может быть использована у больных, которым планируется длительный курс глюкокортикоидов внутрь. Альтернирующая терапия заключается в назначении препарата через день в виде одной дозы. Эта доза должна быть в 2 раза больше той, которая использовалась до перевода на альтернирующую терапию. Пример перевода больного на альтернирующую терапию приведен в [табл.6](#).

Преимущества альтернирующей терапии:

- меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение риска развития надпочечниковой недостаточности;
- снижение риска развития инфекционных осложнений;
- уменьшение задержки роста у детей.

Необходимо отметить, что альтернирующая терапия не уменьшает риск развития остеопороза [2].

Переход с ежедневного приема на альтернирующую терапию должен быть постепенным и только после стабилизации состояния больного. Однако при ряде заболеваний, например, нефротическом синдроме у детей, лечение может быть сразу начато с альтернирующей терапии.

Для альтернирующей терапии пригодны только глюкокортикоиды средней продолжительности действия ([преднизолон](#), [метилпреднизолон](#), [преднизон](#)), после приема одной дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12-36 часов. Нельзя использовать глюкокортикоиды длительного действия ([триамцинолон](#), [дексаметазон](#), [бетаметазон](#)), так как даже при их назначении через день риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не уменьшается. Природные глюкокортикоиды ([кортизон](#) и [гидрокортизон](#)), обладающие выраженным минералокортикоидным действием, как уже рассматривалось выше, применяются, в основном, для заместительной терапии. Альтернирующая терапия недостаточно эффективна при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях. Иногда у больных бронхиальной астмой, ревматоидным артритом может отмечаться обострение симптомов заболевания на второй "безгормональный" день. В этих случаях можно увеличить дозу препарата, принять небольшую дополнительную дозу на второй день или, при бронхиальной астме, назначить ингаляционные глюкокортикоиды.

Таблица 6. Схема перехода на альтернирующую терапию с последующей постепенной отменой глюкокортикоидов (Avery's Drug Treatment, 1987) [4]

День	Преднизолон (мг)	День	Преднизолон (мг)
1	60	6	20
2	40	7	90
3	70	8	10
4	30	9	95
5	80	10	5
Далее уменьшить до:			
11	90	21	85
12	5	22	5
13	90	23	80
14	5	24	5
15	90	25	80
16	5	26	5

17	85	27	80
18	5	28	5
19	85	29	80
20	5	30	0

Предполагается, что начальная доза [преднизолона](#) составляет 50 мг в день.

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ

Пульс-терапия заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок. Наиболее часто используется [метилпреднизолон](#), который в виде натрия сукцината вводят в дозе 1-2 г внутривенно капельно за 30-60 минут один раз в день в течение 3-5 дней. Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 час с последующим снижением в течение 6-7 часов. Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем нормальных (в том числе, в головном мозге), а также в эритроцитах. С учетом особенностей распределения, минимального минералокортикоидного действия, более слабого, по сравнению с [преднизолоном](#), влияния на желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему, [метилпреднизолон](#) считается препаратом выбора при проведении пульс-терапии.

Показаниями к пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего, системные коллагенозы (табл. 7).

Таблица 7. Показания к проведению пульс-терапии глюкокортикоидами.

Ревматология	<ul style="list-style-type: none"> • Анкилозирующий спондилит (тяжелое рефрактерное течение). • Васкулиты. • Волчаночный нефрит. • Полимиозит/дерматомиозит. • Ревматоидный артрит (при наличии тяжелых васкулитов или висцеральных поражений, острый суставной синдром) • Системная красная волчанка без поражения почек (эффективный метод купирования лихорадки, артралгий, серозита, миозита, гематологических нарушений, поражений центральной нервной системы).
Неврология	<ul style="list-style-type: none"> • Острый неврит зрительного нерва. • Острая травма спинного мозга. • Рассеянный склероз.
Гематология	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопеническая пурпура.
Трансплантология	<ul style="list-style-type: none"> • Реакция отторжения трансплантата.

При системной красной волчанке наряду с классической схемой пульс-терапии у больных пожилого возраста, особенно с тенденцией к гипертензии и поражению миокарда, можно использовать видоизмененные режимы: по 250-500 мг в течение 4-12 дней. У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение центральной нервной системы, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапия должна обязательно сочетаться с применением цитостатиков (циклофосфан).

При остром неврите зрительного нерва [метилпреднизолон](#) вводят внутривенно по 1 г/сут в течение 3 дней, затем внутрь назначают [преднизон](#) в дозе 1 мг/кг/сут в течение 11 дней [5].

Больным с острой травмой спинного мозга (при давности не более 8 часов) [метилпреднизолон](#) вводят сначала в дозе 30 мг/кг в течение не менее 15 минут, а затем со скоростью 5,4 мг/кг/ч в течение 23 часов [6].

При тромбоцитопенической пурпуре можно использовать видоизмененную схему пульс-терапии с приемом [дексаметазона](#) внутрь. Доза его составляет 40 мг/сутки в течение 4 дней. Такие курсы повторяются каждые 28 дней, всего проводится 6 курсов. Нежелательных реакций, характерных для длительного применения глюкокортикоидов, при этом не зарегистрировано.

Серьезные нежелательные реакции при пульс-терапии встречаются довольно редко (табл. 8).

Таблица 8. Нежелательные реакции пульс-терапии метилпреднизолоном (По Насонову Е.Л. и соавт., 1994) [7]

Частые	Редкие
<ul style="list-style-type: none"> • Гиперемия лица • Изменения вкуса • Транзиторное повышение АД • Транзиторная гипергликемия • Артрит, артралгии • Миалгии 	<ul style="list-style-type: none"> • Некупирующаяся икота • Анафилактические реакции • Коллапс • Неврологический нарушения (судороги, галлюцинации, головные боли, тошнота) • Диссеминация инфекции • Внезапная смерть*

* Причина - аритмии вследствие электролитных нарушений (запрещается одновременное применение фуросемида)

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СИНДРОМАХ

Ревматологические заболевания

Глюкокортикоиды имеют прочное место в ревматологии и являются наиболее мощными и универсальными противовоспалительными препаратами, обладающими, кроме того, и выраженной иммуномодулирующей активностью. Именно благодаря им был достигнут значительный прогресс в лечении большинства ревматических заболеваний, прежде всего системной красной волчанки. При таких заболеваниях, как системная склеродермия, системные васкулиты, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит/полимиозит, гигантоклеточный артериит, эозинофильный фасциит, глюкокортикоиды являются средствами первого ряда.

У больных системной красной волчанкой, в зависимости от проявлений заболевания и его тяжести, глюкокортикоиды могут назначаться как системно, так и местно (табл. 9).

Таблица 9. Способы назначения глюкокортикоидов при системной красной волчанке.

Applied Therapeutics, 1995 [8]

Состояние	Способ назначения
Кожные проявления	Местное применение или введение в очаг поражения
Незначительная активность заболевания	Преднизолон < 0,5 мг/кг/сут (или другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе) в один или несколько приёмов
Выраженная активность заболевания	Внутрь: Преднизолон – 1 мг/кг/сут (или другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе) в один или несколько приёмов; продолжительность курса не более 4 недель Внутривенно: Метилпреднизолон – 1 г или 15 мг/кг за 30 минут в течение 1-4 дней

У больных с ревматоидным олигоартритом альтернативой пероральному приему глюкокортикоидов может быть их внутрисуставное введение, при котором препарат практически не всасывается в кровь и риск системных нежелательных реакций минимален (см. ниже).

В последние годы появились данные об успешном применении пульс-терапии [метилпреднизолоном](#), которая позволяет добиться быстрого эффекта и снизить поддерживающие дозы для приема внутрь.

Отек мозга

Глюкокортикоиды предотвращают и ослабляют выраженность вазогенного отека мозга, который развивается при опухолях мозга, некоторых инфекциях (абсцесс мозга, бактериальный менингит). При этом типе отека первичным является повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, в результате чего происходит проникновение во внеклеточное пространство осмотически активных веществ и воды. Эффект глюкокортикоидов обусловлен их стабилизирующим влиянием

на мембраны клеток эндотелия сосудов мозга. Наиболее эффективными препаратами при вазогенном отеке мозга являются [дексаметазон](#), [бетаметазон](#) и [метилпреднизолон](#).

Однако глюкокортикоиды неэффективны при клеточном (цитотоксическом) отеке мозга, где первичным является повреждение клеток мозга. Этот тип отека характерен для ишемическо-гипоксических поражений мозга (асфиксия, тромбоз, кровоизлияние, эмболия и другие). В контролируемых исследованиях показана неэффективность [дексаметазона](#) у больных с супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями, ишемическим инсультом, травмой. В то же время, достоверно возрастало число осложнений (инфекции, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гипергликемия).

Бронхиальная астма

Эффект глюкокортикоидов при бронхиальной астме обусловлен двумя факторами: подавлением в бронхах аллергического воспаления и повышением чувствительности бета₂-рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам.

При обострении бронхиальной астмы на любой ступени лечения рекомендуется назначать так называемый "спасительный" курс глюкокортикоидов внутрь.

Показания к проведению "спасительного" курса:

- прогрессивное ухудшение состояния больного и снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду;
- снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду ниже 60% от нормы;
- нарушение сна, вызванное бронхиальной астмой;
- сохранение утренних симптомов на протяжении дня;
- снижение эффективности ингаляционных бронхолитиков;
- необходимость введения β₂-стимуляторов с помощью стационарного ингалятора или инъекций.

Схема проведения "спасительного" курса: 30-60 мг/сутки [преднизолона](#) (или эквивалентная доза другого препарата) в виде однократного приема в течение 2 дней, в последующие дни при стабилизации состояния – снижение дозы и отмена. Детям – 1-2 мг/кг в течение 1-5 дней, не снижая дозу.

Необходимо учитывать следующие особенности применения глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой:

1. при тяжелом приступе бронхиальной астмы глюкокортикоиды следует применять как можно раньше, так как они предотвращают внезапную смерть, снижают вероятность рецидива. В таких случаях более безопасно для больного получить "излишнюю" терапию глюкокортикоидами, чем подвергнуться риску развития потенциально фатального астматического приступа;
2. при тяжелом приступе бронхиальной астмы необходимо вводить внутривенно быстродействующий глюкокортикоид ([преднизолона фосфат](#), [гидрокортизона гемисукцинат](#) и другие). Если нет возможности парентерального введения, больной должен принять глюкокортикоид внутрь;
3. эффект глюкокортикоидов отмечается только через 1-2 часа после их внутривенного введения. Поэтому необходимо комбинировать глюкокортикоиды с бета₂-стимуляторами и/или аминофиллином (эуфиллином);
4. ингаляционные глюкокортикоиды ([беклометазона дипропионат](#) и другие) являются средством профилактики приступов бронхиальной астмы (см. ниже), они способствуют снижению дозы системных глюкокортикоидов или вообще позволяют обойтись без их назначения. При обострении бронхиальной астмы перед назначением ингаляционного глюкокортикоида можно провести короткий (5-7 дней) курс глюкокортикоидов внутрь.

Инфекции

Необходимость применения глюкокортикоидов при инфекциях возникает в тех ситуациях, когда чрезмерно выраженные иммунные реакции могут скорее усугубить имеющийся патологический процесс, чем привести к его разрешению. Несмотря на частое назначение глюкокортикоидов при тяжелых формах инфекций, их эффект объективно доказан только при ограниченном числе инфекционных заболеваний. Эти данные были обобщены Американским обществом по инфекционным болезням в 1992 году [9].

При пневмоцистной пневмонии (у больных со СПИДом) глюкокортикоиды, применяемые в первые 72 часа от начала введения антибиотиков, значительно ослабляют воспаление, улучшают оксигенацию, снижают частоту развития дыхательной недостаточности и смертности.

При туберкулезном перикардите назначение глюкокортикоидов ведет к быстрому улучшению состояния больных и снижению летальности.

При туберкулезном менингите глюкокортикоиды уменьшают риск развития осложнений, в частности, гидроцефалии. Дексаметазон в этом случае вводится внутримышечно в дозе 12 мг/день взрослым и 8 мг/день детям с массой тела менее 25 кг в течение 3 недель с постепенной отменой в последующие 3 недели.

При тифозной лихорадке глюкокортикоиды снижают смертность больных с шоком ([дексаметазон](#): первая доза – 3 мг/кг, далее восемь доз по 1 мг/кг каждые 6 часов, внутривенно).

Терапевтический эффект глюкокортикоидов также подтвержден при столбняке, инфекционном мононуклеозе с прогрессирующей бронхообструкцией, гнойном менингите (особенно вызванном *Haemophilus influenzae*), тяжелых формах ларинготрахеобронхита ("ложный круп"), аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

Эффект глюкокортикоидов не доказан при церебральных формах малярии, вирусном бронхолите, остром вирусном гепатите, хроническом гепатите В, септическом шоке, herpes zoster.

В любом другом случае к необходимости использования глюкокортикоидов необходимо подходить индивидуально, принимая во внимание соотношение возможной пользы и риска от их применения.

Бактериальный менингит

В многочисленных контролируемых исследованиях доказана эффективность короткого курса [дексаметазона](#) при бактериальном менингите у детей, вызванном *Haemophilus influenzae*, и, возможно, *Streptococcus pneumoniae*. Дексаметазон снижает летальность, способствует быстрому уменьшению лихорадки, купирует отек мозга и улучшает неврологический прогноз, включая уменьшение случаев потери слуха.

Эффект [дексаметазона](#) обусловлен торможением индуцированного продуктами распада бактерий высвобождения из макрофагов, астроцитов и других клеток биологически активных веществ – цитокинов (интерлейкин-1, -6 и другие), простагландинов, фактора активации тромбоцитов, – которые увеличивают проницаемость гемато-энцефалического барьера, вызывают менингеальное воспаление, повышают внутричерепное давление и ухудшают мозговой кровоток. Кроме того, [дексаметазон](#) снижает образование окиси азота, усиливающей повреждение нервной ткани [10].

Принципиально важно, чтобы первая доза [дексаметазона](#) была введена, как минимум, за 10-15 минут до начала применения антибиотиков, поскольку они вызывают лизис микроорганизмов, при котором происходит высвобождение указанных выше биологически активных веществ под действием фрагментов разрушенной бактериальной клетки. Дексаметазон вызывает некоторое снижение проницаемости гемато-энцефалического барьера, однако она сохраняется на уровне, достаточном для прохождения антибиотиков, используемых при менингите.

Дозировка: по 0,15 мг/кг внутривенно каждые 4 часа в течение 4 дней.

Меры предосторожности: необходимо следить за состоянием желудочно-кишечного тракта, при развитии кровотечения или мелены препарат отменяется. Не следует применять данную методику у новорожденных (не доказана эффективность) и при вирусном менингите.

Воспалительные заболевания толстого кишечника

Глюкокортикоиды применяются в виде коротких курсов для индукции ремиссии. При неспецифическом язвенном колите, особенно при локализации в дистальном отделе, глюкокортикоиды применяют в качестве препаратов первого ряда в виде свечей или клизм ([гидрокортизон](#), [преднизолон](#)).

При средне-тяжелой и тяжелой форме неспецифического язвенного колита и болезни Крона [преднизолон](#) ([преднизон](#)) применяют внутрь (40-60 мг/день). Парентерально глюкокортикоиды вводят стационарным больным с тяжелой/молниеносной формой в течение 7-10 дней (40-60 мг/день). После восстановления нормального питания больных переводят на [преднизолон](#) внутрь с последующей постепенной отменой. В любом случае следует стремиться к возможно более коротким курсам глюкокортикоидов.

Для уменьшения системного действия применяют специальные эфиры преднизолона (метасульфобензоат) или новые препараты ([беклометазона дипропионат](#), тиксокортола пивалат, [будезонид](#)) [11]. Перспективным является применение [будезонида](#) в виде специальной оральной лекарственной формы с контролируемым высвобождением в толстом кишечнике. При болезни Крона [будезонид](#) по эффективности равен [преднизолону](#), но превосходит его по переносимости и в меньшей степени угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Учитывая, что эффект от лечения развивается медленно (максимум через 4-8 недель), [будезонид](#) рекомендуется применять длительно для поддержания стойкой ремиссии [12].

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ

Глюкокортикоиды хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные препараты, в целом, безопасны для плода, не ведут к внутриутробному развитию синдрома Кушинга и угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Фторированные глюкокортикоиды при длительном приеме могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и уродства.

Глюкокортикоиды применяют для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Риск смертности и осложнений от синдрома дыхательных расстройств новорожденных снижается на 40-50% при введении глюкокортикоидов матери. Используют глюкокортикоиды длительного действия, чаще всего [дексаметазон](#). Препарат вводят матери при сроке беременности до 34 недель внутримышечно за 24-48 часов до ожидаемых родов. Если преждевременные роды не произошли в течение 7 дней после введения [дексаметазона](#), то допустимо проведение повторного курса.

Роженице, принимавшей глюкокортикоиды в течение последних 1,5-2 лет, для предупреждения острой надпочечниковой недостаточности следует дополнительно вводить [гидрокортизона гемисукцинат](#) по 100 мг каждые 6 часов.

При кормлении грудью низкие дозы глюкокортикоидов, эквивалентные 5 мг [преднизолона](#), не представляют опасности для ребенка, так как глюкокортикоиды плохо проникают в грудное молоко. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Местное применение глюкокортикоидов позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития системных нежелательных реакций.

Разновидности местного введения глюкокортикоидов:

- ингаляционное (в легкие или полость носа),
- интраартикулярное, периартикулярное,
- внутрикожное (в рубцы),
- эпидуральное,
- внутрисуставное (внутриперикардальное, внутрисплевральное и другие),

- ректальное,
- наружное (кожа, глаза, уши).

ИНГАЛЯЦИОННОЕ ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционные глюкокортикоиды в настоящее время являются наиболее эффективным методом профилактической, поддерживающей терапии бронхиальной астмы. Их применение базируется на мощном местном противовоспалительном действии. Кроме того, при использовании в течение нескольких месяцев у больных бронхиальной астмой они уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, ослабляя спазмогенные влияния многих биологически активных веществ (гистамин, брадикинин, ацетилхолин, аденозин), холодного и сырого воздуха, двуокиси углерода. Ингаляционные глюкокортикоиды рассматриваются как препараты выбора у больных со средне-тяжелой формой астмы, которая, несмотря на увеличение доз ингаляционных бета₂-адреностимуляторов, характеризуется персистирующим ухудшением состояния, наличием неконтролируемых симптомов, снижением функции внешнего дыхания [13].

Для ингаляционного введения используются [беклометазон](#), [флунизолид](#), [будезонид](#), [триамцинолона ацетонид](#) и [флутиказон](#). Их сравнительная характеристика представлена в [табл. 10](#)

Ингаляционные глюкокортикоиды нельзя использовать для купирования приступа бронхиальной астмы, так как их эффект развивается медленно, в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии.

Таблица 10. Сравнительная характеристика ингаляционных глюкокортикоидов.

Applied Therapeutics, 1995 [8] с дополнениями

Препарат	Местная активность	Системная биодоступность (%)	Период полужизни в плазме (час)
Беклометазон	500	< 5	15
Флунизолид	> 100	20	1,6
Триамцинолон	100	Нет данных	2
Будезонид	1000	10	2-2,8
Флутиказон	1000	< 1	17

Фармакокинетика

При ингаляционном введении только 10-20% глюкокортикоидов достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. После всасывания в желудочно-кишечном тракте значительная часть препарата подвергается пресистемному метаболизму.

Для увеличения процента "попадания" препарата в бронхи используется спейсер. Он представляет собой пластмассовый резервуар, суженная часть которого присоединяется к ингалятору, а расширенная имеет наконечник, вставляемый в рот.

Нежелательные реакции

Системные реакции. Ингаляционные глюкокортикоиды практически не вызывают системных нежелательных реакций, присущих пероральным препаратам. Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких. Только при длительном использовании в высоких суточных дозах они могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Кроме этого, возможно развитие остеопороза у женщин и задержка роста у детей.

Местные нежелательные реакции отмечаются редко, как правило, в виде дисфонии и орофарингеального кандидоза.

Дисфония обусловлена миопатией мышц гортани, обратима и проходит при отмене препарата. Атрофических изменений эпителия дыхательных путей не наблюдалось даже при использовании [беклометазона](#) в течение 10 лет.

Факторами риска развития кандидоза являются неправильное пользование ингалятором, пожилой возраст, ингаляции более 2 раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикоидов внутрь.

Меры профилактики: применение препарата перед едой, полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

Интраназальное введение

Интраназальное введение глюкокортикоидов используется для профилактики и лечения сезонного аллергического ринита, а также при рецидивирующем полипозе полости носа и придаточных пазух. Благодаря мощному местному противовоспалительному эффекту глюкокортикоиды ослабляют такие симптомы, как насморк, жжение в носу, чихание, заложенность носа. При очень сильной заложенности носа перед их применением можно в течение 3-5 дней использовать местные деконгестанты.

При интраназальном введении глюкокортикоиды хорошо переносятся. Иногда может отмечаться ощущение покалывания в носу или чихание, в редких случаях - геморрагические выделения из носа. Эти явления обычно быстро проходят и не требуют отмены препарата. При применении [будезонида](#) описано развитие контактного периназального аллергического дерматита.

Интраназальное введение глюкокортикоидов противопоказано при геморрагическом диатезе и наличии в анамнезе повторных носовых кровотечений.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ

БЕКЛОМЕТАЗОН

Является наиболее распространенным ингаляционным глюкокортикоидом и рассматривается как "золотой стандарт". Обладает минимальным системным действием. Тем не менее, при длительном применении беклометазона в дозах 1000-2000 мкг/сутки у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с таковыми при длительном приеме внутрь [преднизолона](#) в суточных дозах 5-10 мг.

Дозировка:

- ингаляционно - 200-1600 мкг/день в 2-3 приема, причем, имеется тенденция к применению высоких доз препарата;
- интраназально - по 100 мкг 2 раза в день в каждую половину носа.

Формы выпуска:

- дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 50, 100 (альдецин, беклат, бекломет, бекотид) и 250 мкг (беклокорт-форте, беклофорт) беклометазона дипропионата;
- бекодиск – особая форма выпуска беклометазона в виде порошка в разовых дозах 100 и 200 мкг, расположенных в ротадисках (блистерах из фольги), которые ингалируются с помощью специального ингалятора (дискхайлера);
- дозированные ингаляторы для интраназального введения, содержащие в одной дозе 50 мкг беклометазона дипропионата (альдецин, беконазе, бекломет-назаль, гнадион).

ФЛУНИЗОЛИД

По местной активности уступает [беклометазону](#), применяется в более высоких дозах. Вероятность системного действия выше, а развитие кандидоза ротовой полости отмечается реже.

Дозировка:

- ингаляционно 1000-2000 мкг/день в 2 приема;
- интраназально взрослым – по 50 мкг в каждую половину носа 2-3 раза в день, детям – по 25-50 мкг в каждую половину носа 1 раз в день.

Формы выпуска:

- дозированный ингалятор со спейсером, содержащий в одной дозе 250 мкг флунизолида (ингакорт);
- дозированный ингалятор для интраназального применения, содержащий в одной дозе 25 мкг флунизолида (синтарис).

БУДЕЗОНИД

Имеет повышенный аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам (в 15 раз превосходит [преднизолон](#)) и обладает низкой системной биодоступностью (10-15%), так как почти на 90% инактивируется в печени во время первого прохождения.

Меньше влияет на функцию надпочечников, чем [беклометазон](#).

При ингаляционном применении будезонид оказывает несколько более сильный эффект, чем [беклометазон](#). Используется в таких же дозах, как и [беклометазона дипропионат](#).

Отмечена высокая эффективность будезонида у детей с тяжелой формой острого ларинготрахеобронхита ("ложный круп"). Препарат вводится с помощью стационарного ингалятора (небулайзера) в дозе 2 мг. Эффект развивается в течение 1 часа.

Формы выпуска:

- дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 50 и 100 мкг (пульмикорт) и 200 мкг (бенакорт) будезонида;
- дозированные интраназальные ингаляторы, содержащие в одной дозе 50 мкг будезонида (ринокорт).

ТРИАМЦИНОЛОН

По глюкокортикоидной активности триамцинолона ацетонид в 8 раз превосходит [преднизолон](#), хотя сам триамцинолон лишь на 20% более активен. Как и другие ингаляционные глюкокортикоиды, быстро инактивируется в печени. Однако вероятность развития системных эффектов выше, чем при применении [флутиказона](#) или [будезонида](#).

Дозировка:

- ингаляционно – 600-800 мкг/день в 3-4 приема, максимально – 1600 мкг/день; дети в возрасте 6-12 лет – 300-800 мкг/день, максимально – 1200 мкг/день.

Формы выпуска:

- азмакорт – дозированный ингалятор со встроенным спейсером, содержащий в одной дозе 100 мкг триамцинолона ацетонида. Наличие встроенного спейсера удобно для больных.

ФЛУТИКАЗОН

Новейший ингаляционный глюкокортикоид. Имеет наибольший аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам, примерно в 2 раза превосходя [будезонид](#). Обладает мощным местным противовоспалительным действием, в 2 раза более сильным, чем у [беклометазона](#). Флутиказон имеет несколько большую системную активность, чем [будезонид](#) (несмотря на более низкую биодоступность), но она проявляется только при назначении очень высоких доз. При использовании флутиказона в виде сухого порошка системные эффекты значительно снижаются. Контролируемые исследования показали, что даже в дозе 2000 мкг/сутки флутиказон не влияет на уровень кортизола в крови.

Используется в 2 раза более низких дозах, чем [беклометазон](#). Но при применении флутиказона значительно быстрее – на 3-5 суток – улучшается функция легких.

Дозировка:

- ингаляционно по 100-500 мкг/день в 2 приема, у детей старше 5 лет максимальная доза 1000 мкг/день.

Формы выпуска:

- фликсотид – дозированный ингалятор, содержащий в одной дозе 50, 125 и 250 мкг флутиказона пропионата; ротадиски, содержащие в одной дозе 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона пропионата;
- фликсоназе - дозированный интраназальный ингалятор, содержащий в одной дозе 50 мкг флутиказона пропионата.

ИНТРА- И ПЕРИАРТИКУЛЯРНОЕ ВВЕДЕНИЕ

Для интра- и периартикулярного введения используют водо-нерастворимые инъекционные препараты глюкокортикоидов, эффект которых развивается относительно медленно, но сохраняется длительно. При этом достигается высокая концентрация глюкокортикоидов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, максимальное местное противовоспалительное действие с минимумом риска системных эффектов.

Показания к внутрисуставному введению: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера, остеоартроз (при наличии выраженных признаков воспаления сустава, синовита). Внутрисуставное введение применяют при моно- или олигоартрите у больных ревматоидным артритом, а в случае полиартрита – при наличии выраженного воспаления в одном или нескольких суставах. Эффект от внутрисуставного введения глюкокортикоидов при остеоартрозах несколько слабее, чем при других заболеваниях.

Длительность эффекта зависит от вида используемого препарата. Наиболее продолжительным действием обладает, как правило, [триамцинолона гексацетонид](#), наименее длительным – [гидрокортизона ацетат](#) (табл. 11). Следует иметь в виду, что в данной таблице представлены лишь усредненные значения продолжительности действия препаратов. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев. У детей с ювенильным ревматоидным артритом после введения в коленный сустав эффект в 40% случаев сохраняется в течение 2 лет и более [14].

Таблица 11. Средняя продолжительность эффекта при интраартикулярном введении глюкокортикоидов.

По Caldwell R., 1996 [15] с дополнениями

Препарат	Длительность эффекта
Гидрокортизона ацетат	6 дней
Преднизолона ацетат (преднигексал)	8 дней
Мстилпреднизолона ацетат (метипред, депомедрол)	8 дней
Бетаметазона ацетат (целестон хронодозе)	9 дней
Бетаметазона фосфат/дипропионат (дипроспан, флостерон)	14 дней
Триамцинолона ацетонид (кеналог 40, трикорг)	14 дней
Триамцинолона гексацетонид (ледерспан)	21 дней

Дозы препаратов зависят от размера пораженного сустава (табл. 12). Наибольшую дозу вводят в крупные суставы (тазобедренный, коленный), в 2 раза меньшую дозу – в средние (плечевой, локтевой, голеностопный), наименьшую – в мелкие (пястно-фаланговые, межфаланговые и другие). Повторные введения при необходимости производятся с интервалами от нескольких недель до 3-4 месяцев в зависимости от степени и продолжительности лечебного эффекта. Если после 2 инъекций в один и тот же сустав улучшения не отмечается, последующие введения в него производить не рекомендуется.

Противопоказания: инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз, внутрисуставной перелом, периартикулярный целлюлит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, сепсис, патология свертывания крови.

Таблица 12. Дозы глюкокортикоидов для интраартикулярного введения (мг).

Препарат	Сустав		
	Крупный	Средний	Мелкий
Гидрокортизона ацетат	25-50	10-25	5-10
Преднизолона ацетат	25-50	10-25	5-10
Метилпреднизолона ацетат	40-80	20-40	5-10
Бетаметазона фосфат/дипропионат	7-14	3,5-7	1,75-3,5
Бетаметазона ацетат	3-6	1,5-3	0,75-1,5
Триамцинолона ацетонид	40-50	20-25	5
Триамцинолона гексацетонид	10-30	5-15	2-6

Периартикулярное введение глюкокортикоидов используется при упорных, не поддающихся лечению другими лекарственными средствами воспалительных заболеваниях околосуставных тканей, сопровождающихся болевым синдромом и нарушением функции суставов.

Показания: капсулит, тендовагинит, бурсит, эпикондилит, подошвенный фасциит, предплечный туннельный синдром. Для периартикулярного введения желателно использовать [гидрокортизона ацетат](#) (от 5 до 25 мг), поскольку он действует более кратковременно и его отрицательное влияние на метаболизм соединительной ткани (нарушение синтеза белка) менее выражено, чем у других препаратов.

Нежелательные реакции:

- боль, временное обострение воспалительного процесса;
- инфицирование: наиболее серьезными осложнениями являются септический артрит или периартрит (частота – 1 случай на 17-50 тысяч инъекций), которые могут развиваться даже через 12 недель после введения; группа риска – больные ревматоидным артритом, особенно получающие иммуносупрессивную терапию;
- локальная атрофия и депигментация кожи при периартикулярном введении, чаще при повторных инъекциях и применении мощных глюкокортикоидов с длительным действием;
- дегенеративные изменения в суставе;
- асептический некроз кости;
- образование свищевых ходов (если по ходу иглы остаются кристаллы препарата);
- разрыв сухожилия (при случайном введении в ахиллово сухожилие и сухожилие большой головки бицепса);
- повреждение нервных стволов (n.medianus – при введении в туннель предплечья, n.ulnaris – при медиальном эпикондилите);
- системные эффекты (влияние на обмен веществ, иммуносупрессия, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и другие).

Меры профилактики нежелательных реакций

1. Строгое соблюдение асептики и антисептики. Хорошее знание анатомии, специальные навыки.
2. Перед введением глюкокортикоидов необходимо удалить и исследовать суставной выпот; при наличии гнойного экссудата глюкокортикоиды противопоказаны.
3. Использование тонкой иглы, местных анестетиков (желательно 1% лидокаина).
4. Сочетание с водорастворимыми эфирами глюкокортикоидов, при этом общий объем, вводимый в крупный сустав, не должен превышать 2 мл, средний – 1 мл, мелкий – 0,5 мл.
5. После введения глюкокортикоидов необходимо обеспечить покой для сустава в течение 1-2 суток.
6. Глюкокортикоиды можно вводить одновременно не более, чем в 3 сустава.
7. Интервалы между инъекциями в один и тот же сустав должны быть как можно более длительными.
8. Не рекомендуется вводить глюкокортикоиды в суставы, являющиеся основной опорой тела, более 3 раз за год.
9. Нельзя вводить глюкокортикоиды непосредственно в сухожилие.

ПРИМЕНЕНИЕ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Глюкокортикоиды применяются наружно в виде мазей, кремов, гелей, лосьонов при ряде кожных заболеваний. Они оказывают местное противовоспалительное, противоаллергическое действие, устраняют отек, гиперемию, зуд. При

наружном применении глюкокортикоидов очень важно, в зависимости от локализации и характера поражения, выбрать оптимальную лекарственную форму, каждая из которых имеет некоторые особенности (табл. 13).

Таблица 13. Особенности действия лекарственных форм для наружного применения.

Лекарственная форма	Показания	Недостатки и преимущества
Мазь	Применяется при сухой, шелушащейся раздражённой коже. Способствует мацерации при мокнущих и интертригинозных процессах.	Жирная; активное вещество высвобождается медленно.
Крем	Предпочтителен при интертригинозных процессах. Косметически более удобен.	Может вызвать сухость и раздражение, особенно при повреждённой коже.
Лосьон	Предпочтителен при экссудативных процессах. Удобен для применения на волосистых частях тела.	

Классификация

Препараты глюкокортикоидов для наружного применения традиционно принято разделять на несколько групп, в зависимости от силы местного противовоспалительного действия. Причем, имеются некоторые, не имеющие принципиального значения, различия между классификациями, рассматриваемыми в разных литературных источниках. Согласно приведенной классификации (табл. 14) препараты разделяются на 4 группы.

Таблица 14. Классификация глюкокортикоидов для наружного применения.

Группа	Генерическое название	Торговые названия
Очень сильные	Клобетазола пропионат 0,05%	Дермовейт
	Хальцинонид 0,1%	Хальцидерм
Сильные	Бетаметазона валерат 0,1%	Бетновейт, Целестодерм-В
	Будезонид 0,0375%	Алупент
	Галометазона моногидрат 0,005%	Сикотрен
	Гидрокортизона 17-бутират 0,1%	Латикорт, Локоид
	Мометазона фуроат 0,1%	Элоком
	Дексаметазон 0,025%	Эсперон
	Триамцинолона ацетонид 0,1%	Полькортолон мазь, Фторокорт
	Триамцинолона ацетонид 0,025 и 0,1%	Триакорт
	Флуметазона пивалат 0,02%	Локакортен, Лоринден
	Флуоцинолона ацетонид 0,025%	Синалар, Синаflan, Флуцинар
Флутиказона пропионат 0,05%	Кутивейт	
Средней силы	Преднизолон 0,25%	Деперзолон
	Преднизолон 0,5%	Преднизолон мазь
	Предникарбат 0,25%	Дерматоп
	Флуокортолон 0,025%	Ультралан
Слабые	Гидрокортизона ацетат 0,1%, 0,25%, 1%, 5%	Гидрокортизон

Наиболее мощное действие оказывают фторированные глюкокортикоиды ("очень сильные" и "сильные" препараты), которые плохо всасываются с поверхности кожи и оказывают преимущественно местный эффект. Их недостатком является более частое по сравнению с другими препаратами развитие местных нежелательных реакций (см. ниже).

Препараты, относящиеся к III и IV группам ([преднизолон](#), [гидрокортизона ацетат](#) и другие), характеризуются большей способностью к всасыванию из области нанесения, поэтому их местный эффект слабее, а вероятность развития системных нежелательных реакций выше.

Сила действия препарата зависит также от вида лекарственной формы (мазь > крем > лосьон) и концентрации.

Одним из современных принципов систематизации глюкокортикоидных препаратов для наружного применения является разделение их на четыре поколения, отличающиеся по особенностям действия. К первому поколению относится

[гидрокортизона ацетат](#), обладающий наиболее мягким действием. Ко второму – [преднизолон](#), оказывающий средний по степени выраженности эффект.

Третье поколение представлено обширным количеством фторированных глюкокортикоидов, которые обладают "сильным" или "очень сильным" местным действием. К четвертому относятся "сильные" глюкокортикоиды, не содержащие в своей структуре атома фтора – гидрокортизона-17-бутират, мометазона фуруат, а также препарат средней степени активности – предникарбат.

Созданные в последние годы препараты четвертого поколения признаются наиболее предпочтительными, поскольку они удачно сочетают положительные свойства своих предшественников: обладают высокой активностью, сравнимой с силой действия фторированных глюкокортикоидов, и минимальным нежелательным местным действием, характерным для [гидрокортизона ацетата](#).

Мометазона фуруат (элоком - крем, мазь, лосьон) относится к глюкокортикоидам четвертого поколения. Он превосходит [гидрокортизон](#), [дексаметазон](#) и [бетаметазон](#) по способности блокировать образование цитокинов (интерлейкина-1 и интерлейкина-6), играющих важную роль в воспалении кожи, в частности, при псориазе. В контролируемых клинических исследованиях выявлена более высокая эффективность мометазона при псориазе и атопическом дерматите по сравнению с [гидрокортизоном](#) и [бетаметазоном](#). Препарат хорошо переносится, не вызывает атрофии кожи. Мометазон обладает пролонгированным действием, поэтому его наносят один раз в сутки. Благодаря улучшенной переносимости он подходит для использования у детей и пожилых.

Гидрокортизона 17-бутират (латикорт, локоид), в отличие от [гидрокортизона ацетата](#), плохо всасывается из области нанесения, поэтому вероятность системного действия крайне мала. При этом, подобно фторированным глюкокортикоидам, он оказывает мощный местный эффект, но, в отличие от последних, редко вызывает местные нежелательные реакции и может иметь более широкое применение.

Предникарбат (дерматоп) является глюкокортикоидом со средней степенью активности и характеризуется мягким щадящим местным действием. Он практически не вызывает системных нежелательных реакций. Местные эффекты отмечаются очень редко. Может применяться на обширных поверхностях и наноситься на участки кожи с наиболее повышенной чувствительностью (лицо, паховая область). В контролируемых клинических исследованиях показана высокая эффективность и хорошая переносимость предникарбата у детей от 2 месяцев до 16 лет и пожилых, поэтому препарат рекомендуется в первую очередь для применения в этих возрастных группах.

Показания

Псориаз, экзема, нейродермит, контактный дерматит, солнечный дерматит, себорейный дерматит, атонический дерматит, красный плоский лишай, красная дискоидная волчанка, эритродермия.

Правила применения

1. Перед использованием глюкокортикоидных препаратов необходимо точно установить диагноз.
2. Начинать лечение рекомендуется с применения препарата со слабой активностью ([табл. 14](#)), при отсутствии эффекта в течение 2-3 недель переходить на более сильный, а после достижения эффекта снова использовать слабый глюкокортикоид.
3. Препараты с очень сильной активностью (клобетазола пропионат, хальцинонид) следует использовать только при лихеноидной экземе и красной дискоидной волчанке.
4. Препарат наносится на чистую кожу (после ванны или душа) 2 раза в день, тонким слоем, не следует втирать и массировать. Процедуру рекомендуется производить в перчатке. Мометазона фуруат и [флутиказона пропионат](#), обладающие пролонгированным действием, наносятся 1 раз в сутки, что удобно при заболеваниях, требующих длительного применения глюкокортикоидов (экзема, псориаз).
5. После нанесения препарата для усиления лечебного эффекта (как правило, при псориазе) можно кратковременно, не более чем в течение 2 суток, использовать окклюзионные повязки.
6. Процесс высвобождения активной субстанции из мази идет, как правило, более медленно, чем из крема, поэтому при хронических процессах предпочтительнее использовать мазь.
7. При локализации поражения на волосистой части головы рекомендуется применять гель или лосьон.
8. При подозрении на инфекцию следует использовать комбинированные глюкокортикоиды для наружного применения, содержащие противомикробные компоненты ([см. ниже](#)).

Нежелательные реакции

1. Со стороны кожи:
 - атрофия (чаще на лице – "кортикостероидное лицо", поэтому, по возможности, не следует применять на лице сильные мази за исключением гидрокортизона 17-бутирата); стрии; депигментация; раздражение кожи; телеангиоэктазии;
 - угревая сыпь;
 - Tinea incognito – атипичная клиническая картина дерматомикоза при использовании глюкокортикоидов (как местно, так и системно);

- периоральный дерматит (чаще у молодых женщин, для лечения можно применять тетрациклин в течение 4-6 недель);
 - гирсутизм или лобная алопеция у женщин.
2. Присоединение или диссеминация инфекции.
 3. Системное действие (при длительном применении, нанесении на обширные участки тела, чаще у детей и при использовании окклюзионных повязок).
 4. Синдром отмены (как правило, требует возобновления применения местных препаратов глюкокортикоидов).

Противопоказания

- Угревая сыпь, включая acne rosacea.
- Периоральный дерматит.
- Чесотка.
- Туберкулез.
- Сифилис.
- Вирусные и гельминтные поражения кожи.
- Бактериальные и грибковые инфекции кожи, ранее не леченные другими препаратами.
- Кожные реакции после вакцинации.
- При беременности не рекомендуется применять длительно и на больших участках тела.

Особенности использования у детей

У детей при местном применении глюкокортикоидов отмечается более высокая предрасположенность к их системному действию, чем у взрослых (в том числе подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие синдрома Кушинга, задержка роста и развития), так как соотношение площади поверхности к массе тела у детей больше. Следовательно, препараты глюкокортикоидов необходимо применять на ограниченных участках, особенно у новорожденных, по возможности, коротким курсом. У детей до 1 года следует использовать только мази с [гидрокортизоном](#) (не более 1%) или глюкокортикоид четвертого поколения предникарбат, до 5 лет – мази средней силы и гидрокортизона 17-бутират.

Комбинированные препараты

Выпускаются комбинированные мази и кремы, которые наряду с глюкокортикоидами включают другие компоненты ([табл. 15](#)). В их состав могут входить антибиотики (неомицин и другие), лекарственные средства, сочетающие противогрибковую и антибактериальную активность (миконазол, триклосан и другие), противогрибковое и противотрихомонадное действие (натамицин), антисептики, салициловая кислота, местные анестетики, витаминоподобные соединения, антигистаминные средства.

О некоторых особенностях состава препарата может свидетельствовать наличие в его торговом названии дополнительной буквы. Например, флуцинар Н включает антибиотик неомицин, синалар К – противогрибковое средство клиохинол, лоринден А – салициловую кислоту. В других случаях комбинированные препараты имеют специальные торговые названия (локазален, тридерм).

Препараты, содержащие противомикробные компоненты, рекомендуется использовать в случае присоединения бактериальной или грибковой инфекции, подозрении на нее и при высокой вероятности ее развития (мокнущие процессы, иитертригинозные очаги поражения, ангенитальный и старческий зуд). Следует иметь в виду, что неомицин при наружном применении может всасываться и оказывать ото- и нефротоксическое действие, поэтому не следует применять содержащие его лекарственные формы длительно и на обширных поверхностях.

Салициловая кислота обладает керато- и сквамолитическим действием, способствует проникновению глюкокортикоидов через чрезмерно ороговевший эпидермис, восстанавливает защитный покров кожи, оказывает слабый антисептический эффект. Поэтому препараты, в состав которых она входит, целесообразно применять при заболеваниях, сопровождающихся усиленным ороговением эпидермиса, десквамацией, гиперкератозом, оmozололостью, например, при лихеноидной экземе, застарелых случаях псориаза, ихтиозе и других.

Таблица 15. Комбинированные препараты глюкокортикоидов для наружного применения.

Глюкокортикоид	Торговое название	Другие компоненты
Бетаметазон	Випсогал	Гентамицин ¹
		Салициловая кислота
		Пантенол ²
	Дипрогент	Гентамицин
	Дипросалик	Салициловая кислота
	Тридерм	Гентамицин
		Клотримазол ^{1,3}
Целестодерм-В с гарамицином	Гентамицин	
Галометазон	Сикортен плюс	Триклосан ^{1,3}
Гидрокортизона ацетат	Оксикорт	Окситетрациклин ¹
Гидрокортизона 17-бутират	Пимафукорт	Неомицин ¹
		Натамицин ^{2,4}
	Сибикорт	Хлоргексидин ⁵
Дифлуокортолон	Травокорт	Изоконазол ^{1,3}
Преднизолон	Микозолон	Миконазол ^{1,3}
	Ауробин	Триклосан
		Лидокаин ⁶
		Пантенол
	Дермозолон	Йодхлороксихинолин ^{1,3}
Триамцинолон	Полькортолон ТС	Тетрациклин ¹
Флуметазон	Локазален	Салициловая кислота
	Лоринден А	Салициловая кислота
	Лоринден С	Йодхлороксихинолин
Флуокортолон	Ультрапрокт	Клемизол ⁷
		Цинхокаин ⁶
Флуоцинолон	Синалар К	Клиохинол ^{1,3}
	Синалар Н	Неомицин
	Флуцинар Н	Неомицин

Примечания:

1. антибактериальное действие
2. витаминоподобное соединение (пантотеновая кислота)
3. противогрибковое действие
4. противотрихомонадное действие
5. антисептик
6. местный анестетик
7. антигистаминное средство

ПРИМЕНЕНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Использование глюкокортикоидов в офтальмологии основано на их местном противовоспалительном, противоаллергическом, противозудном действии. Они препятствуют расширению капилляров, снижают их проницаемость, тормозят миграцию лейкоцитов, высвобождение кининов, уменьшают отложение фибрина, коллагена, образование рубцовой ткани. При их применении уменьшается боль, жжение, слезотечение и светобоязнь.

Показаниями являются различные воспалительные заболевания тканей глаза неинфекционной этиологии, в том числе после травм и операций (ирит, иридоциклит, склерит, кератит, увеит, тяжелые формы конъюнктивита и другие).

Наиболее предпочтительны специальные препараты глюкокортикоидов для местного применения - растворы, суспензии, мази (табл. 16). Они оказывают более выраженное местное противовоспалительное действие, чем глюкокортикоиды, применяемые в таких ситуациях внутрь или парентерально. Самыми эффективными "офтальмологическими" препаратами являются фторометолон и [преднизолон ацетат](#).

В особо тяжелых случаях глюкокортикоиды можно вводить субконъюнктивально. Для этого используются [дексаметазон](#) и [бетаметазона фосфат](#), причем инъекции второго менее болезненны. Есть данные о возможности субконъюнктивального введения [бетаметазона фосфата/дипропионата \(дипроспана\)](#).

Глюкокортикоиды противопоказаны при острых инфекционных заболеваниях глаз. При необходимости применяются комбинированные препараты, содержащие в своем составе антибиотики.

Таблица 16. Глюкокортикоиды для местного применения в офтальмологии.

Applied Therapeutics, 1995 [8]

Препарат	Соль/эфир	Торговое название	Концентрация	Лекарственная форма	Степень уменьшения воспаления роговицы
Дексаметазон	Алкоголь	Максидекс	0,1%	Суспензия	40%
	Фосфат	Декадрон	0,1%	Раствор	19%
			0,05%	Мазь	12%
Фторометолон	—	Эффломидекс	0,1%	Суспензия	31%
	—		0,25%	Суспензия	35%
	Ацетат	Фларекс	0,1%	Суспензия	48%
Преднизолон	Ацетат	Эконопред	0,12%	Суспензия	34%
		Эконопред плюс	1,0%	Суспензия	52%
	Фосфат	Инфламазе	0,12%	Раствор	23%
		Инфламазе форте	1,0%	Раствор	28%

Нежелательные реакции

Несмотря на то, что глюкокортикоиды при местном применении, в отличие от системного введения, не усиливают, а наоборот, тормозят образование камерной влаги, они также могут вызывать повышение внутриглазного давления (в наибольшей степени [дексаметазон](#), в наименьшей – фторометолон) и вести к развитию глаукомы. Может отмечаться экзофтальм. Иногда серьезным осложнением является задняя субкапсулярная катаракта. При заболеваниях, сопровождающихся истончением роговицы, возможна ее перфорация.

Комбинированные препараты

В офтальмологической и оториноларингологической практике используется ряд комбинированных препаратов, в состав которых кроме глюкокортикоидов входят антибиотики (табл. 17). Они сочетают противовоспалительное и бактерицидное действие, причем более предпочтительными являются препараты, в состав которых входит глюкокортикоид [бетаметазон](#), обладающий меньшим влиянием на внутриглазное давление (гаразон).

В офтальмологии данные препараты применяются при воспалительных и аллергических заболеваниях глаз, если присутствует или подозревается бактериальная инфекция (стафилококковый блефароконъюнктивит, флюктулярный и микробно-аллергический кератоконъюнктивит, кератит, эписклерит, дакриоцистит, иридоциклит, травмы глаза и другие). В оториноларингологии показаниями к применению комбинированных препаратов являются острый и хронический наружный отит; экзема наружного слухового прохода; себорейный дерматит; контактный дерматит, осложненный вторичной инфекцией; аллергический и вазомоторный ринит, осложненный вторичной инфекцией.

Меры предосторожности. Не рекомендуется использовать один и тот же флакон препарата для лечения отита, ринита и заболеваний глаз во избежание распространения инфекции. Нецелесообразно применять данные препараты для лечения среднего отита, при котором необходимо системное (внутрь, парентерально) применение антибиотиков. Препарат макситрол, содержащий два ототоксичных антибиотика (неомицин и полимиксин В), можно использовать только короткими курсами.

Таблица 17. Комбинированные препараты глюкокортикоидов для применения в офтальмологии и оториноларингологии.

Название	Состав	Лекарственная форма	Дозировка
Гаразон	Бетаметазон Гентамицин	Глазные/ушные капли	Глаза: 1-2 капли 3-4 раза в день; в острой стадии по 2 капли каждые 1-2 часа с последующим урежением. Уши: 3-4 капли 2-4 раза в день либо закладывается тампон на 24 часа, который каждые 4 часа смачивается препаратом.
		Глазная мазь	Закладывается 3-4 раза в день в конъюнктивальный мешок; в острой стадии - каждые 2 часа.
Софрадекс	Дексаметазон Неомицин Грамицидин	Глазные/ушные капли	Глаза: 1-2 капли 4-6 раз в день; в острой стадии чаще. Уши: 2-3 капли 3-4 раза в день.
		Глазная/ушная мазь	Закладывается 1-2 раза в день в конъюнктивальный мешок или уши.
Гикомицин-Тева	Гидрокортизон Неомицин	Глазные/ушные капли/капли для носа	По 2-3 капли каждые 1-4 часа в глаз, ухо или каждую половину носа; после стихания воспаления 1-2 капли 3-4 раза в день.
		Глазная/ушная мазь/мазь для носа	Закладывается 1-3 раза в день.
Макситрол	Дексаметазон Неомицин Полимиксин В	Глазные капли	По 1-2 капли 4-6 раз в день; в острой стадии по 2 капли каждые 1-2 часа
		Глазная мазь	Закладывается 3-4 раза в день.