

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ, КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.357(075.9)
ББК 52.817.174я78
Г55

Авторы: д-р мед. наук, проф. Т. Д. Тябут; канд. мед. наук, доц. Е. В. Руденко; канд. мед. наук, доц. А. Е. Буглова; ассист. Ю. Ю. Лешко

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., заслуженный врач Республики Беларусь, зав. лабораторией клинической морфологии Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии Л. А. Пашкевич; каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии Гродненского государственного медицинского университета

Глюкокортикоиды в общеклинической практике : учебно-методическое пособие / Т. Д. Тябут, Е. В. Руденко, А. Е. Буглова, Ю. Ю. Лешко. – Минск : БГМУ, 2025. – 28 с.

ISBN 978-985-21-1771-5.

Изложены современные представления о классификации, механизмах действия глюкокортикоидов, тактике использования глюкокортикоидов, включая дозировки, пути их введения, продолжительность применения, обращается внимание на риски развития осложнений, показания при различных терапевтических заболеваниях.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности 9-09-0911-43 «Ревматология», повышения квалификации врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей-ревматологов, иных врачей-специалистов терапевтического и хирургического профилей, клинических ординаторов, врачей-интернов.

УДК 615.357(075.9)
ББК 52.817.174я78

ISBN 978-985-21-1771-5

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

Применение глюкокортикоидов (ГК) в клинической практике берет начало с 1949 г., когда впервые было сообщено о значительном, но кратковременном эффекте кортизона у больных с ревматоидным артритом. Вскоре в ряде сообщений был показан блестящий эффект глюкокортикоидной терапии при системной красной волчанке (СКВ), дерматомиозите, системных васкулитах.

За прошедшие годы накоплен значительный опыт понимания механизмов действия ГК, что нашло отражение в разработке доз и схем назначения при различных заболеваниях. Широкое применение ГК основано на их выраженном противовоспалительном, иммуносупрессивном и противоаллергическом действиях, что позволяет их использовать во многих областях медицины. ГК, несмотря на высокий риск развития побочных эффектов (в том числе и серьезных), остаются краеугольным камнем в патогенетической терапии многих ревматических заболеваний. ГК назначаются также при ряде гематологических заболеваний, первичных и вторичных гломерулонефритах, желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях, аллергических состояниях, шоках различного происхождения, в трансплантологии, в качестве заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников и при некоторых состояниях.

Кортикостероиды подразделяются на две главные категории — ГК и минералокортикоиды. Первые оказывают влияние практически на все органы и системы организма посредством влияния на промежуточные метаболические процессы, иммунные функции и воспалительные реакции. Главная функция минералокортикоидов заключается в регуляции водно-солевого метаболизма.

В современной клинической практике используются исключительно синтетические ГК, обладающие выраженной противовоспалительной, иммуносупрессивной и антиаллергической активностью при слабых или даже нулевых минералокортикоидных эффектах. Синтезирование ГК для внутривенного, внутримышечного и внутрисуставного введения также расширило возможности их применения.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ

На I Европейском симпозиуме, посвященном глюкокортикоидной терапии, прошедшем в Берлине в 1999 г., было рекомендовано использовать термины «глюкокортикоиды» или «глюкокортикостероиды».

По химическому составу ГК подразделяются на нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.).

В зависимости от продолжительности угнетения адrenoкортикотропного гормона после приема разовой дозы ГК делятся:

1) на ГК короткого действия — угнетают активность адrenoкортикотропного гормона до 24–36 ч:

- естественные — кортизол, кортизон (гидрокортизон);
- полусинтетические — преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;

2) ГК средней продолжительности действия — до 48 ч (триамцинолон);

3) длительно действующие ГК — свыше 48 ч (бетаметазон, дексаметазон).

Сводная характеристика ГК представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сводная характеристика глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды	Противовоспалительный эффект	Эквивалентная доза, мг	Минералокортикоидный эффект	Плазменное полувыведение, ч
Кортизон	0,8	35	2+	8–12
Гидрокортизон	1	20	2+	8–12
Преднизолон	4	5	1+	12–36
Метилпреднизолон	5	4	0	12–36
Триамцинолон	5	4	0	12–36
Дексаметазон	30	0,75	0	36–72
Бетаметазон	25	0,75	0	36–72

Не рекомендуется назначать ГК с длительным периодом полувыведения для продолжительного приема во избежание подавления выработки собственных глюкокортикоидных гормонов. Поэтому дексаметазон и бетаметазон используются в основном для стартовой и интенсивной терапии.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось формирует комплексную систему, регулиующую освобождение ГК в физиологических условиях и при различных патологических состояниях. Продукция кортизола корой надпочечников регулируется АКТГ, секретируемым передней долей гипофиза. Освобождение АКТГ, в свою очередь, регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном, секреция которого контролируется неврологическими, эндокринными и цитокиновыми системами на уровне перивентрикулярных ядер гипоталамуса. Кортикотропин-рилизинг-гормон транспортируется малыми порциями в локальную портальную циркуляцию гипофиза, а затем в его переднюю долю, где стимулирует секрецию АКТГ.

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при отсутствии воспаления, обуславливающая повышение уровней кортизола и ведущая к иммунодепрессии, может быть вызвана различными стрессовыми факторами, включающими болевой синдром, эмоциональную травму, холод, большую физическую нагрузку, инфекции, хирургические вмешательства, ограничение калорийности пищи и др.

Суточная базальная секреция кортизола у человека составляет около 20 мг и характеризуется колебаниями в течение суток с наиболее высокими уровнями в ранние утренние часы и низкими значениями в вечернее время.

Применение синтетических ГК способствует угнетению синтеза и освобождению как кортикотропин-рилизинг-гормона, так и АКТГ, следовательно, и снижению продукции кортизола. Длительная глюкокортикоидная терапия приводит к атрофии надпочечников и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обуславливающих снижение способности продуцировать дополнительные эндогенные ГК в ответ на АКТГ и стрессовые факторы.

Для рационального использования ГК необходимо иметь представление о механизмах действия и их особенностях у разных представителей этой группы препаратов.

На сегодня известно, что ГК различаются по путям реализации своего иммуносупрессивного и противовоспалительного потенциала. Выделяют два пути действия ГК: геномный и негеномный.

ГЕНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Геномные эффекты ГК реализуются путем регуляции активности генов. Первичным звеном в действии ГК на клетку является их взаимодействие со специфическими рецепторами органов-мишеней. ГК являются веществами липидной природы (производными холестерина) и могут растворяться в липидах клеточных мембран. Проникновение гормона в клетку возможно не только в связанном виде (с помощью белка-переносчика), но и пассивно. Рецепторы к стероидам находятся в цитоплазме клеток, однако их плотность в различных клетках неодинакова: от 10 до 100 стероидочувствительных рецепторов, что, возможно, обуславливает различную чувствительность тканей к ГК. Кроме того, ГК могут иметь различную тропность к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР). Так, эндогенный ГК кортизол преимущественно связывается с ГКР цитоплазматической мембраны, в то время как синтетический ГК — дексаметазон — в большей степени связывается с цитозольными ГКР. Количество ГКР может существенно различаться и изменяться в процессе ГК-терапии. После связывания с рецептором образовавшийся комплекс «ГК – ГКР» транслицируется в ядро клетки, где связывается

с ГК-чувствительным элементом (последовательностью, распознающей ГК) соответствующих генов. Это взаимодействие может приводить как к усилению, так и к подавлению экспрессии гена.

Основным механизмом геномного действия ГК является регулирование транскрипции генов, контролирующих синтез протеинов и ДНК. Геномный механизм, осуществляемый посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов, наблюдается при любых дозировках ГК и проявляется не ранее чем через 30 мин после образования гормон-рецепторного комплекса, поскольку его реализация связана с изменениями биосинтеза белков.

Воздействие ГК на ГКР ведет к развитию комплекса событий с участием специфической мессенджерной РНК, ядерной РНК и других промоторных субстанций. Итогом этого каскада является стимуляция или угнетение транскрипции генов.

Связываясь с внутриклеточными цитозольными α -рецепторами ($GR\alpha$), ГК воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, идущие от мембраны к ядру и опосредующие экспрессию генов синтеза провоспалительных факторов, а также регулируют жизненно важные метаболические процессы в клетке. ГК стимулируют выработку липокортина, который блокирует фосфолипазу A2. В результате блокируется распад фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты и, следовательно, нарушается синтез провоспалительных лейкотриенов и простагландинов. Блокада ядерного транскрипционного фактора капша B ($NF-\kappa B$) приводит к угнетению синтеза интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли- α ($TNF-\alpha$), металлопротеиназ. $NF-\kappa B$ также влияет на активность индуцированной NO-синтазы, с которой связано развитие цитотоксического окислительного стресса и системной воспалительной реакции.

Посредством сложной модуляции цитокинов, интерлейкинов и молекул адгезии, а также вмешательства в процессы пролиферации и синтеза белка ГК блокируют чрезмерную активацию практически всех клеточных звеньев иммунновоспалительного ответа, включая макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки, базофилы, фибробласты и лимфоциты. Таким образом, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ГК реализуются сразу несколькими параллельными путями.

НЕГЕНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Негеномные эффекты развиваются в течение первых секунд и минут после введения ГК в высоких дозах. Они обусловлены непосредственным взаимодействием молекул ГК с биологическими мембранами, а также стероидселективными мембранными рецепторами.

Негеномные эффекты ГК включают снижение капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, уменьшение набухания эндотелиальных клеток, стабилизацию лизосомальных мембран, снижение способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможение роста фибробластов, подавление синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужение сосудов в очаге воспаления и снижение их проницаемости (частично за счет ингибиции синтеза простагландинов), уменьшение в очаге воспаления количества моноцитов и мононуклеарных клеток, а также воздействие на полиморфноядерные лейкоциты.

Ведущую роль в противовоспалительном эффекте ГК связывают со снижением миграции и аккумуляции лейкоцитов в очагах воспаления. Под влиянием ГК нарушаются бактерицидная активность, Fc-рецепторное связывание и другие функции моноцитов и макрофагов, а также снижаются уровни эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в циркуляции. Кроме того, изменяются клеточные ответы на кинины, гистамин, простагландины и хемотаксические факторы, а также уменьшается освобождение простагландинов из стимулированных клеток.

Если при использовании ГК в дозе до 30 мг преднизолонового эквивалента терапевтический результат практически полностью определяется геномными механизмами, то в дозе свыше 30 мг преднизолонового эквивалента значимыми становятся негеномные эффекты, роль которых стремительно нарастает по мере повышения дозы.

Таким образом, доза ГК определяет их эффективность, а также частоту и тяжесть побочных эффектов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Влияние ГК на углеводный обмен заключается в стимуляции процессов гликонеогенеза, т. е. синтеза гликогена из продуктов белкового и азотистого обмена. Одновременно нарушается скорость утилизации глюкозы тканями за счет уменьшения ее проникновения внутрь клетки. В результате у ряда больных могут наблюдаться транзиторная гипергликемия и глюкозурия. Длительная гипергликемия приводит к истощению инсулярного аппарата поджелудочной железы и развитию «стероидного» сахарного диабета.

Действие ГК на белковый обмен проявляется усилением распада белков в большинстве органов и тканей и прежде всего в мышечной ткани. Следствием этого является увеличение содержания свободных аминокислот и продуктов азотистого обмена в плазме крови, которые в последующем используются в процессах гликонеогенеза. Распад белков мышечной ткани вызывает похудение, мышечную атрофию, мышечную слабость, нарушение

роста хрящевой и костной ткани. Подавление синтеза белка в костном матриксе приводит к задержке формирования скелета у детей. Дистрофические процессы, протекающие в других тканях, сопровождаются развитием «стероидных» язв, миокардиодистрофии, атрофии кожи (стрии). Усиление процессов катаболизма белков наблюдается при применении средних терапевтических доз ГК и/или при длительном приеме. Использование малых доз ГК, напротив, стимулирует синтез альбуминов в печени из свободных аминокислот плазмы крови. Это особенно важно у больных с нарушением белково-синтетической функции печени.

Влияние ГК на жировой обмен проявляется в виде липолитического и одновременно липогенетического действия. Липолитический эффект наблюдается в подкожной жировой клетчатке рук и ног, липогенетическое действие проявляется преимущественным отложением жира в передней брюшной стенке, межлопаточной области, на лице и шее. Этот процесс наиболее выражен при длительном приеме ГК, приводит к изменению внешнего вида больных (лунообразное лицо, ожирение по гипофизарному типу, нарушение толерантности к глюкозе и т. д.). Действие ГК проявляется также повышением содержания холестерина и липопротеидов в сыворотке крови, ускорением процессов превращения углеводов в жиры, что также способствует развитию ожирения.

Воздействие ГК на водно-минеральный обмен связано, с одной стороны, с подавлением секреции антидиуретического гормона, что сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации, выделением натрия и воды из организма. В то же время у больных с выраженной сердечной недостаточностью ГК могут стимулировать синтез альдостерона, что приводит к задержке натрия и жидкости и нарастанию отеочного синдрома. Распад белков в тканях сопровождается увеличением концентрации калия и кальция в плазме крови. Постепенно развивающаяся гипокалиемия способствует усилению дистрофических процессов в тканях и в первую очередь в сердечной мышце, что может быть причиной аритмий сердца, кардиалгий и приводить к усилению выраженности сердечной недостаточности.

ГК угнетают всасывание кальция в кишечнике, усиливают его экскрецию с мочой. Вследствие этого усиливается выход кальция из костной ткани, что способствует формированию «стероидного» остеопороза.

Гиперкальциемия и одновременно увеличение в моче содержания мочевины, мочевой кислоты приводит у ряда больных, длительно принимающих ГК, к развитию мочекаменного диатеза, обострению подагры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кора надпочечников здорового взрослого человека под влиянием кортикотропина производит ежедневно 15–60 мг кортизола и 1–4 мг кортикостерона. Более 95 % кортизола плазмы образует комплексы с белками, в основном с кортикостероидсвязывающим альфа-глобулином (транскортином). Сродство гормона к транскортину очень высокое, однако связывающая способность транскортина невелика и при повышении концентрации кортизола в плазме свыше 20 мкг/100 мл полностью исчерпывается. При этом перенос препарата осуществляется альбуминами плазмы (от 40 до 90 % ГК в плазме крови находятся в связанном с альбуминами состоянии).

Если природные ГК связываются с транскортином на 90 %, а с альбумином — на 10 %, то синтетические ГК (за исключением преднизолона) связываются преимущественно с альбумином (около 60 %), а около 40 % циркулируют в свободном виде. Физиологически активной является только несвязанная (свободная) фракция ГК, которая и оказывает свое фармакологическое действие на клетки-мишени.

ГК легко проходят через слизистые оболочки и гистогематические барьеры (в том числе гематоэнцефалический и плацентарный), быстро выводятся из плазмы. Метаболизм ГК происходит преимущественно в печени, частично в почках и других тканях. В печени происходят гидроксилирование ГК и их конъюгация с глюкуронидом или сульфатом. Метаболизм в печени усиливается при гипертиреозе и индуцируется фенobarбиталом и эфедрином. Гипотиреоз, цирроз, сопутствующее лечение эритромицином ведут к снижению печеночного клиренса ГК. У больных с печеночно-клеточной недостаточностью и низким уровнем альбумина в плазме концентрация свободной фракции преднизолона увеличивается, что способствует более быстрому развитию побочных эффектов. При беременности, напротив, уменьшается доля его свободной фракции.

Природные ГК кортизон и преднизон приобретают фармакологическую активность только после метаболизма в печени с образованием гидрокортизона и преднизолона соответственно. Метаболизм синтетических ГК в печени путем восстановления и конъюгации происходит медленнее по сравнению с природными ГК. Введение в структуру ГК фтора или хлора замедляет метаболизм препаратов и удлиняет их период полувыведения (см. табл. 1). Действие фторированных ГК продолжается дольше, но одновременно они сильнее угнетают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Метаболиты ГК экскретируются с мочой в виде глюкуронидов, сульфатов и неконъюгированных соединений. При однократном прохождении через почки большая часть ГК (85 %) реабсорбируется в канальцах и лишь около 15 % выводится из организма. При почечной недостаточности коррекция дозы ГК не производится.

ДОЗЫ И РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ

На Европейском симпозиуме по глюкокортикоидной терапии (1999) был принят Консенсус по номенклатуре доз и режимов применения ГК (табл. 2).

Таблица 2

Номенклатура суточных доз глюкокортикоидов*

Номенклатура	Дозы	Насыщение рецепторов	Негеномные эффекты
Низкие	< 7,5 мг	< 50 %	0
Средние	> 7,5 мг и < 30 мг	50–100 %	Не значимы
Высокие	> 30 мг и < 100 мг	До 100 %	+
Очень высокие	> 100 мг	100 %	+++
Пулс-терапия	> 250 мг/сут внутривенно	100 %	++++

* Все дозировки ГК даны в преднизолоновом эквиваленте, так как эталоном среди ГК считается преднизолон. При необходимости замены одного препарата другим действует правило «таблетка на таблетку».

В зависимости от характера заболевания, его остроты и тяжести, а также вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем различаются как пути введения ГК, так и их дозировки. Синтетические ГК имеют различия по фармакокинетике, выраженности основных терапевтических эффектов, которые необходимо учитывать при их назначении. Для фармакодинамической терапии (в отличие от заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности) предпочтительно использовать ГК с низкой минералокортикоидной активностью.

При проведении пероральной терапии средними и высокими дозами ГК используются различные методики их приема — непрерывный (ежедневный) и прерывистые (альтернативный и интермиттирующий) варианты. Непрерывный вариант предусматривает ежедневный прием суточной дозы (однократно в утренние часы или в несколько приемов). Однократный прием при непрерывном варианте снижает побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт и функцию надпочечников, сохраняя при этом достаточную клиническую эффективность. При альтернативном варианте установленную 48-часовую дозу ГК назначают однократно утром через день. При интермиттирующем варианте глюкокортикоидной терапии прием установленной суммарной недельной дозы ГК осуществляется 3–4 дня подряд, а в оставшиеся дни недели делается перерыв. Считается, что при прерывистом варианте проведения ГК-терапии уменьшаются частота и тяжесть таких побочных эффектов, как снижение функции надпочечников, развитие интеркуррентных инфекций и выраженность катаболических проявлений. Однако при ревматических заболеваниях прерывистый путь назначения опасен потерей эффекта.

За последние 15–20 лет значительно изменились подходы к ГК-терапии и тактика при ревматических и других заболеваниях. При отсутствии поражения жизненно важных органов и систем или прогностически благоприятных проявлениях заболевания в зависимости от нозологии хороший клинический эффект может быть достигнут назначением низких дозировок (2,5–7,5 мг/сут преднизолона или эквивалентные дозы других ГК). При неполном клиническом эффекте возможна последующая коррекция дозы.

При вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и систем или при наличии прогностически неблагоприятных проявлений заболевания терапией выбора является назначение высоких или очень высоких дозировок ГК (перорально или внутривенно в зависимости от конкретной клинической ситуации). При этом продолжительность назначения первоначальной дозы обычно составляет не менее 6 недель, а при необходимости и дольше с ориентацией на достигнутый клинко-лабораторный положительный результат.

После достижения клинического эффекта рекомендуется уменьшить дозу ГК до поддерживающей. Для этого начальную дозу ГК постепенно снижают до минимального уровня, при котором сохраняется полученный положительный эффект. При назначении ГК в дозе более 40 мг в пересчете на преднизолон уменьшение дозы может проходить быстро (5 мг и даже в ряде случаев 10 мг в неделю) до уровня 40 мг. Если суточная доза ГК находится в пределах 15–40 мг/сут, то отмена должна осуществляться по 2,5–5 мг каждые 5–7 дней до достижения минимально эффективной дозы. Во всех случаях темпы снижения дозы ГК определяются длительностью их применения. Чем меньше продолжительность проводимого курса лечения, тем более быстрыми темпами возможна отмена ГК. Однако чем ниже доза ГК, тем продолжительнее должны быть периоды между очередными снижениями дозы препарата. Такая тактика позволяет создать условия для восстановления функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уже во время отмены препарата.

Проблемы, связанные со снижением дозы или отменой ГК, возникают после проведения длительного курса терапии. В этом случае более резкое изменение дозы препарата грозит развитием осложнений двух типов. Во-первых, это проявления надпочечниковой недостаточности, связанные с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Во-вторых, это рецидив воспалительного процесса, лежащего в основе самого заболевания.

В случае рецидива заболевания терапию ГК возобновляют. Дозу ГК увеличивают до той, на которой у больного отмечалась стабилизация процесса. В дальнейшем снижение дозы должно проводиться более осторожно и постепенно. Определение продолжительности терапии и темпов снижения дозы проводят не эмпирически, а с учетом стандартизированных

клинико-лабораторных показателей активности процесса и характера заболевания. Существуют несколько лабораторных критериев для определения эффективности ГК-терапии: стабилизация СОЭ в течение 7 дней, снижение уровня С-реактивного белка, фибриногена и т. д.

Относительными противопоказаниями к применению ГК являются состояния, которые входят в спектр побочных эффектов самой терапии ГК.

Абсолютных противопоказаний нет, если ожидаемая польза от лечения ГК больше, чем риск побочных эффектов, особенно при неотложных ситуациях и/или краткосрочном применении ГК.

Относительные противопоказания принимаются во внимание только при необходимости длительной терапии ГК:

- декомпенсированный сахарный диабет;
- продуктивная симптоматика при психических заболеваниях;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- активная форма туберкулеза;
- системные микозы и грибковые поражения кожи;
- острые вирусные инфекции;
- тяжелые бактериальные заболевания;
- первичная глаукома;
- беременность.

Пульс-терапия — метод интенсивной терапии сверхвысокими дозами ГК с целью получения быстрого эффекта в угрожающих жизни состояниях, известен с 1976 г. после сообщения S. Cathcart и соавт. о положительном эффекте внутривенных инфузий сверхвысоких доз метилпреднизолона у 7 больных волчаночным гломерулонефритом, протекающим с быстрым ухудшением почечной функции.

Показаниями к пульс-терапии являются системные заболевания соединительной ткани с риском опасных для жизни исходов (системные проявления ревматоидного артрита, рефрактерное течение серонегативных спондилоартритов, СКВ с развитием волчаночных кризов, волчаночным нефритом, поражением центральной нервной системы, системные васкулиты, дерматомиозит и др.). Для пульс-терапии ГК применяются как самостоятельно, так и в сочетании с цитостатиками (чаще всего циклофосфамидом), плазмаферезом или внутривенным введением иммуноглобулина.

В достижении выраженного терапевтического действия высоких доз ГК важную роль играют быстрые негеномные эффекты — стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного

эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия. Чаще всего для проведения пульс-терапии ГК в клинической практике используется метилпреднизолон, который характеризуется продолжительным действием (24–72 ч после инфузии) и линейным характером связывания с белками плазмы крови (концентрация метилпреднизолонa в плазме крови соответствует дозе вводимого препарата).

В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации можно использовать один из вариантов пульс-терапии ГК:

- классический — метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд;
- средней интенсивности («миди»-пульс-терапия) — метилпреднизолон в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд;
- низкой интенсивности («мини»-пульс-терапия) — метилпреднизолон в дозе 250 мг/сут внутривенно капельно 3 дня подряд.

Режим пульс-терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае с учетом тяжести состояния, риска развития побочных эффектов и противопоказаний. Необходимо четко оценивать риски развития побочных эффектов, большинство из которых появляется во время введения препарата или через несколько часов, очень редко на вторые-третьи сутки. Необоснованное назначение пульс-терапии, нарушение методики ее применения (чрезмерно быстрое введение препарата), а также отсутствие адекватного мониторинга за пациентом во время введения препарата и после процедуры могут быть причиной серьезных осложнений, включающих аритмии, гипертонический криз, остановку сердца, острые психотические реакции, тяжелые интеркуррентные инфекции и др. В связи с тем, что побочные эффекты требуют быстрой коррекции, пульс-терапию следует проводить только в условиях стационара.

Наряду с пероральным и внутривенным применением ГК важное место в клинической практике занимают лекарственные формы ГК, предназначенные для внутримышечного введения с целью достижения пролонгированного противовоспалительного, иммунодепрессивного и противоаллергического эффектов. Продолжительность противовоспалительной активности ГК ассоциируется с продолжительностью угнетения ими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Внутримышечное и внутрисуставное введение ГК рассматривается как вспомогательная терапия и обычно (за исключением подагры, бурсита, тендинита) проводится на фоне базисной (болезнь-модифицирующей) терапии.

Эффективность локальной терапии ГК зависит от ряда факторов, к которым следует отнести корректную оценку показаний и противопоказаний, правильный выбор препарата, его дозировки и, наконец, техники проведения манипуляции и строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

Показания к внутрисуставному и периартикулярному введению ГК-препаратов:

1. Активный артрит, особенно с выпотом в полость сустава (при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартритах, системных заболеваниях соединительной ткани и др.).

2. Реактивный синовит различного генеза (при остеоартрите, подагрическом артрите, травме и др.).

3. Периартриты, тендиниты, тендовагиниты, бурситы, энтезиты и др. неинфекционного генеза.

При определении показаний к локальному введению ГК необходимо учитывать следующие моменты:

1. Методика используется предпочтительно при наличии воспаления в ограниченном числе суставов и/или периартикулярных структур.

2. В случае распространенного поражения препарат вводится в наиболее воспаленный сустав.

3. Локальная терапия ГК показана при необходимости ликвидации (уменьшения) воспаления и болей в суставе или околосуставных мягких тканях у пациентов с противопоказаниями к другим видам терапии (лекарственная аллергия, язвенная болезнь верхних отделов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения и др.) или при недостаточной эффективности системного противовоспалительного лечения.

Противопоказания к локальной терапии ГК:

1. Абсолютные:

– инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околосуставных тканях, общее инфекционное заболевание;

– патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов);

– отсутствие признаков воспаления в суставе — «сухой сустав», невоспалительный характер боли (например, при остеоартрите без синовита);

– выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита;

– асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей, выраженный околосуставной остеопороз, внутрисуставной перелом кости.

2. Относительные:

– общее тяжелое состояние пациента;

– неэффективность (или кратковременность) действия двух предыдущих инъекций (с учетом нижеуказанных индивидуальных свойств применявшихся ГК-препаратов).

Для внутримышечного и внутрисуставного применения используются ГК, делящиеся на препараты короткого (гидрокортизон) и пролонгированного действия. Последние включают препараты средней продолжительности

действия (метилпреднизолона ацетат и триамцинолона ацетонид) и длительно действующие (бетаметазона ацетат + бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона пропионат + бетаметазона натрия фосфат). Минимально допустимый промежуток времени между введениями пролонгированных препаратов составляет 1 месяц, для производных бетаметазона — более 1,5–2 месяцев.

Выбор препарата основывается на учете их индивидуальных свойств и характере патологического процесса:

1. При выраженном локальном воспалении и боли, преимущественно у больных с хроническими ревматическими заболеваниями, предпочтительно использовать ГК-препараты длительного действия.

2. При умеренно выраженном местном воспалительном процессе может использоваться препарат средней длительности действия.

3. При умеренно и слабо выраженных артритах, вторичных синовитах, бурситах и околосуставных процессах возможно применение короткодействующего препарата.

Характеристики препаратов для локальной терапии:

1. Гидрокортизона ацетат:

– обладает более слабым, по сравнению с другими, действием и меньшей длительностью эффекта — до 1–1,5 недель, вызывает кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление при внутрисуставном введении (необходимо предупреждать пациента);

– не обладает местнодистрофическим эффектом, поэтому может назначаться как однократно, так и повторно при патологии околосуставных мягких тканей.

2. Метилпреднизолон:

– обладает умеренным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, длительность действия до 1,5–2 недель, может вызвать через 1–3 ч после введения кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление сустава (необходимо предупреждать пациента);

– не вызывает местнодистрофического действия и рекомендуется как для внутри-, так и для околосуставного введения, в том числе повторного, при умеренно выраженных локальных воспалительных и болевых синдромах, связанных с ревматическими заболеваниями, посттравматическими реакциями и др.

3. Триамцинолона ацетонид (Кеналог):

– длительность противовоспалительного и анальгезирующего эффекта — до 3–4 недель, может вызывать через 6–12 ч после внутрисуставного введения кратковременное микрокристаллическое воспаление сустава (необходимо предупреждать пациента);

– обладает выраженным местнодистрофическим действием вплоть до развития локализованной атрофии кожи, сухожилий, нервных стволов при

повторных введениях, в связи с этим используются только для введения в полость сустава или бурсы (артриты, синовиты, бурситы);

- не показан для периартикулярного применения в мягкие околосуставные ткани (при периартритах, энтезитах, тендовагинитах и др.) и не рекомендуется для повторного введения в суставы кистей (во избежание нежелательного косметического эффекта — кожной атрофии), особенно у детей и женщин.

4. Бетаметазон (Дипроспан, Бетаспан):

- включает быстро и медленно растворимые соли (бетаметазона ацетат + бетаметазона натрия фосфат; бетаметазона пропионат + бетаметазона натрия фосфат);

- обладает быстрым (через 1–3 ч после введения) и пролонгированным (до 4–6 недель) противовоспалительным и обезболивающим действием, не вызывает местных микрокристаллических реакций и не оказывает местного дистрофического действия на ткани;

- рекомендуется как для внутрисуставного, так и периартикулярного введения при различных артритах, вторичных синовитах, бурситах, периартритах и т. п.;

- назначается как однократно (при локализованном воспалении), так и повторно (при наличии соответствующих показаний).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Вмешательство синтетических ГК, применяемых с лечебной целью, в различные метаболические пути практически всех клеток организма обуславливает широкий спектр нежелательных эффектов.

В рекомендациях Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) по применению системных ГК для терапии ревматических заболеваний частота побочных эффектов ранжирована по данным рандомизированных контролируемых исследований (табл. 3).

Все побочные эффекты ГК являются дозозависимыми, что прослеживается даже в диапазоне низких доз — от 5 до 7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. Некоторые авторы выделяют минимальные опасные дозы, ниже которых развитие побочного эффекта маловероятно или незначимо. Однако, согласно другим данным, для большинства эффектов нет нижней границы дозы, и, например, потеря минеральной плотности костной ткани происходит при приеме ГК дольше 6 месяцев в любых дозах.

Побочные эффекты ГК классифицируются также по времени возникновения. Например, остеопороз, гипергликемия и синдром Кушинга наблюдаются рано, с первых месяцев лечения, а катаракта относится к отсроченным кумулятивным последствиям длительного приема ГК.

Побочные эффекты глюкокортикоидов и частота их встречаемости у пациентов с ревматическими заболеваниями

Тип побочных эффектов	Частота на 100 пациенто-лет (медиана)
Кардиоваскулярные (дислипидемия, водно-электролитный дисбаланс, отеки, дисфункция почек и сердца, артериальная гипертензия и др.)	15
Инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые, кожные)	15
Желудочно-кишечные (пептическая язва, панкреатит)	10
Психологические и поведенческие (малые расстройства поведения, стероидные психозы)	9
Эндокринные и метаболические (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, изменение гормональной оси, нарушение жирового обмена)	7
Дерматологические (кожная атрофия, акне, гирсутизм, алопеция)	5
Скелетно-мышечные (остеопороз, остеонекроз, миопатия)	4
Офтальмологические (глаукома, катаракта)	4

С целью минимизации развития побочных эффектов на фоне применения ГК широко обсуждается вопрос оценки состояния органов и систем пациента, а также соотношения риска побочных явлений и пользы назначения ГК для системной терапии. В 2013 г. EULAR выпустила основанные на доказательствах и совместном экспертном мнении рекомендации по терапии ревматических заболеваний средними и высокими дозами ГК. Перед назначением средних/высоких доз ГК рекомендовано оценить сопутствующие заболевания и состояния, которые могут увеличивать риск побочных эффектов ГК, такие как сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистая патология, пептическая язва желудка, рецидивирующие инфекции, иммуносупрессия, глаукома и остеопороз.

На конгрессе EULAR в 2016 г. был представлен перспективный инструмент оценки риска — индекс токсичности ГК (glucocorticoid toxicity index — GTI), который представляет суммированный показатель действия ГК на разные органы и системы. 19 экспертов 11 специальностей по вопросам использования ГК в результате анализа информации и консенсусного принятия решений предложили оценивать токсичность ГК по 31 показателю. Составляющими этого индекса являются оценка массы тела, толерантности к глюкозе, уровня артериального давления, показателей липидного обмена, минеральной плотности костной ткани, выраженности стероидной миопатии, кожных изменений, нейропсихиатрических изменений и инфекции. В реальной клинической практике имеет место преувеличение значимости

некоторых побочных эффектов, что приводит к назначению недостаточно эффективной (низкой) терапевтической дозы используемого препарата. Предлагаемый авторами индекс токсичности ГК позволит отличать действительно опасные и неприемлемые побочные явления от предвзятости как пациента, так и врача. Необходимо помнить, что в практической работе иногда бывает трудно отличить побочные эффекты назначаемых препаратов от признаков прогрессирования или осложнений заболевания, по поводу которого они назначены.

Развитие побочных эффектов при лечении ревматических заболеваний низкими дозами ГК имеет определенные особенности:

- 1) длительный курс по преднизолону ≤ 5 мг/сут — низкий риск;
- 2) более 10 мг/сут — риск серьезно повышается;
- 3) доза от 5 до 10 мг/сут — риск определяется характеристиками пациента (образ жизни и др).

Увеличение массы тела, характерное для высоких доз ГК, минимизировано при использовании низких доз современных молекул ГК и может быть связано не столько с метаболическими эффектами ГК, сколько со снижением активности воспаления и уменьшением явлений ревматоидной кахексии. Похожая прибавка массы тела отмечена также у пациентов, получающих ингибиторы TNF- α .

Согласно некоторым данным, ГК реже вызывают тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, чем нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Двукратное увеличение риска развития язв желудка, описанное на фоне лечения ГК, возможно, связано с сочетанным приемом НПВП. В комплексном обзоре мета-анализов 2017 г. показано:

- 1) связь обострения язвенной болезни с применением ГК не является достоверной статистически, однако дополнение терапии НПВП существенно повышает риск обострения;
- 2) сочетание ГК с аспирином или НПВП требует проведения антисекреторной профилактики ингибиторами протонной помпы, монотерапия ГК — нет;
- 3) нежелательно назначение ингибиторов протонной помпы без весо-
мых причин ввиду повышения риска нозокомиальной пневмонии и инфекции, вызванной *Cl. difficile*.

Наличие острой пептической язвы не может служить абсолютным противопоказанием для ГК-терапии у больных, где отмена препарата сопровождается тяжелым обострением заболевания, при этом продолжение терапии должно проводиться в комбинации с ингибиторами протонной помпы. Частота кровотечений у больных со стероидными пептическими язвами не превышает таковую у больных с пептическими язвами, не связанными с приемом ГК.

Глюкокортикоидный остеопороз является одной из самых частых форм вторичного остеопороза и приводит к повышению риска низкоэнергетических

переломов типичных локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков, предплечья) независимо от возраста, пола и показателей минеральной плотности костной ткани. Остеопоротические переломы наблюдаются у 30–50 % пациентов, получающих длительную терапию ГК, наиболее часто у женщин в менопаузе и пожилых мужчин. Переломы позвонков, возникающие на фоне приема ГК, часто не имеют клинических проявлений: у 37 % женщин, принимающих ГК на протяжении более 6 месяцев, при проведении морфометрического исследования позвоночника выявлялась компрессионная деформация тел одного или более позвонков. Частота переломов на фоне глюкокортикоидного остеопороза также связана с дозой и продолжительностью терапии ГК. Пероральный прием низких доз ГК (2,5–7,5 мг в эквиваленте по преднизолону) ассоциируется с увеличением риска переломов позвонков в 2,5 раза, риск возрастает по мере увеличения продолжительности приема ГК.

Одним из опасных побочных эффектов ГК является гипергликемия, которая может привести к манифестации сахарного диабета у лиц без такого диагноза или к срыву компенсации у пациентов с диагнозом сахарного диабета, получающих лечение ГК. Вместе с тем при условии тщательного мониторинга гликемического профиля это нежелательное действие ГК может быть успешно компенсировано увеличением дозы инсулина или назначением пероральных сахароснижающих препаратов. К факторам риска развития стероидного сахарного диабета относятся как традиционные факторы риска (ожирение, генетическая предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа, гестационный сахарный диабет в анамнезе, синдром поликистозных яичников, наличие ранних нарушений углеводного обмена), так и факторы риска, связанные с длительностью и кумулятивной дозой ГК.

Подавление функции надпочечников зависит от дозы принимаемых ГК и в еще большей степени от длительности ГК-терапии, а также от свойств используемого препарата и основного заболевания. Имеются данные об отсутствии существенного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при принимаемой дозе по преднизолону до 10 мг/сут. Необходимо помнить, что у пациентов, получавших дозы ГК свыше 10 мг/сут в течение 3 и более недель, длительное время (до 1 года) угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сохраняется после отмены препарата. Для полного восстановления функции надпочечников может потребоваться от 2 месяцев до 1,5 лет.

Особенности механизма действия отдельных ГК, их фармакокинетики и частоты побочных эффектов позволяют рекомендовать определенный дифференцированный подход к выбору препарата и характеру его введения в зависимости от клинических показаний и особенностей самого пациента. Так, следует избегать назначения гидрокортизона при тяжелых поражениях

почек и сердца из-за его потенциальной способности задерживать натрий и воду. Введение в молекулу синтетических ГК фтора (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) обусловило не только повышение противовоспалительной активности, уменьшение минералокортикоидной активности, но и ухудшение их переносимости за счет ряда побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами триамцинолона являются амиотрофия, риск развития миопатии, кушингоид и психические нарушения, но ему присущ наименьший аппетитстимулирующий эффект. Дексаметазон обладает наибольшим аппетитстимулирующим эффектом. Дексаметазон и бетаметазон в большей степени, чем другие ГК, способствуют увеличению массы тела, повышению артериального давления, развитию остеопороза, пептических язв и кожных осложнений (экхимозы, стрии, угри, гирсутизм). Дексаметазон оказывает более выраженный ингибирующий эффект на функцию нейтрофильных гранулоцитов, в связи с чем его применение мало приемлемо у больных с повышенным риском развития интеркуррентных инфекций. В целом среди используемых ГК наилучшей переносимостью обладает метилпреднизолон (табл. 4).

Таблица 4

Суммарное число побочных эффектов различных глюкокортикоидов

Препарат	Сумма побочных эффектов
Преднизолон	19
Триамцинолон	15
Метилпреднизолон	8
Дексаметазон	29
Бетаметазон	18

Сумма побочных эффектов при применении метилпреднизолона составила 8, оказавшись значительно ниже других ГК. При использовании метилпреднизолон частота и тяжесть таких побочных эффектов, как угнетение функции гипофиза, потеря K^+ , задержка Na^+ , развитие артериальной гипертензии, диабетогенный эффект, стимуляция аппетита, прибавка веса, воздействие на психику, развитие кушингоида, остеопороза и мышечной атрофии, в целом оказались ниже, чем при использовании других ГК, что показано в табл. 4. В связи с этим метилпреднизолон является препаратом выбора для пациентов при необходимости назначения длительной терапии, для пациентов с нестабильной психикой, артериальной гипертензией, избыточной массой тела, инсулиновой резистентностью, с риском развития язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и сахарного диабета (табл. 5).

С учетом оценки «польза – риск» в ревматологической практике обоснованным считается применение преднизолонa и метилпреднизолонa.

Таблица 5

Оценка активности и побочных эффектов глюкокортикоидов

Эффекты	Гидро- кортизон	Предни- золон	Метилпред- низолон	Триам- цинолон	Декса- метазон	Бета- метазон
Противо- воспалительная активность	1	4	5	5	25	25
Эквивалентная доза	20	5	4	4	0,75	0,6
Угнетение гипофиза	3,4	4	5	5	40–50	40–50
Задержка Na ⁺	1	0,8	0,2	0,2	0	0
Потеря K ⁺	++	++	++	+	+++	+
Артериальная гипертензия	++	+	+	++	+++	++
Диабетогенный эффект	++	++++	+	++	+++	+++
Стимуляция аппетита	++	+	+	–	++++	–
Прибавка в весе	–	++	+	0	+++	+++
Воздействие на желудочно- кишечный тракт	–	++	+	+	++++	++
Воздействие на психику	+	+++	+	+++	+++	++
Синдром Кушинга	–	+++	+	+	++++	+++
Мышечная атрофия	–	–	–	++++	+	–
Остеопороз	++	+++	++	+++	+++	+++

Побочные эффекты на фоне проведения локальной терапии ГК:

- стероидная артропатия и остеонекроз (частое введение ГК);
- ятрогенная инфекция (септический артрит);
- гемартроз;
- разрывы сухожилий;
- атрофия тканей, липодистрофия, жировые некрозы, кальцификация;
- повреждение нервных стволов;
- «постинъекционное» обострение (микрокристаллический синовит);
- маточное кровотечение, панкреатит, повышение глюкозы крови;
- эритема, ощущение жара, потливость, головная боль.

Для уменьшения развития побочных эффектов при проведении локальной терапии ГК необходимо четко соблюдать следующие принципы:

1. Правильный подбор дозы препарата для каждого сустава: в крупный сустав (коленный, плечевой) — 1 доза (содержимое 1 ампулы или флакона); в средние суставы (локтевой, лучезапястный, голеностопный) — не более 0,5 дозы препарата; в мелкие суставы — по 0,25–0,2 дозы (0,2–0,3 мл разведенного в 1 мл препарата).

2. Определение кратности процедур: однократная процедура состоит из введения препарата в 1 крупный, или 2 средних, или 3–5 мелких суставов, при этом соблюдая принцип не более 4 введений в один сустав в течение года; при необходимости более частых инъекций вопрос решается индивидуально после коррекции общей схемы лечения.

3. После проведения манипуляции, особенно на нагрузочном суставе, необходимо обеспечить максимально возможный покой конечности в течение 3–4 ч.

4. Назначение ГК внутри- или околосуставно в виде «курса» недопустимо.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Для беременной пациентки, имеющей соматическую патологию, важен правильный подбор ГК, основанный на оценке степени активности заболевания, необходимости в терапии ГК с подбором адекватной дозы. В рекомендациях EULAR 2007 г. отмечено, что прием ГК во время беременности не ассоциируется с дополнительным риском для матери и ребенка (доза не должна превышать 10 мг/сут по преднизолону).

Препаратами выбора для пациенток этой категории являются метилпреднизолон и преднизолон, интенсивно метаболизирующиеся в плаценте и попадающие в кровь плода в незначительных концентрациях (10 % от принятой дозы). Напротив, дексаметазон свободно проходит через плаценту, в связи с чем его концентрация у матери и плода одинаковая. В связи с этим, если ГК назначаются для лечения беременной, должны использоваться преднизолон или метилпреднизолон. В то же время, если ГК-терапия необходима плоду (например, при фетальном миокардите, в случае необходимости стимуляции созревания легких у плода или для профилактики дистресс-синдрома), то следует назначать дексаметазон.

Отсутствуют данные о тератотоксических и фетотоксических эффектах на фоне применения ГК независимо от срока гестации.

Концентрация преднизолона и метилпреднизолона в молоке матери невелика, в связи с чем кормление грудью возможно у женщин, получающих эти препараты.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Основные принципы применения ГК:

- четкое обоснование необходимости применения;
- аргументированный выбор препарата, характеризующегося как высокой эффективностью, так и относительно низким спектром побочных эффектов, преимущественно преднизолон и метилпреднизолон;
- выбор первоначальной дозы ГК-препарата, обеспечивающего необходимый клинический эффект при минимальных его дозировках, должен базироваться на углубленной оценке состояния пациента, включающей нозологию заболевания, его активность, наличие поражения жизненно важных органов и систем, а также общепризнанные рекомендации о тактике ГК-терапии при различных клинических ситуациях. Сегодня ГК-терапия однозначно признается терапией выбора при многих заболеваниях, включая ревматическую патологию, заболевания почек, эндокринные, кожные, аллергические заболевания и др. При этом первоначальные дозировки существенно разнятся в зависимости от особенностей клинической картины и лабораторных показателей. Так, например, при высокой активности СКВ, дерматомиозита, полимиозита, системных васкулитов и/или вовлечении при этих заболеваниях жизненно важных органов и систем показано применение высоких или очень высоких дозировок ГК. В то же время при низкой активности СКВ, васкулитов хороший клинический эффект может быть достигнут низкими дозировками ГК, а при отсутствии поражения внутренних органов и центральной нервной системы для достижения клинической ремиссии нет необходимости в назначении ГК, так как достаточный клинический эффект может быть достигнут использованием НПВП, обычно в сочетании с аминохинолиновыми препаратами. При этом ряд больных нуждается в дополнительном применении низких доз ГК (метилпреднизолон — 4–6 мг/сут — или преднизолон — 5–7,5 мг/сут);
- применение минимально эффективных доз, сокращение длительности приема, насколько это возможно;
- оценка сопутствующей патологии и принимаемых медикаментозных препаратов, при необходимости назначение дополнительной терапии для профилактики побочных эффектов ГК (например, назначение препаратов кальция и витамина D пациентам, принимающим ГК в дозах $\geq 7,5$ мг/сут по преднизолону более 3 месяцев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГК — высокоэффективное средство в комплексном лечении многих заболеваний. Однако их длительное применение наряду с позитивными эффектами сопряжено с многочисленными рисками нежелательных реакций, которые возрастают при увеличении дозы и длительности применения ГК. Принципы рациональной терапии ГК основываются на четком обосновании необходимости их применения, подборе наиболее оптимального в данной клинической ситуации препарата и режима дозирования, длительности лечения, темпах снижения дозы и своевременной отмене ГК при достижении приемлемых результатов лечения. Обязательным условием применения ГК являются тщательный мониторинг и профилактика потенциальных осложнений терапии, основанные на оценке индивидуальных рисков пациента.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Barnes, P. J.* Glucocorticoids / P. J. Barnes // *Chemical Immunology and Allergy*. – 2014. – Vol. 100. – P. 311–316. – DOI: 10.1159/000359984.
2. *Standardised* nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology / F. Buttgereit, J. A. P. da Silva, M. Boers [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2002. – Vol. 61 (8). – P. 718–722. – DOI: 10.1136/ard.61.8.718.
3. *Клиническая фармакология* : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
4. *Revollo, J. R.* Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling / J. R. Revollo, J. A. Cidlowski // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1179. – P. 167–178.
5. *Ingawale, D. K.* An emphasis on molecular mechanisms of anti-inflammatory effects and glucocorticoid resistance / D. K. Ingawale, S. K. Mandlik, S. S. Patel // *Journal of Complementary & Integrative Medicine*. – 2015. – Vol. 12. – P. 1–13.
6. *Non-genomic* Effects of Glucocorticoids: An Updated View / R. A. Panettieri, D. Schaafsma, Y. Amrani [et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 40. – P. 38–49. – DOI: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
7. *Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний* : пособие / под ред. В. А. Насоновой. – [б. м.] : [б. и.], 2008. – 68 с.
8. *EULAR* evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / J. N. Hoes, J. W. G. Jacobs, M. Boers [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66 (12). – P. 1560–1567. – DOI: 10.1136/ard.2007.072157.
9. *Ruiz-Irastorza, G.* Glucocorticoid use and abuse in SLE / G. Ruiz-Irastorza, A. Danza, M. Khamashta // *Rheumatology* (Oxford). – 2012. – Vol. 51, iss. 7. – P. 1145–1153. – DOI: 10.1093/rheumatology/ker410.
10. *Kavanaugh, A.* Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis / A. Kavanaugh, A. F. Wells // *Rheumatology* (Oxford). – 2014. – Vol. 53, iss. 10. – P. 1742–1751. – DOI: 10.1093/rheumatology/keu135.
11. *EULAR* evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / N. Duru, M. C. van der Goes, J. W. G. Jacobs [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72, iss. 12. – P. 1905–1913. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203249.
12. *Development* of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis / E. M. Miloslavsky, R. P. Naden, J. W. J. Bijlsma [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76, iss. 3. – P. 543–546. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210002.
13. *Utrecht Arthritis Cohort Study Group.* Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? / M. S. Jurgens, J. W. G. Jacobs, R. Geenen [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2013. – Vol. 65, iss. 1. – P. 88–93. – DOI: 10.1002/acr.21797.
14. *Corticosteroid* use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. M. Piper, W. A. Ray, J. R. Daugherty, M. R. Griffin // *Annals of Internal Medicine*. – 1991. – Vol. 1, iss. 114. – P. 735–740. – DOI: 10.7326/0003-4819-114-9-735.

15. *The potential risk factors leading to peptic ulcer formation in autoimmune disease patients receiving corticosteroid treatment* / J. C. Luo, F. Y. Chang, H. Y. Lin [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, iss. 7. – P. 1241–1248. – DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01279.x.

16. *Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects* / A. Caplan, N. Fett, M. Rosenbach [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76 (1). – P. 11–16. – DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1239.

17. *A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk* / J. A. Kanis, H. Johansson, A. Oden [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2004. – P. 893–899.

18. *High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study* / A. Angeli, G. Guglielmi, A. Dovio [et al.] // *Bone*. – 2006. – № 39. – P. 253–259.

19. *Use of oral corticosteroids and risk of fractures* / T. P. van Staa, H. G. M. Leufkens, L. Abenhaim [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2000. – № 15. – P. 993–1000.

20. *Hwang, J. L. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment* / J. L. Hwang, R. E. Weiss // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2014. – Vol. 30. – P. 96–102. – DOI: 10.1002/dmrr.2486.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Номенклатура и классификация	3
Механизмы действия	4
Геномные эффекты.....	5
Негеномные эффекты	6
Метаболические эффекты	7
Фармакокинетика	9
Дозы и режимы применения	10
Побочные эффекты глюкокортикоидов и вопросы безопасности	16
Применение при беременности и лактации	22
Основные принципы применения	23
Заключение	24
Список использованной литературы.....	25

Учебное издание

Тябут Тамара Дмитриевна
Руденко Елена Викторовна
Буглова Анна Евгеньевна
Лешко Юлия Юрьевна

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. М. Пристром
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 20.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 70 экз. Заказ 104.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.