

Клиническая Фармакология и Фармакокинетика препарата Дипроспан (бетаметазон).

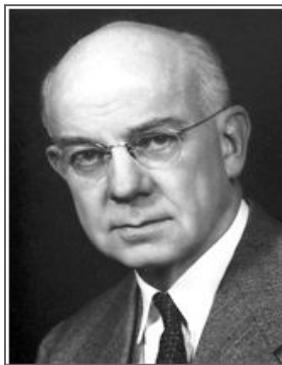
Тактика выбора ГКС для внутрисуставного введения

Глюкокортикоиды

Свыше 60 лет проверенного опыта



Тадеуш
Рейхштейн



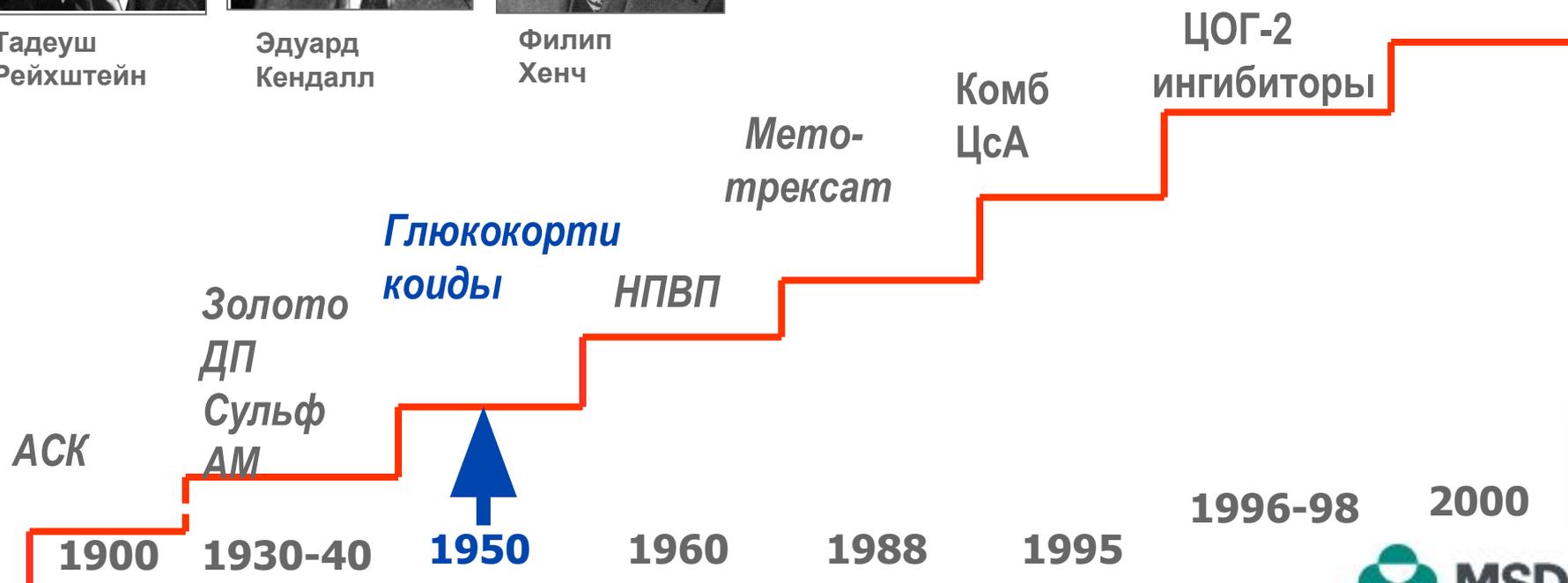
Эдуард
Кендалл



Филип
Хенч

Нобелевская премия 1950 г
за синтез кортизона

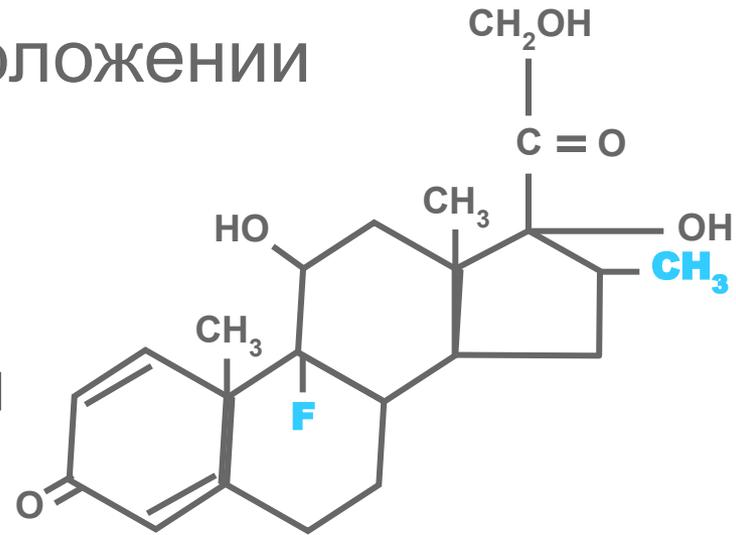
Биологические
агенты



Химическая структура Бетаметазона

▶ Производное преднизолона с метильной группой в 16 положении

- Противовоспалительная
- Иммуносупрессивная
- Антиаллергическая активность



Активность Бетаметазона: натрия фосфата, ацетата и дипропионата

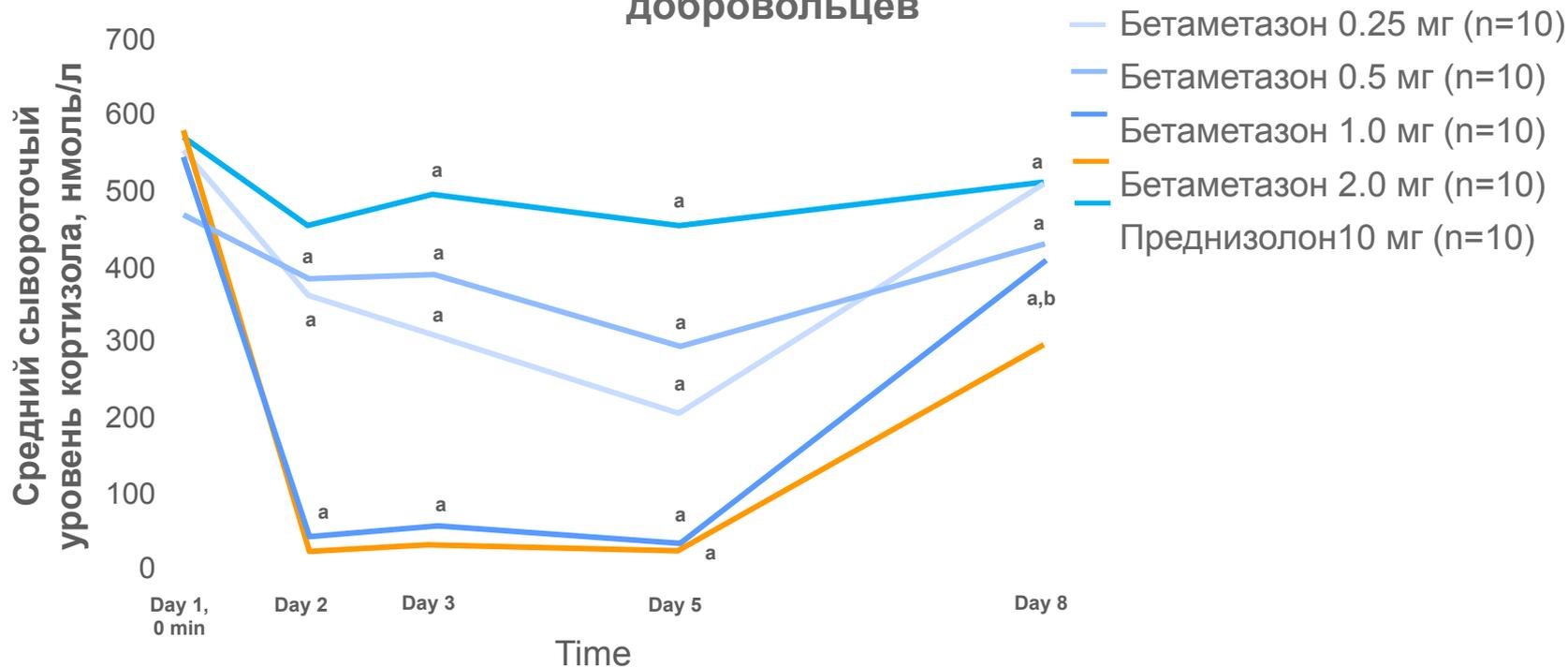
Формула бетаметазона	Уровень активности
Бетаметазона натрия фосфат	Быстрое начало действия
Бетаметазона ацетат	Длительное действие
Бетаметазона дипропионат	Длительное действие

1. Jacyna K. *Pharmatherapeutica*. 1977;1(10):673–680;

2. CELESTONE Chronodose Professional Brochure. 2001; Schering Corporation, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

Определение уровня супрессии коры надпочечников

Средние базальные и индуцированные уровни сывороточного кортизола по сравнению с базовым на 8 день перорального приема ГКС у здоровых добровольцев



0 мин = базальный уровень;

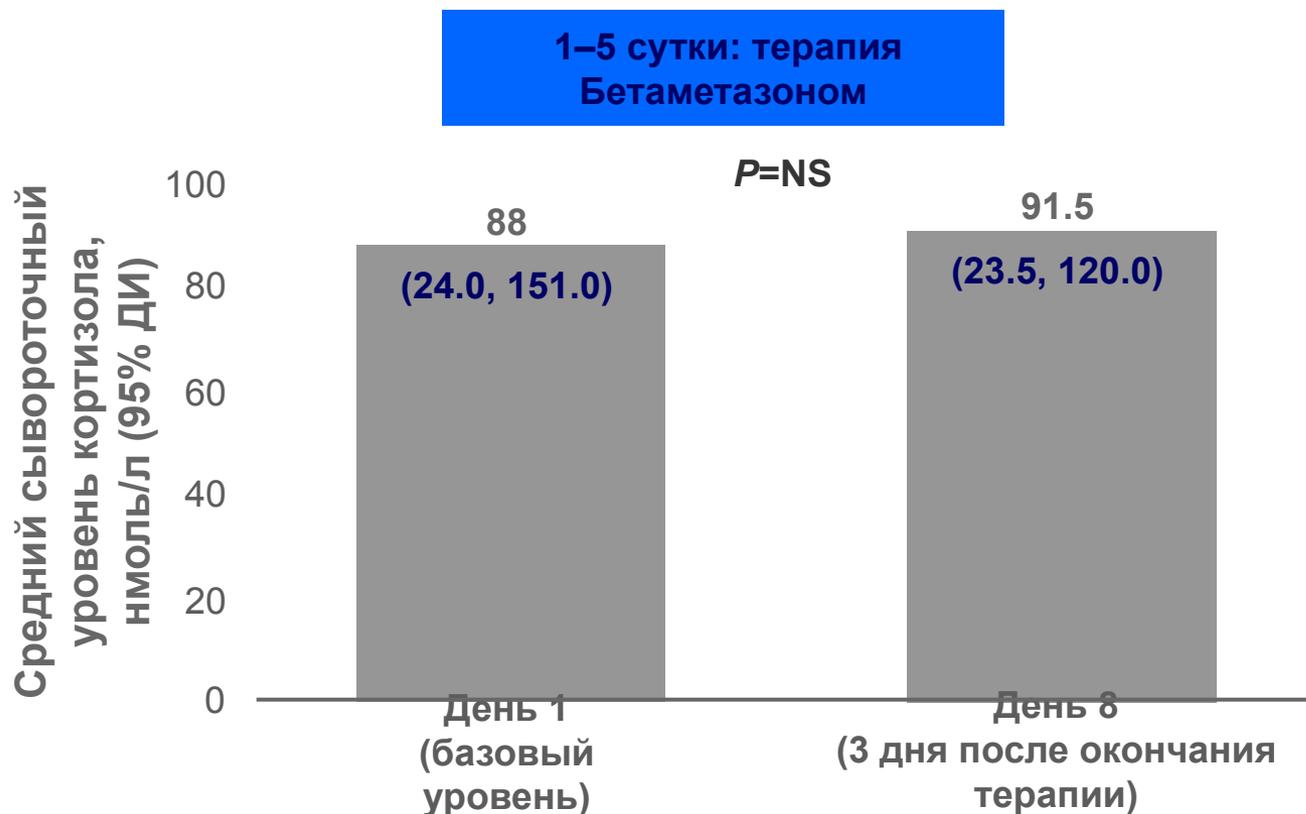
^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.02$ vs остальные группы.

1. Snyman JR et al. *Clin Drug Invest.* 2001;21(7):499–504.



Быстрое восстановление функции коры надпочечников после супрессии¹

Средние сывороточные уровни кортизола на момент начала исследования и на 8 день (3 дня после окончания приема Бетаметазона 2 мг/сутки перорально)



NS – not significant

1. Snyman JR et al. *Clin Drug Invest.* 2001;21(7):499–504.



Более длительный эффект, чем при использовании большинства других синтетических аналогов кортизола¹

ГКС	Период полураспада в плазме, мин	Биологический период полураспада, час
Бетаметазон	≥300	36–54
Дексаметазон	≥300	36–54
Метилпреднизолон	≥200	12–36
Триамцинолон	≥200	12–36
Преднизолон	≥200	12–36

1. Melby JC. *Ann Intern Med.* 1974;81(4):505–512.

Эффективность Бетаметазона

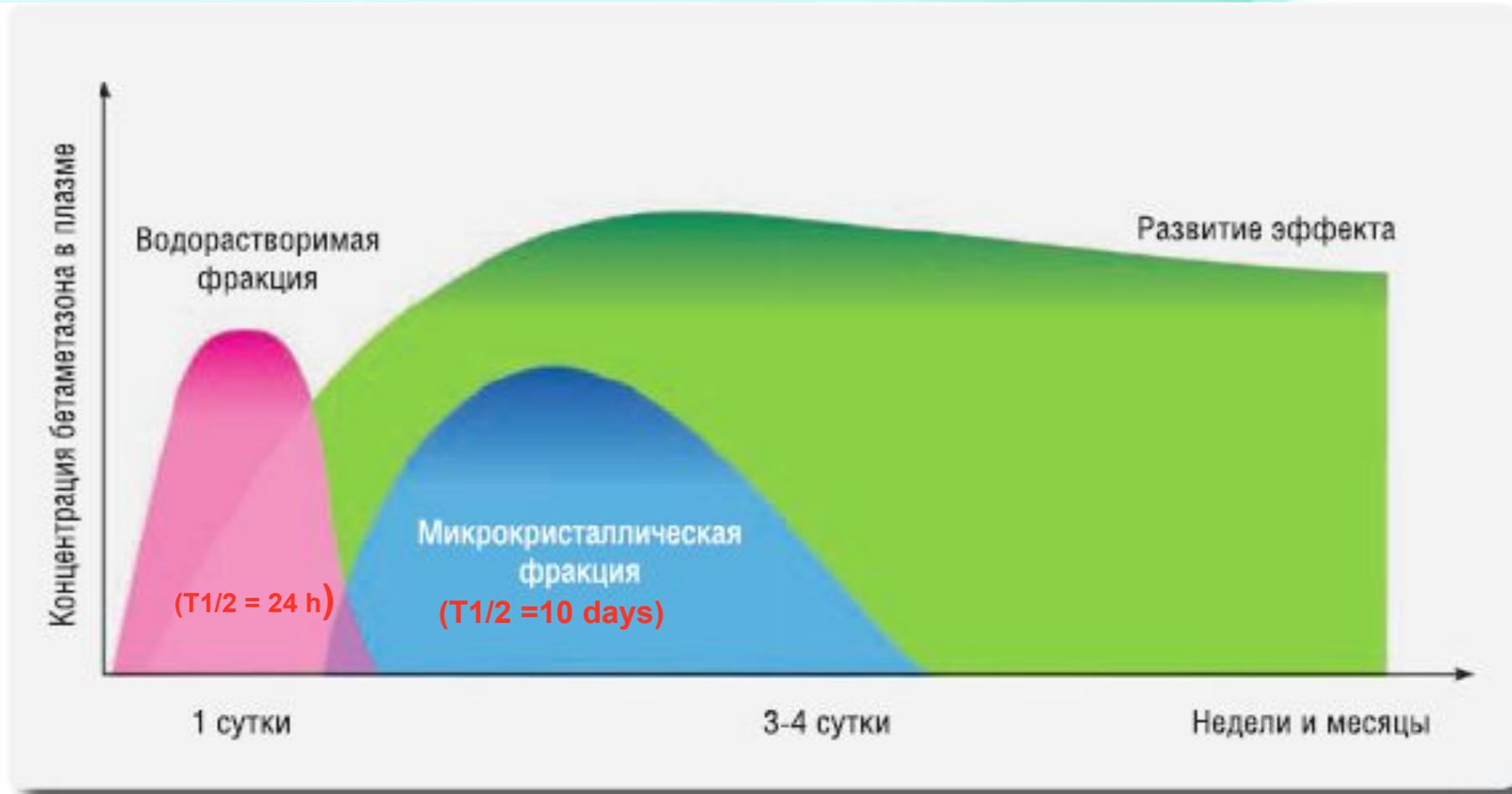


**Пролонгированный инъекционный
двухкомпонентный глюкокортикоидный препарат¹**

бетаметазона натрия фосфат (2 мг)
быстрорастворимая соль, обеспечивает быстрое
начало действия Дипроспана,
через **20- 40 мин** после введения

бетаметазона дипропионат (5 мг)
микрористаллическая депо – фракция,
обеспечивает продолжительный
противовоспалительный эффект Дипроспана
до 4-х недель

Дипроспан® – быстрый и продолжительный эффект



Бетаметазона натрия фосфат (соль)- легкорастворимый компонент, который быстро абсорбируется из места введения, обеспечивая быстрое начало терапевтического действия*

Бетаметазона дипропионат - малорастворимый компонент, медленно абсорбируется из депо, которое образовывается в месте инъекции, и обуславливает продолжительное действие препарата*



Показания к применению Дипроспана* :

- ▶ **Заболевания костно-мышечно системы и мягких тканей,**
в том числе
- ✓ Ревматоидный артрит
- ✓ Серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилоартрит-болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит)
- ✓ Остеоартроз
- ✓ Корешковые синдромы (радикулит, ишиаз, люмбаго)
- ✓ Микрористаллическая артропатия (подагра)
- ✓ Травматический артрит(в т. ч. спортивная и балетная травма)
- ✓ Артрит при ДБСТ (коллагенозах, включая СКВ, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит)
- ✓ Заболевания связочно-суставного аппарата, бурситы, эпикондилит, фасциит
- ✓ Другие (пяточная шпора, кривошея, ганглиозная киста и др.)

Показания к применению*:

- ▶ **Аллергические заболевания, в том числе**
 - ✓ Бронхиальная астма
 - ✓ Сенная лихорадка (поллиноз)
 - ✓ Аллергический бронхит
 - ✓ Сезонный и круглогодичный ринит
 - ✓ Лекарственная аллергия
 - ✓ Сывороточная болезнь, реакции на укусы насекомых
- ▶ **Дерматологические заболевания, в том числе**
 - ✓ Атопический и контактный дерматит, монетовидная экзема
 - ✓ Нейродермиты
 - ✓ Выраженный фотодерматит
 - ✓ Крапивница
 - ✓ Красный плоский лишай
 - ✓ Гнездная алопеция
 - ✓ Дискоидная красная волчанка
 - ✓ Псориаз
 - ✓ Келлоидные рубцы
 - ✓ Обыкновенная пузырчатка
 - ✓ Герпетический дерматит
 - ✓ Кистозные угри

Противопоказания*

Общие:

- Повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата или другим ГКС
- Системные микозы
- **Внутривенное или подкожное введение НЕ ВВОДИТЬ!**

При внутрисуставном введении:

- Нестабильный сустав
- Инфекционный артрит

При локальном введении:

- Инфицирование пораженных поверхностей
- Введение в межпозвоночное пространство

Инструкция по применению*

Особенности действия Бетаметазона*

1. У части больных возможно усиление болей в первые сутки после инъекции. Причина – реакция синовиальной оболочки на введение. Боли проходят самостоятельно.
2. Возможны системные эффекты - ↑АД, повышение уровня глюкозы в крови, нарушение менструального цикла
3. Транзиторная гиперемия лица после инъекции

Эффекты №2-3 встречаются редко и очень редко

Основные показания к внутрисуставному и периартикулярному введению ГКС*

- ▶ Активный артрит (при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартритах, системных заболеваниях соединительной ткани и др.)
- ▶ Реактивный синовит различного генеза (при остеоартрозе, подагрическом артрите, травме и др.)
- ▶ Периартриты, тендиниты, тендовагиниты, бурситы, энтезиты и др. периартикулярные поражения неинфекционного генеза

При определении показаний к локальному введению ГКС необходимо учитывать*:

- ▶ Методика используется предпочтительно при наличии воспаления в ограниченном числе суставов или периартикулярных структур
- ▶ В случае распространенного поражения препарат вводится в наиболее воспаленный/ые сустав/ы
- ▶ Локальная терапия показана при необходимости ликвидации воспаления у пациентов
 - с противопоказаниями к другим видам терапии (лекарственная аллергия, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ в стадии обострения и др.)
 - при недостаточной эффективности системного противовоспалительного лечения

Абсолютные противопоказания к локальной терапии ГКС*:

- ▶ Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околосуставных тканях, общее инфекционное заболевание;
- ▶ Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная приемом антикоагулянтов);
- ▶ Отсутствие признаков воспаления в суставе – «сухой сустав», невоспалительный характер боли
- ▶ 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, чрезсуставный перелом кости

Глюкокортикоиды для внутрисуставного введения

Препарат длительного действия:

- бетаметазона фосфат/ бетаметазона дипропионат
(дипроспан, флостерон)

Препараты средней длительности действия:

- метилпреднизолона ацетат (депо-медрол)
- триамцинолона ацетонид (кеналог)

Препарат короткого действия:

гидрокортизона ацетат

Характеристика ГКС, применяемых для локальной инъекционной терапии*

Препарат	Максимальная разовая доза	Характеристика
Бетаметазона дипропионат и фосфат	1 мл (5 мг дипропионата и 2 мг фосфата бетаметазона) во флаконе или шприце	Действие быстрое и длительное. Периартикулярное введение не сопровождается местными дегенеративными осложнениями. Не вызывает микрокристаллических реакций
Триамцинолона ацетонид	40 мг (1 ампула)	При периартикулярном введении возможны атрофические изменения тканей вплоть до разрыва сухожилий. При введении в сустав нередко системные реакции (артериальная гипертензия, дисменорея).
Метилпреднизолона ацетат	40 мг (1 ампула)	Препарат средней длительности действия. Не вызывает системных эффектов и дегенеративных изменений тканей. В связи с массивной разовой дозой возможны микрокристаллические реакции при периартикулярном введении
Гидрокортизона ацетат	125 мг (1 флакон)	Препарат короткого действия. Не вызывает системных эффектов и атрофии тканей. При периартикулярном введении часты микрокристаллические реакции. В состав препарата входит лидокаин (0,5% раствор)

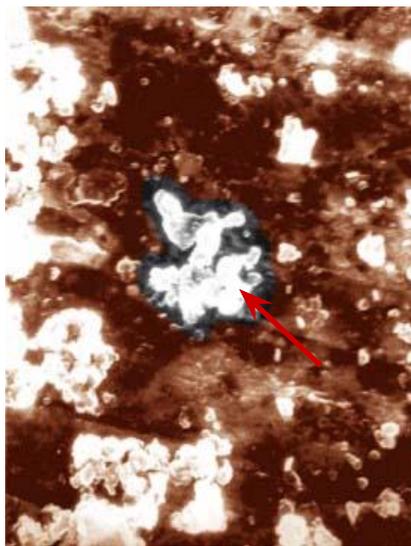
*Беленький А.Г. Локальная инъекционная терапия при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. – М.: РМАПО, 2003

Безопасность Бетаметазона: мелкокристаллическая структура Дипроспана обеспечивает оптимальный профиль безопасности

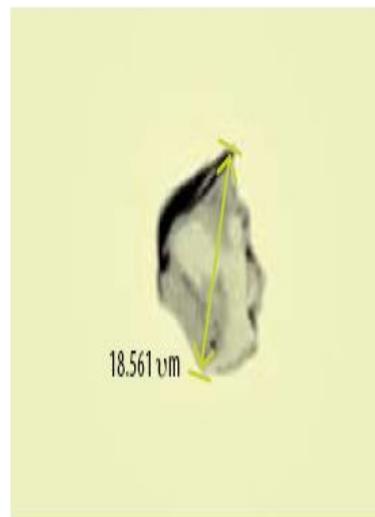
Размеры кристаллов при электронной микроскопии, 1 x 1 000



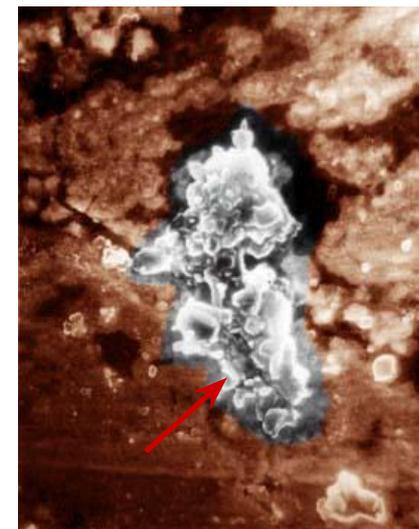
бетаметазон
Дипроспан®
5,3 мкм



триамцинолон
14,0 мкм (8-25)



дексаметазон
18,5 мкм



преднизолон
24,9 мкм (10-45)

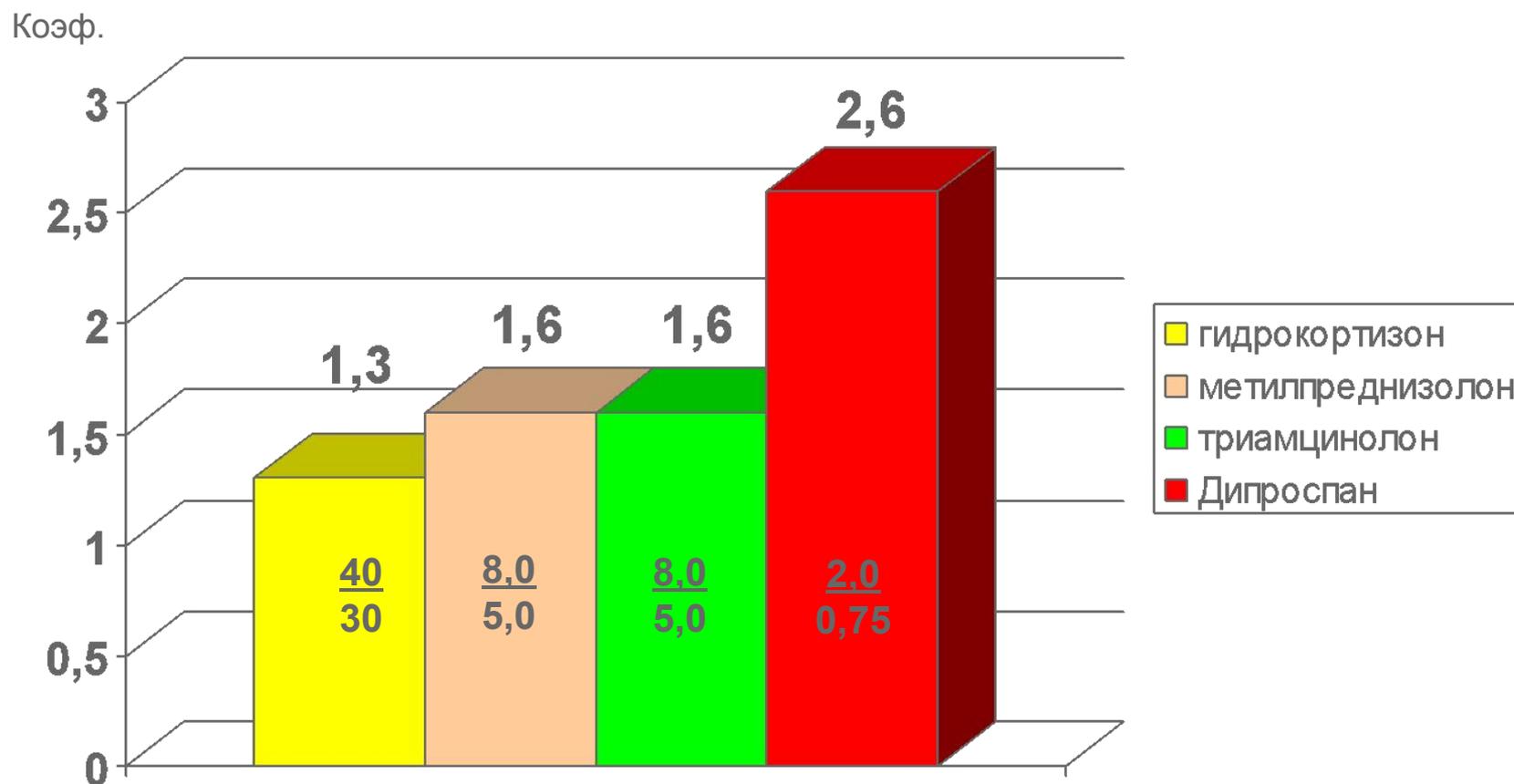
Малые размеры кристаллов Дипроспана обеспечивают возможность использовать его интра- и периартикулярно, не вызывая местнодистрофического действия

Бельков А. В., Вавилов Ю. А. Военно-медицинский журнал, 2001-№9-стр.58-61
*Tiso R*Lat all Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal
block: the role of corticosteroids, 2004



Системная безопасность ГКС

Степень безопасности = $\frac{\text{Пороговая доза для синдрома Кушинга, мг}}{\text{Противовоспалительная терапевтическая доза, мг}}$



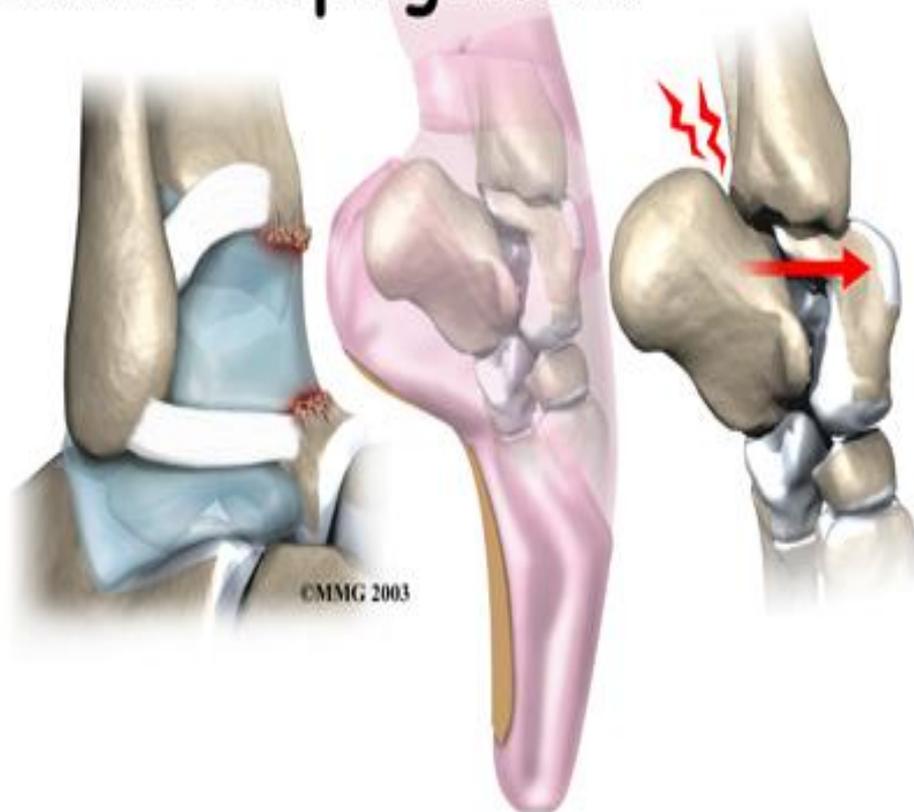
Профиль безопасности пролонгированных ГКС при локальном введении*

	Местно-дистрофическое действие	Микро-кристаллические реакции	Системные побочные действия
Триамцинолон	+	+	+
Метилпреднизолон	-	+	±
Гидрокортизон	-	+	±
Бетаметазон	-	-	±

Особые указания - После успешной внутрисуставной терапии пациенту следует избегать перегрузок сустава*

Бетаметазон быстро устраняет боль, и пациенты **УВЕЛИЧИВАЮТ** нагрузку на сустав → может прогрессировать механическая деструкция сустава.

Ankle Impingement



Кратность внутрисуставных введений ГК

- ▶ Кратность определяется эффективностью предыдущей процедуры
- ▶ Промежуток между повторными инъекциями длительно действующих препаратов в один и тот же сустав должен быть не менее 1-2 мес, среднедействующих - 2-3 нед, короткодействующих - 5-7 дней
- ▶ Недопустимо проведение курсовой терапии пролонгированными ГК!!!

Дипроспан® (бетаметазон)

Техника проведения внутрисуставной инъекции



Фотография предоставлена проф. Бадокиным В.В.

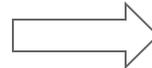
Официальное признание Дипроспана

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

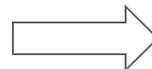
**УСЛОВИЯ И ТРЕБОВАНИЯ
К ВНУТРИСУСТАВНОМУ
И ПЕРИАРТИКУЛЯРНОМУ
ВВЕДЕНИЮ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ № 2001 / 25

Москва - 2001



Подчеркнуты:
эффективность и
благоприятный
профиль безопасности
Дипроспана



Требование:
Предупреждать пациентов
о возможном
микрористаллическом
воспалении суставов при
введении *триамцинолона,
метилпреднизолона и
гидрокортизона*

Дипроспан® (бетаметазон) – суспензия для инъекций

NEW!

Шприцевая форма

Быстрое и длительное действие¹



1 ампула в упаковке



5 ампул в упаковке



1. Инструкция по применению

ДОЗИРОВКА ДИПРОСПАНА ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ*

<i>Размер сустава</i>	<i>Объем препарата</i>	<i>Количество суставов</i>	<i>Частота введений</i>	<i>Повторные введения в др. суставы</i>
Крупные (коленные)	1,0 мл	1	не чаще 1 раза в 3 месяца	через 7-10 дней
Средние (локтевые, плечевые)	0,5 мл	2		через 7-10 дней
Мелкие (межфалангов., пястнофалангов)	0,1 - 0,2 мл	4 - 5	не чаще 1 раза в 1,5-2 месяца	через 7-10 дней

*Методические указания №2001/25 МЗ РФ «Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов»

Дозировка Дипроспана при введении в мягкие ткани*

- ▶ Одномоментно вводится 1.0 мл дипроспана.
- ▶ Разводится анестетиком (2% р-р лидокаина).
- ▶ Намечается количество болевых точек в которые будет введен препарат или лекарственная смесь.
- ▶ Количество анестетика рассчитывается в зависимости от количества точек и объема введения препарата в каждую точку.
- ▶ В среднем в одну точку вводится 0.5-1,0 мл смеси р-ров дипроспана и лидокаина

Дипроспан® – новая шприцевая форма

- ▶ **Удобство применения** – предварительно заполненный шприц с 1 мл Дипроспана готовый к применению*
- ▶ **Удобство использования** - шприц имеет конус Луер, что обеспечивает плотную фиксацию иглы на шприце*
- ▶ **Минимальный риск инфицирования раствора при использовании шприца** - шприцы стерильны, атерогенны, нетоксичны *
- ▶ Шприцы комплектуются **двумя иглами с силиконовым покрытием и атравматической заточкой***
- ▶ **Стоимость 1 шприца эквивалентна стоимости 1 ампулы**



*Инструкция по применению

Допустимая частота в/суставного введения ГКС

3-4 раза в год в один сустав,
с интервалом 3-4 месяца

*Методические указания №2001/25 МЗ РФ «Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов»



При соблюдении правильного режима введения ГКС-индуцированная деструкция хряща не отмечается

Противовоспалительный эффект ГКС сдерживает деградацию хряща, вызванную медиаторами, сосудистыми расстройствами при воспалении¹

При введении ГКС в коленные суставы больным с ОА 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет динамика изменений хряща не отличалась от плацебо¹

Краткая информация по безопасности

Противопоказания: повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГКС, системные микозы, внутривенное или подкожное введение, при внутрисуставном введении: нестабильный сустав, инфекционный артрит, введение в инфицированные поверхности и в межпозвоночное пространство С осторожностью: Гипотиреоз, цирроз печени, заболевания глаз, вызванные Herpes simplex (из-за риска перфорации роговицы), неспецифический язвенный колит, при угрозе перфорации, абсцесс или другие гнойные инфекции, дивертикулит, недавние кишечные анастомозы, активная или латентная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, остеопороз, тяжелая миастения, тромбоцитопеническая пурпура (внутримышечное введение).

Побочные эффекты: задержка жидкости в тканях, повышение артериального давления, мышечная слабость, стероидная миопатия, остеопороз, разрывы сухожилий, нестабильность суставов (при повторных внутрисуставных введениях), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, нарушение заживления ран, нарушение менструального цикла, вторичная надпочечниковая недостаточность (особенно в период стресса при заболевании, травме, хирургическом вмешательстве), синдром Иценко-Кушинга, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами: При одновременном назначении фенобарбитала, рифампина, фениитоина или эфедрина возможно ускорение метаболизма препарата при снижении его терапевтической активности. При одновременном применении ГКС и эстрогенов может потребоваться коррекция дозы препаратов (из-за опасности их передозировки). При совместном применении Дипроспана и калий-выводящих диуретиков повышается вероятность развития гипокалиемии. Одновременное применение ГКС и сердечных гликозидов повышает риск возникновения аритмии или дигиталисной интоксикации (из-за гипокалиемии). Дипроспан может усиливать выведение калия, вызванное амфотерицином-В. При совместном применении Дипроспана и непрямых антикоагулянтов возможны изменения свертываемости крови, требующие коррекции дозы. При комбинированном применении ГКС с НПВП или с этанолом и этанолсодержащими препаратами возможно повышение частоты появления или интенсивности эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. При совместном применении ГКС могут снизить концентрацию салицилатов в плазме крови. Одновременное введение ГКС и соматотропина может привести к замедлению абсорбции последнего (следует избегать введения доз бетаметазона, превышающих 0,3-0,45 мг/м² поверхности тела в день). ГКС могут влиять на азотный голубой тетразолевый тест на бактериальную инфекцию и вызывать ложно-негативный результат.

Особые указания/применение у особых групп: **НЕ ВВОДИТЬ ВНУТРИВЕННО! НЕ ВВОДИТЬ ПОДКОЖНО!**

Введение препарата в мягкие ткани, в очаг поражения и внутрь сустава может при выраженном местном действии одновременно привести к системному действию. На фоне применения Дипроспана возможны нарушения психики (особенно у пациентов с эмоциональной нестабильностью или склонностью к психозам). При назначении Дипроспана больным сахарным диабетом может потребоваться коррекция гипогликемической терапии. При применении Дипроспана следует учитывать, что ГКС могут маскировать признаки инфекционного заболевания, а также снижать сопротивляемость организма инфекциям. Длительное применение ГКС может привести к задней субкапсулярной катаракте (особенно у детей), глаукоме с возможным поражением зрительного нерва и может способствовать развитию вторичной глазной инфекции (грибковой или вирусной). Необходимо периодически проводить офтальмологическое обследование, особенно у больных, получающих Дипроспан более 6 месяцев. При одновременном применении Дипроспана и сердечных гликозидов или препаратов, влияющих на электролитный состав плазмы, требуется контроль водно-электролитного баланса. С осторожностью назначают ацетилсалициловую кислоту в комбинации с Дипроспаном при гипопротромбинемии. Назначение Дипроспана при активном туберкулезе возможно лишь в случаях молниеносного или диссеминированного туберкулеза в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией

Показания:

Лечение у взрослых состояний и заболеваний, при которых ГКС терапия позволяет добиться необходимого клинического эффекта:

1. Заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т. ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилоартрит, эпикондилит, радикулит, кокцигодия, ишиалгия, люмбаго, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасциит, заболевания стоп.
2. Аллергические заболевания, в т. ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный ринит, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь, реакции на укусы насекомых.

Краткая информация по безопасности

3. Дерматологические заболевания, в т. ч. атопический дерматит, монетовидная экзема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, инсулиновая липодистрофия, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обыкновенная пузырчатка, герпетический дерматит, кистозные угри.
4. Системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит.
5. Гемобласты (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых; острый лейкоз у детей).
6. Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов).
7. Другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС терапии (адреногенитальный синдром, язвенный колит, регионарный илеит, синдром мальабсорбции, поражения слизистой глаза при необходимости введения препарата в конъюнктивальный мешок, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС, нефрит, нефротический синдром).

Способ применения и дозы:

Внутримышечные, внутрисуставные, окоლოსуставные, интрабурсальные, внутрикожные, внутритканевые и внутриочаговые инъекции. **НЕ ВВОДИТЬ ВНУТРИВЕННО! НЕ ВВОДИТЬ ПОДКОЖНО!** Строгое соблюдение правил асептики обязательно при применении Дипроспана. При системной терапии начальная доза Дипроспана в большинстве случаев составляет 1–2 мл. Введение повторяют по мере необходимости, в зависимости от состояния пациента. Внутримышечное (в/м) введение ГКС следует осуществлять глубоко в мышцу, выбирая при этом крупные мышцы и избегая попадания в другие ткани (для предотвращения атрофии тканей).

Препарат вводят в/м: - при тяжелых состояниях, требующих принятия экстренных мер; начальная доза составляет 2 мл, - при различных дерматологических заболеваниях; как правило, достаточно введения 1 мл суспензии Дипроспана, - при заболеваниях дыхательной системы. При бронхиальной астме, сенной лихорадке, аллергическом бронхите и аллергическом рините существенное улучшение состояния достигается после введения 1–2 мл Дипроспана. - при острых и хронических бурситах начальная доза для в/м введения составляет 1–2 мл суспензии. При необходимости проводят несколько повторных инъекций. Если желателно использование местных анестетиков, то используют 1% или 2% растворы прокаина гидрохлорида или лидокаина, не содержащие метилпарабена, пропилпарабена, фенола и других подобных веществ. При острых бурситах (субдельтовидном, подлопаточном, локтевом и преднадколенниковом) введение 1–2 мл суспензии в синовиальную сумку облегчает боль и восстанавливает подвижность сустава в течение нескольких часов. После купирования обострения при хронических бурситах применяют меньшие дозы препарата. Внутрисуставное введение Дипроспана в дозе 0,5–2 мл снимает боль, ограничение подвижности суставов при ревматоидном артрите и остеоартрозе в течение 2–4 ч после введения. Длительность терапевтического действия значительно варьируется и может составлять 4 и более недель. Рекомендуемые дозы препарата при введении в крупные суставы составляют от 1 до 2 мл; в средние – 0,5-1 мл; в мелкие – 0,25-0,5 мл. При некоторых дерматологических заболеваниях эффективно внутрикожное введение Дипроспана непосредственно в очаг поражения, доза составляет 0,2 мл/см². Очаг равномерно обкалывают, используя туберкулиновый шприц и иглу диаметром около 0,9 мм. Общее количество введенного препарата на всех участках не должно превышать 1 мл в течение 1 недели. После достижения терапевтического эффекта поддерживающую дозу подбирают путем постепенного снижения дозы бетаметазона, вводимом через соответствующие интервалы времени. Снижение продолжают до достижения минимальной эффективной дозы. При возникновении или угрозе возникновения стрессовой ситуации (не связанной с заболеванием) может возникнуть необходимость в увеличении дозы Дипроспана. Отмену препарата после длительной терапии проводят путем постепенного снижения дозы. Наблюдение за состоянием пациента осуществляют, по крайней мере, в течение года по окончании длительной терапии или применения в высоких дозах.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО "МСД Фармасьютикалс", Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1, Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com

MUSC-1079129-0001; 04.2013 г.

