ФГБОУ ВО Ростовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Лекарственные средства, применяемые для борьбы с воспалением, болью и аллергией (III часть)

Сафроненко Андрей Владимирович

Аллергия (от греч. allos - иной, ergon - действие) - состояние измененной реактивности организма, проявляющееся в виде повышения его чувствительности к повторным воздействиям определенных веществ.

Понятие «аллергия» было введено австралийским патологом К. Пирке в 1906 году для определения измененной реактивности, различные проявления которой он наблюдал в опытах с повторным введением чужеродного белка (лошадиной сыворотки).

В основе аллергии лежат иммунологические механизмы, которые определяют тип аллергии.

Аллергия - состояние повышенной чувствительности организма к веществам, обладающим антигенными свойствами. Аллергические реакции могут развиваться очень быстро (в течение минут) и продолжаться часы -реакции немедленного типа (анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке, сенная лихорадка, крапивница и др.), а могут нарастать часами и сутками и длиться неделями - реакции замедленного типа (дерматиты, аутоиммунные реакции, реакция отторжения пересаженных тканей и др.).

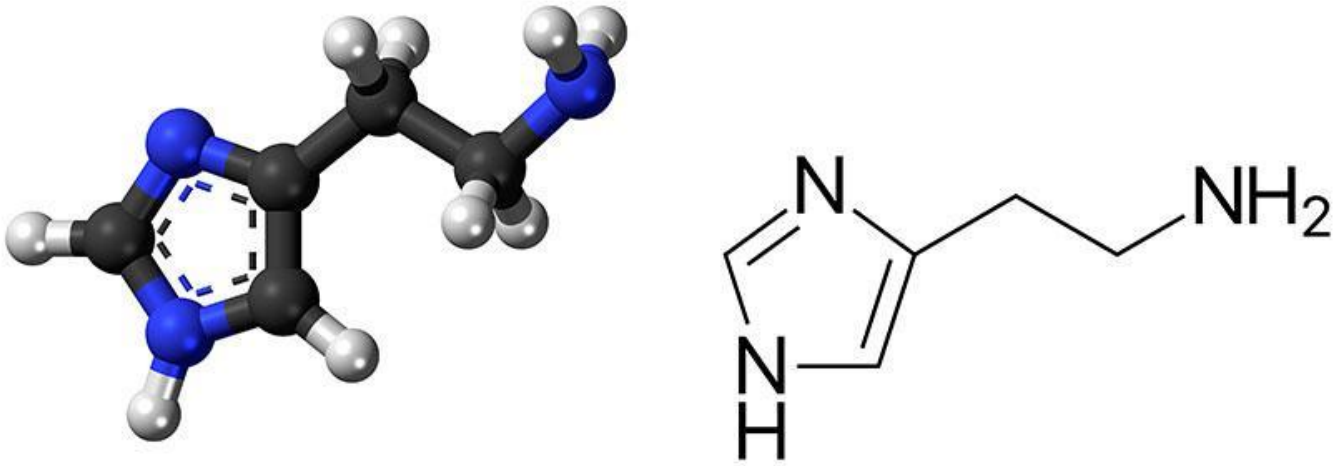
Аллергические заболевания широко распространены и по данным ВОЗ охватывают около 40% населения земного шара. Причиной развития аллергических реакций являются аллергены (антигены), вызывающие состояние повышенной чувствительности организма. Они могут быть экзо- и эндогенного происхождения. К ним относятся лекарственные средства, некоторые компоненты пищи, пыльца растений, продукты бытовой химии, инфекционные агенты и др. При определенных условиях все они вызывают образование в организме антител (сенсибилизация организма), и при повторном контакте взаимодействие антиген-антитело провоцирует аллергическую реакцию.

Различают два вида антител: клеточные (фиксированные), обусловливающие аллергические реакции замедленного типа, и свободные антитела, участвующие в аллергических реакциях немедленного типа. Образование комплексов аллергена с антителами активирует протеолитические и липолитические ферменты, освобождает из клеток биологически активные вещества - гистамин, серотонин, брадикинин и др.

4 типа гиперчувствительности:

- I тип (немедленный)- IgE- опосредованная активация тучных клеток (РГНТ)
- II тип (цитотоксичность, обусловленная реакцией антиген – антитела класса IgM и IgG с активацией комплемента и разрушением клетки (гемолитические анемии)
- III тип обусловлен активацией комплемента иммунными комплексами, образованными Ат класса IgG с растворимыми антигенами (васкулиты)
- IV тип клеточно-опосредованная реакция замедленного типа (реакция цитотоксических Т-лимфоцитов со специфическим Аг, активация Th2-лимфоцитов и выделение из них каскада цитокинов), (дерматиты, аутоиммунные реакции, реакция отторжения пересаженных тканей и др.).

Гистамин - биологически активное вещество (БАВ), участвующее в регуляции многих функций организма и являющееся одним из главных факторов в развитии некоторых патологических состояний - в частности, аллергических реакций. Большая часть гистамина находится в связанном состоянии с гепарин-белковым комплексом в тучных клетках (иммунные клетки соединительной ткани - гистоциты, мастоциты, лаброциты). В свободном состоянии гистамин находится преимущественно в слизистой оболочке желудка. В цельной крови основная часть гистамина сосредоточена в базофилах, которые по своим свойствам к захвату этого амина близки к тучным клеткам. В свободном состоянии в крови циркулирует около 0,2-0,4 нг гистамина на 1 мл. В организме гистамин образуется при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой.



ГИСТАМИН

Основные эффекты гистамина

- Спазм гладкой (непроизвольной) мускулатуры в бронхах и кишечнике (это проявляется, соответственно, болями в животе, диареей, нарушением дыхания);
- Выделение из надпочечников “стрессового” гормона адреналина, который повышает артериальное давление и учащает сердцебиение;
- Усиление выработки пищеварительных соков и секреции слизи в бронхах и носовой полости;
- Воздействие на сосуды проявляется сужением крупных и расширением мелких кровеносных путей, повышением проницаемости капиллярной сети. Следствие - отек слизистой дыхательных путей, гиперемия кожи, появление на ней папулезной (узелковой) сыпи, падение давления, головная боль;
- Гистамин в крови в больших количествах может вызвать анафилактический шок, при котором развиваются рвота на фоне резкого падения давления, судороги, потеря сознания. Данное состояние опасно для жизни и требует неотложной помощи.

Рецепторы, их локализация и эффекты стимуляции

Тип	Локализация	Эффекты стимуляции
H_1 рецепторы	Гладкие мышцы, эндотелий, центральная нервная система (постсинаптические)	Вазодилатация, бронхоконстрикция, спазм гладкой мускулатуры бронхов, раздвижение клеток эндотелия (и, как следствие, транссудации жидкости в околососудистое пространство, отек и крапивница), стимуляция секреции гормонов гипофизом.
H_2 рецепторы	Париетальные клетки желудка	Стимуляция секреции желудочного сока; увеличение ЧСС и ССС
H_3 рецепторы	Центральная и периферическая нервная система (пресинаптические)	Подавление высвобождения нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина).
H_4 рецепторы	Определенные клетки воспаления (основная экспрессия на лейкоцитах)	Активация лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток

Гистамин взаимодействуя с гистаминовыми рецепторами в органах и тканях вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, кишечника, увеличивает секрецию желез (слизи из носа, в бронхах, слезотечение), зуд, повышает проницаемость капилляров и их расширяет, отек, чувство жара, тахикардию, чихание, кашель. Гистамина больше в тучных клетках, чем в базофилах.

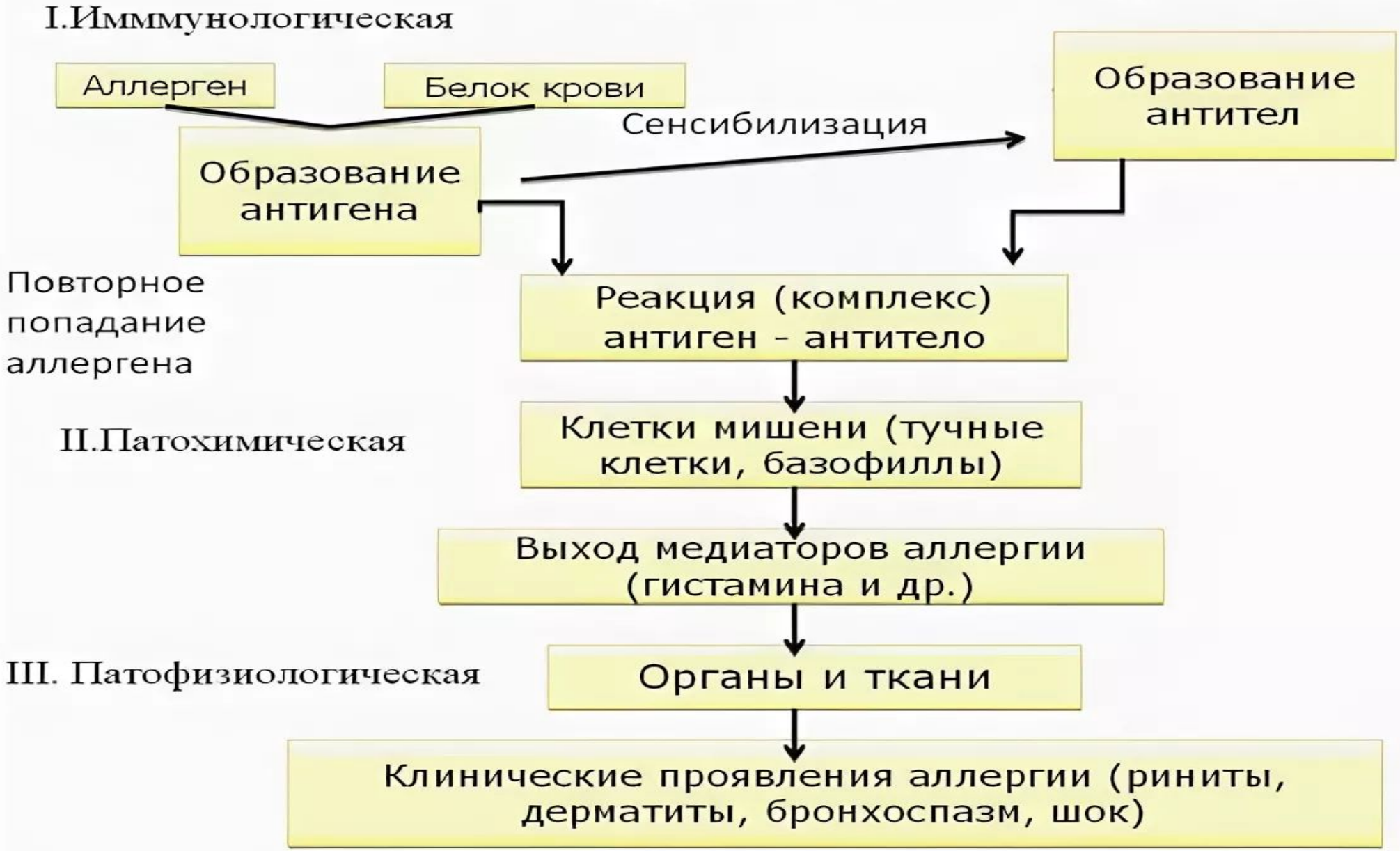
Серотонин взаимодействуя с серотониновыми рецепторами также вызывает сокращение бронхов и матки, кишечника, отек, гиперемию при местном воздействии, повышает агрегацию тромбоцитов и суживает сосуды (кровоостанавливающее действие). Является медиатором воспаления и отчасти медиатором аллергии.

Брадикинин взаимодействуя с рецепторами повышает проницаемость сосудов, вызывает отек, гиперемию, зуд и высыпания на коже, повышает агрегацию тромбоцитов, нарушает микроциркуляцию в капиллярах.

Лейкотриены взаимодействуют с лейкотриеновыми рецепторами, являются мощными медиаторами, вызывают сильнейший бронхоспазм, отек, воспаление. Участвуют в развитии аспириновой астмы и аспириндуцированном аллергическом рините. Лейкотриенов больше в базофилах.

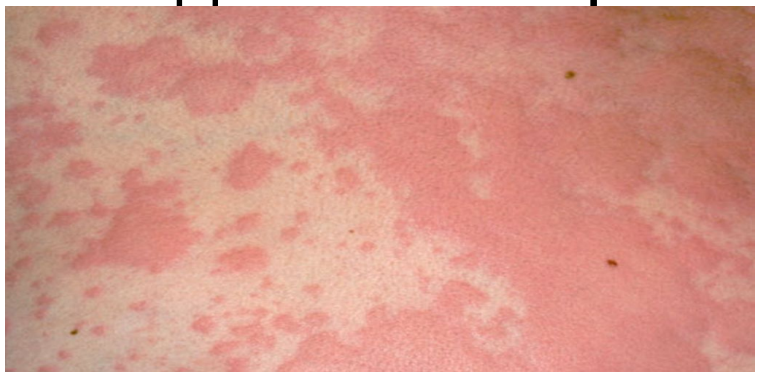
Ацетилхолин является медиатором парасимпатической системы. Возбуждая М-холинорецепторы бронхов и бронхиальных железах вызывает бронхоспазм и секрецию (повышенное отделение бронхиальной слизи) и многие другие эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической системы.

Стадии аллергической реакции



Проявления РГНТ

Генерализованная и острая крапивница—реакция немедленного типа, это гуморальная реакция. Вызывается лекарственными препаратами (пенициллин, аспирин), продуктами питания (рыба, орехи, яйца), антигены окружающей среды(шерсть животных, пыль, грибы), укусы насекомых. Характеризуется гиперемией кожи, отеком, зудом, высыпание волдырей. Гистамин играет решающую роль в последнем звене реакции. Вызывается в течении 15-20минут.



Проявления РГНТ

Поллиноз (сенная лихорадка)—вызывается пыльцой цветущих растений. Клиническая картина: отек слизистой носа, «синдром простыни» (обильная ринорея), слезотечение, головная боль, иногда зуд слизистой оболочки глаз, носа, неба в начале цветения растений. В тяжелых случаях могут развиваться приступы кашля и астматическое дыхание.

Проявления РГНТ

Аллергический ринит - сочетание аллергического насморка с чиханием, зудом, риноореей с конъюктивитом, ларингитом. Вызывается спорами грибов, перхотью животных, пылью, пыльцой растений, рассеянными частичками в воздухе.

Аллергический конъюктивит - отек и гиперемия конъюктивы, иногда с обильным слезотечением, сильным зудом. На косметические средства, под действием облучения ультрафиолетовых лучей.

Проявления РГНТ

Сывороточная болезнь—иммунокомплексная реакция III типа. При попадании антигена в организм образуется иммунный комплекс антиген-антитело, который оседает на стенках сосудов, суставах, симптомы появляются через 6-9дней после встречи организма с антигеном. Характерны лихорадка, кожные проявления, припухлость в области суставов и лимфатических узлов, васкулит. Вызывается лекарственными препаратами (пенициллин, стрептомицин, сыворотки, рентгеноконтрастными средства)

Проявления РГНТ

Отек Квинке—ангионевротический отек, захватывает глубоко лежащие ткани, включая кожу и подкожную рыхлую соединительную клетчатку. Чаще ткани тыльной стороны кистей рук или ступней, век, губ, гениталий, слизистых оболочек. Отек верхних дыхательных путей (вокруг горла) может привести к нарушению дыхания и смерти

Проявления РГНТ

Анафилактический шок—немедленная аллергическая реакция по гуморальному типу. Чаще развивается после инъекционного введения лекарственного препарата или вакцины, иногда при укусе насекомого в считанные минуты. Больной испытывает страх, беспокойство, головокружение, сопровождающееся шумом в ушах, снижением слуха и зрения, головной болью, чувством жара, кожным зудом, холодным потом, ощущением мурашек по коже. Испытывает чувство сдавления, тяжести за грудиной, возможно появление болей в сердце, или боли в брюшной полости. Возможно двигательное возбуждение или судороги конечностей, зрачки расширяются. Резко снижается АД, нарушение дыхания в результате бронхоспазма и отека гортани, без своевременной медицинской помощи человек может погибнуть через 5-10 минут!

Синдром Лайелла

аллергическое заболевание, проявляющееся в массивном некрозе и отслоении эпидермиса. Процесс поражает кожу и слизистые оболочки на больших площадях, характеризуется тяжелым течением и высокой смертностью.

Другое название болезни, токсический эпидермальный некролиз, в краткой форме отражает ее сущность – омертвение и отслоение поверхностного слоя кожи (эпидермиса) и слизистых оболочек под действием токсических веществ.

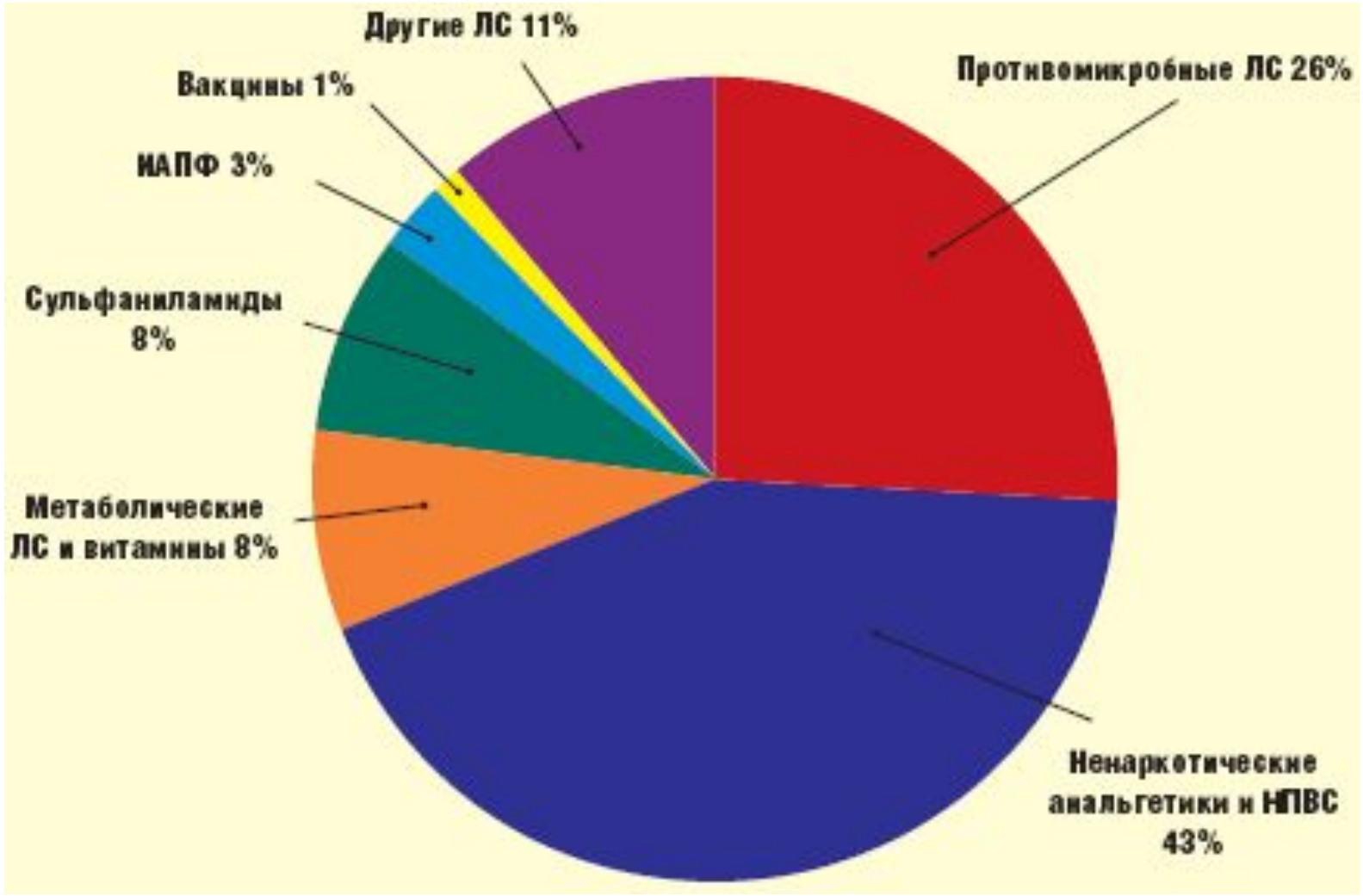
Антиген, поступивший в организм извне (обычно это лекарственный препарат) или имеющий внутреннюю природу (продукт микробного распада), не выводится по причине дефекта обезвреживающих систем. Вместо этого происходит соединение (фиксация) антигена с белками эпидермальных

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА
антибиотики – пенициллины, тетрациклины, эритромицин
Противосудорожные и психотропные средства – фентоин карбамазепин, фенобарбитал
40-50 %
10-15 %
НПВС – бутадион, анальгин, салицилаты
5-10 %
Синдром Лайелла
3-5 %
Противотуберкулезные препараты – изониазид
Другие ЛС – витамины, сыворотки, рентген-контрастные средства

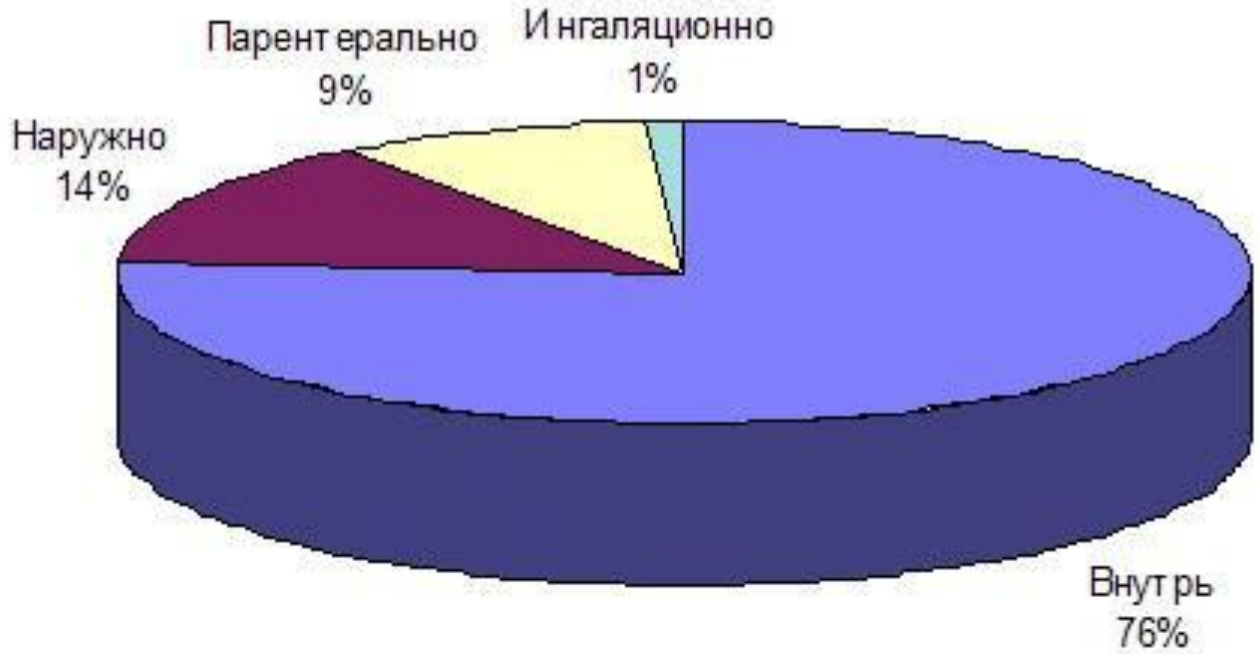
Синдром Лайелла

Синдром Лайелла

Лекарственные средства, вызывающие аллергию



Пути поступления лекарственных средств, вызвавших аллергию



На выбор противоаллергических препаратов влияют:

- Тип аллергии
- Фаза аллергии
- Клинические проявления (симптомы и синдромы)
- Особенности пациента
- Особые состояния (беременность, лактация, нарушение функции элиминирующих органов)
- Данные лекарственного анамнеза (в тч эффективность различных противоаллергических препаратов)

Основная цель противоаллергической терапии-

КОНТРОЛЬ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДОСТИЖЕНИЕ УСТОЙЧИВОЙ РЕМИССИИ С ПОВЫШЕНИЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

Классификация противоаллергических средств РГНТ

- Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1 - рецепторов
- Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)
- Средства, уменьшающие повреждение тканей (СПВС)
- Симптоматические противоаллергические средства

Классификация противоаллергических средств (IV тип)

- Иммунодепрессанты
- Средства, уменьшающие альтерацию (повреждение) тканей НПВП и СПВП

Антигистаминные средства, блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов

Локализация H_1-рецепторов в органах и тканях	Эффекты гистамина
Сердце	Положительный инотропный эффект, замедление АВ-проводимости, тахикардия, увеличение коронарного кровотока
ЦНС	Седативный эффект, тахикардия, увеличение АД, рвота центрального происхождения
Гипофиз	Повышение секреции вазопрессина, адренокортикотропного гормона, пролактина
Крупные артерии	Сокращение
Мелкие артерии	Расслабление
Бронхи	Сужение (сокращение гладких мышц)
Желудок (гладкие мышцы)	Сокращение
Мочевой пузырь	Сокращение
Подвздошная кишка	Сокращение
Клетки поджелудочной железы	Повышение секреции панкреатического полипептида

Механизм действия

Антигистаминные препараты - антагонисты H_1-рецепторов гистамина, причём их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Именно поэтому данные ЛС не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы.

Они наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина. Связывание антигистаминных препаратов с рецепторами носит обратимый характер, а количество блокируемых рецепторов прямо пропорционально концентрации препарата в месте нахождения рецептора.

Классификация блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов

группа	эффекты	МНН	Коммерческое название
Антигистаминные препараты I поколения, действующие на периферические и центральные H1-R	Антигистаминный+ седативный	Диметинден	Фенистил
		Дифенгидрамин	Димедрол
		Клемастин	Тавегил
		Мебгидролин	Диазолин
		Прометазин	Пипольфен
		Хифенадин	Фенкарол
		Мехитазин	Прималан
		Хлоропирамин	Супрастин
Антигистаминные препараты I поколения, действующие на периферические H1-R	Антигистаминный+ Собственно антиаллергический	Азеластин	Аллергодил
Антигистаминные препараты II поколения	Антигистаминный+ Собственно антиаллергический	Акривастин	Семпрекс
		Лоратадин	Кларитин
		Эбастин	Кестин
Фармакологически активные метаболиты антигистаминных препаратов	Антигистаминный+ Собственно антиаллергический	Цетиризин	Зиртек
		Левоцетиризин	Ксизал
		Фексофенадин	Телфаст
		Дезлоратадин	Эриус
H1-гистаминоблокаторы, обладающие мембраностабилизирующим действием	Антигистаминный+ мембраностабилизирующий	Кетотифен	Задитен

ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИГИСТАМИННЫХ ЛС I ПОКОЛЕНИЯ

- антигистаминное действие (блокада рецепторов гистамина);
- антихолинергическое действие (уменьшение экзогенной секреции, повышение вязкости секретов);
- центральная холинолитическая активность (седативное и снотворное действия);
- усиление действия депрессантов ЦНС;
- потенцирование эффекта катехоламинов (колебания АД);
- Ряд Н1-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.
- Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обусловливает его применение при мигрени.
- Альфа1-блокирующий эффект с периферической вазодилятацией, особенно присущий антигистаминным препаратам фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.
- Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин.
- Противорвотный и противоукачивающий эффект также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.

Нежелательные эффекты АГП I поколения

- блокада рецепторов других медиаторов (например, М-холинорецепторов, что проявляется в виде сухости слизистых оболочек полости рта, носа, горла, иногда расстройство мочеиспускания и ухудшение зрения);
- хинидиноподобное действие на сердечную мышцу (проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии).
- аналгезирующий эффект и усиливающее действие по отношению к аналгетикам;
- действие на ЦНС (седативный эффект, нарушение координации, головокружение, вялость, снижение концентрации внимания);
- повышение аппетита;
- расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, понос, потеря аппетита, неприятные ощущения в эпигастрии, задержка мочи — атропиноподобное действие);
- тахифилаксия (снижение терапевтического действия при длительном применении).

Противопоказания к применению

- работа, требующая психической и двигательной активности
- бронхиальная астма
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с пилородуоденальным стенозом
- гиперплазия предстательной железы, задержка мочеиспускания
- сердечно-сосудистые заболевания

Принципы выбора Н1-гистаминовых рецепторов

- Острые состояния – инъекционные формы (дифенгидрамин, хлоропирамин)
- I поколение применяют не более 7-10 дней! (тахифилаксия!!!)

Для занятия?

Нежелательная лекарственная реакция	Возможный механизм развития
От седативного действия до глубокого сна	Угнетение ЦНС
Гипертермия, судорги	Возбуждение ЦНС
Нарушение зрения и мочепускания, сухость слизистых оболочек, сгущение мокроты, инфравезикальная обструкция	Местная анестезия, холиноблокирующее действие
Тошнота, рвота	Антиадренергическое действие
Диарея, запоры	Серотонинолитическое действие
Аллергические реакции	Гиперчувствительность немедленного типа, гиперчувствительность замедленного типа

Взаимодействие лекарственных средств

Блокаторы H_1-рецепторов гистамина I поколения потенцируют эффекты *наркотических анальгетиков, этанола, снотворных средств, транквилизаторов*. Могут усиливать действие *стимуляторов ЦНС* у детей. При длительном применении эти ЛС снижают эффективность *стероидов, антикоагулянтов, фенилбутазона (бутадиона*) и других ЛС, подвергающихся метаболизму в печени.* Сочетанное применение их с *антихолинергическими средствами* может привести к чрезмерному усилению их эффектов. *Ингибиторы МАО* усиливают эффект антигистаминных ЛС. Некоторые препараты первого поколения потенцируют влияние *адреналина и норадреналина* на сердечно-сосудистую систему.

Антигистаминные препараты II поколения

по способности блокировать периферические H_1-рецепторы сопоставимы с препаратами I поколения, но не проникают через гематоэнцефалический барьер, не вызывают седативного эффекта. В терапевтических дозах обладают хорошим профилем безопасности. Противоаллергический эффект их не ограничивается только влиянием на H_1-рецепторы, включает так называемое внерецепторное действие. Они тормозят высвобождение медиаторов ранней и поздней фаз атопической реакции (лейкотриенов, простагландинов) в носу, коже, бронхах, стабилизируют мембраны мастоцитов и базофилов, тормозят миграцию эозинофилов и агрегацию тромбоцитов. Продолжительное действие дает возможность реже применять блокаторы гистаминовых рецепторов (БГР) II поколения (до одного раза в сутки).

Преимущества перед классическими H_1-антагонистами:

- отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
- высокая специфичность и высокое сродство к H_1-рецепторам гистамина при отсутствии влияния на серотониновые и м-холинорецепторы;
- быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия (до 24 часов), что обычно достигается путём высокой степени связи с белками, кумуляции ЛС или его метаболита в организме и замедленного выведения;
- не проникают через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
- минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах; у некоторых пациентов может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении;

Кардиотоксическое действие

Проблема кардиотоксического действия блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов II поколения возникла в связи с появлением сведений о том, что у лиц, принимавших терфенадин, были зарегистрированы эпизоды желудочковой тахикардии, причем отдельные случаи привели к остановке сердца и гибели пациентов. Были описаны сходные ситуации и у пациентов, принимавших астемизол.

В исследованиях установлено, что терфенадин и астемизол блокируют в кардиомиоцитах выходящий калиевый ток, удлиняют интервал QT и обладают выраженным аритмогенным действием в дозах, всего лишь в 4 раза превышающих те, которые оказывают противогистаминное действие.

Цетиризин не оказывает отрицательного влияния на сердце.

Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)

Стабилизаторы мембран тучных клеток блокируют вход ионов кальция в тучные клетки, что влечет стабилизацию мембран данных клеток и их гранул. В результате ослабляется дегрануляция клеток и снижается высвобождение спазмогенных веществ, в том числе гистамина.

К данной группе лекарственных средств относятся **кромоглициевая кислота (Кромолин-натрий), Недокромил-натрий, Кетотифен, Оксатомид**.

Эффективны только для профилактики аллергических заболеваний, используют ингаляционно для профилактики (не для купирования) приступов бронхиальной астмы. Выпускаются в капсулах, содержащих порошок для ингаляций, и в виде раствора для ингаляций.

Показания к применению:

· Для профилактики приступов бронхиальной астмы (уменьшает частоту приступов);

· может быть использован при аллергическом рините (уменьшает гиперемию, отек и выделение слизи);

· при желудочно - кишечной аллергии (нормализует стул).

Побочные эффекты: в основном связаны с местным действием, так как Кромолин п лохо

всасывается из мест введения.

При ингаляции в бронхи может спровоцировать бронхоспазм. Этот эффект предупреждается

Средства, уменьшающие повреждение тканей (СПВС)

Глюкокортикостероиды (ГКС)

ГКС - являются стероидными гормонами, которые вырабатываются в коре надпочечников. Данный термин относится также к синтетическим препаратам (преднизолон, дексаметазон и др.), которые представляют собой производные гидрокортизона, наиболее активного природного глюкокортикоида.

В коре надпочечников синтезируются два ГКС: кортизон и гидрокортизон (кортизол).

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Контроль за продукцией ГКС осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

Ключевым органом в регуляции синтеза ГКС является гипоталамус, который реагирует на два стимула: уровень гидрокортизона в плазме крови и стресс. При низком уровне ГКС крови или стрессовом воздействии гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс адренокортикотропный гормон (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке ГКС в крови гипоталамус прекращает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи.

Виды ГКС

по происхождению:

- **природные:**
  - гидрокортизон,
  - кортизон
- **синтетические**
  - преднизолон,
  - метилпреднизолон,
  - преднизон,
  - триамцинолон,
  - дексаметазон,
  - бетамезон,
  - беклометазон
  - флуоцинолон,
  - флуметазон

Виды ГКС

по длительности действия:

- ГКС **короткого** действия (Т1/2 биологический 8-12ч),
  - гидрокортизон,
  - кортизон
- ГКС **средней** продолжительности (Т 1/2 биологический - 18-36 ч.)
  - преднизолон,
  - метилпреднизолон,
  - преднизон
- ГКС **длительного** действия (Т ½ биологический 36-54ч)
  - триамцинолон,
  - дексаметазон,
  - бетаметазон,
  - беклометазон,
  - флуоциналон,
  - флуметазон

Виды ГКС терапии

- **Заместительная терапия** -применение ГКС при надпочечниковой недостаточности любой этиологии, когда используют физиологические дозы ГКС. Для заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности ГКС 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 ГКС принимают один раз в день утром.

- **Супрессивная терапия** - применение ГКС 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 ГКС равными дозами 3 раза в день.

Виды ГКС терапии

- **Фармакодинамическая терапия** - наиболее частый вариант использования ГКС, подразделяется на системную и местную. При системной терапии ГКС назначают в расчете на их противовоспали тельное, противоаллергическое, иммуносупрессивное и противошоковое действие. При системной фармакодинамической терапии можно использовать различные пути введения и режимы дозирования ГКС в зависимости от тяжести состояния больного Наиболее предпочтительны препараты средней продолжительности действия - преднизон, преднизолон, метилпреднизолон . Препараты длительного действия следует назначать коротким курсом. Дексаметазон имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит, отек мозга, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких), лейкоз (замена преднизолона дексаметазоном при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения ЦНС).

Разновидности фармакодинамической терапии ГКС

- интенсивная терапия: применяют при острых, угрожающих жизни состояниях, ГКС вводят в/в, начиная с больших доз (до 5 мкг/кг/сутки); после выхода больного из острого состояния (1-2 дня) ГКС отменяют сразу, одномоментно.

- лимитирующая терапия - назначают при подострых и хронических процессах в т.ч. воспалительных (СКВ, бронхиальная астма, полимиалгия, гемолитическая анемия и пр.) Длительность терапии составляет, как правило, несколько месяцев, ГКС применяются в дозах превышающих физиологические (2-5 мкг/сут) с учетом циркадного ритма.

Разновидности фармакодинамической терапии ГКС

- Для уменьшения угнетающего влияния ГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложены разные **схемы прерывистого назначения ГКС**:

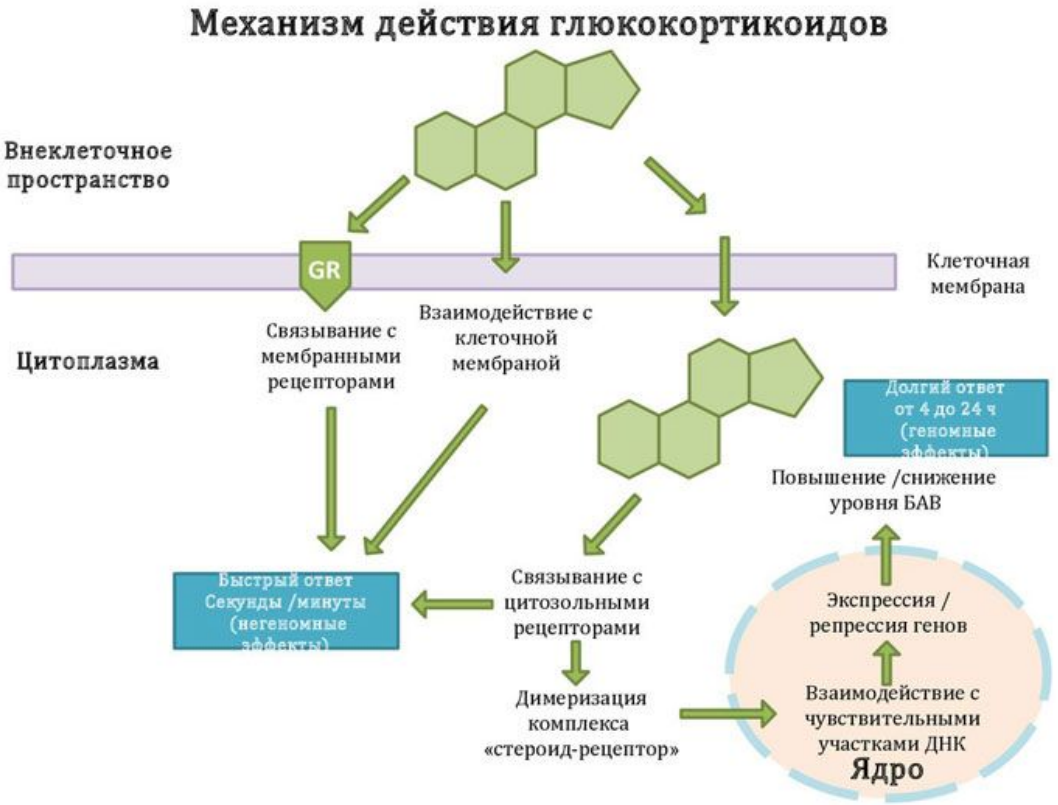
- альтернирующая схема – используют ГКС короткой/средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) однократно, утром (около 8 ч) каждые 48 часов.

- интермиттирующая схема - ГКС назначаются короткими курсами (3-4 дня) с 4 –дневными перерывами между курсами.

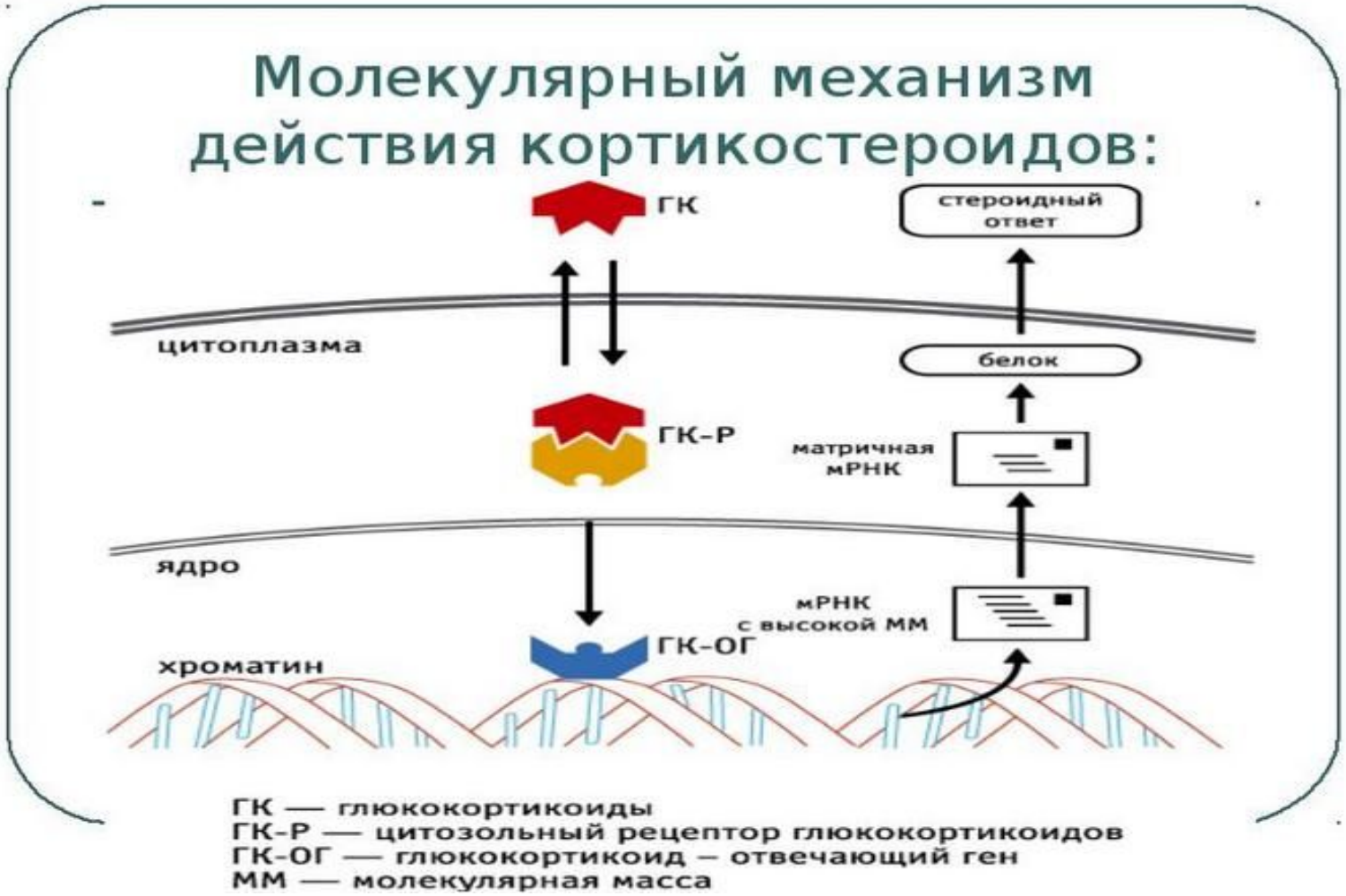
- пульс-терапия - заключается в кратковременном назначении сверхвысоких доз ГКС. Минимальное минералокортикоидное действие метилпреднизолона более слабое, чем у преднизолона, влияние на ЖКТ и ЦНС делают его препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Обычно метилпреднизолон вводят в дозе 1—2 г/сут внутривенно капельно) раз в день в течение 3-5 дней.

Фармакодинамика

После прохождения через мембрану клетки ГКС 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 ГКС необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности ГКС приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади. Следует, однако, учитывать, что до конца механизм действия ГКС не раскрыт.



Для занятия! Если кому то удобно, можно использовать данную схему



Основные эффекты

- **Белковый обмен:** угнетают синтез белка, усиливают процессы 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 :** вызывают перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.

Основные эффекты

- **Водно-электролитный обмен:** замедляют выделение из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиливают выведения калия. Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным ГКС, в меньшей – синтетическим. У фторированных препаратов минералокортикоидная активность отсутствует.

- **Углеводный обмен:** стимулируют глюконеогенез в печени, уменьшают проницаемость мембран для глюкозы, вследствие чего возможно развитие гипергликемии, глюкозурии вплоть до развития стероидного диабета. Таким образом, ГКС являются контринсулярными гормонами.

Основные эффекты

- **Обмен кальция:** 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:** повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II. ГКС 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.

Основные эффекты

- **Обмен кальция:** 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:** повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II. ГКС 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.

Основные эффекты

- **Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие:** угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. ГКС тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов, снижают их цитотоксическую активность. В-лимфоциты более устойчивы к действию ГКС, 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 ГКС снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая тем самым уровень иммуноглобулинов. ГКС препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Основные эффекты

- **Кровь:** 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 ГКС 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/мм^3. Максимальные изменения - через 4-6 часов, восстановление исходного состояния - через 24 часа.

Основные эффекты

- **Эндокринная система**: отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении ГКС и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием. Кроме того, ГКС 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. ГКС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 ч. Пища несколько замедляет скорость всасывания, но не уменьшает его степень.

ГКС для инъекций выпускаются в виде различных эфиров. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, оказывают быстрое и относительно кратковременное действие. В неотложных ситуациях являются препаратами выбора, их вводят внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1 — 2 ч. Ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, нерастворимые в воде, действие которых развивается медленно (несколько часов) и продолжается долго (несколько недель). Они предназначены для внутри- и околосус тавного введения. При внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1 — 2 сут, максимумом через 4—8 дней и продолжительностью до 4 нед. Внутривенно их вводить нельзя.

Фармакокинетика

- **Распределение.** В плазме крови ГКС связываются с белками (транскортин, альбумины), причем природные на 90%, а синтетические на 40—60%. Этим обусловлены более высокая концентрация в тканях синтетических ГКС и их более высокая активность.

- **Биотрансформация.** ГКС метаболизируются в печени с обра зованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон сначала подвергаются пресистемному метаболизму с превращением в активные формы — гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные ГКС (триамцинолон, дек-саметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем все остальные.
- **Экскреция.** Экскреция неактивных метаболитов ГКС осу ществляется почками. Природные ГКС имеют наиболее ко роткий T1/2, фторированные препараты — наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, поэтому коррекции дозы не требуется.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

- При системной ГКС терапии могут развиваться самые разнообразные НЛР. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения ГКС. Современные методы применения ГКС (например, аль тернирующая терапия), ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития НЛР, но и повысить эффективность терапии. Однако при любом лечении необходим контроль за развитием НЛР (наблюдение за массой тела, АД, электролитным составом крови, состоянием желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы, органов зрения.) 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 .

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

!!! Особую настороженность 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.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

- **Инфекционные осложнения терапии ГКС** (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) чаще развиваются у пациентов с исходными нарушениями иммунитета. При их возникновении, помимо проведения специфической терапии, необходимо попытаться снизить дозы ГКС или перевести больного на альтернирующую терапию.

- **Бактериальные инфекции** (как правило, в форме пневмонии или септицемии) возникают наиболее часто. Основными возбудителями являются стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

- **Туберкулез.** Больные с положительными туберкулиновыми пробами подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии ГКС они должны с профилактической целью принимать изониазид.

- **Вирусные инфекции**. Применение ГКС повышает риск диссеминации вирусных инфекций. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 ч должен получить специфический иммуноглобулин. Если курс терапии ГКС превышает 2 нед, то применять живые вирусные вакцины не рекомендуется.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

- **Вторичная надпочечниковая недостаточность**. К наиболее тяжелым осложнениям терапии глюкокортикостероидами, потенциально опасным для жизни, относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикостероидов.
- **Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности:**

- за исключением неотложных состояний и специальных показаний, назначать ГКС в соответствии с циркадианным ритмом;

- максимально широко использовать альтернирующую терапию;

- при курсе лечения более 10 дней ГКС отменять с постепенным снижением их дозы.

Режим отмены ГКС

Режим отмены зависит от **длительности приема**.

- 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 медленнее - на 2,5 мг каждые 1-3 нед;

- после отмены ГКС, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного в стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию ГКС.

Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

- **Доза.** При приеме ГКС в физиологических дозах (для взрослого 2,5-5 мг/сут преднизолона или 10-30 мг/сут гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. При более высоких дозах уже через 1—2 недели отмечается нарушение функции коры надпочечников, а в дальнейшем может развиться ее атрофия. Причем, полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит только через 6-12 месяцев.
- **Длительность курса лечения**. При курсе до 10 дней (в дозе не более 40 мг/сут преднизолона) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме в течение нескольких недель возможна атрофия коры надпочечников.

Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

- **Время приема**. Необходимо учитывать циркадианный ритм выработки ГКС (опаснее принимать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром).

- **Вид препарата**. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы возникает в наибольшей степени при приеме фторированных ГКС.

Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

- **Клиника синдрома «отмены» ГКС.** Тяжесть синдрома отмены зависит от сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях появляются общая слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях может развиться классический аддисонический криз с рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения ГКС больные быстро умирают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Взаимодействия ГКС с другими ЛС

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

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

Взаимодействия ГКС с другими ЛС

- ослабление эффекта ГКС 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 ГКС сами могут изменять активность ряда лекарств:

- ✔ снижение активности глюкокортикоидов наблюдается при гипертиреозе.
- ✔ ГКС ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных лекарственных средств и - усиливают действие теофиллина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных средств.

Нежелательные реакции при использовании ГКС на органы и системы:

- **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.

Нежелательные реакции при использовании ГКС на органы и системы:

- **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 гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет, манифестация латентного диабета.

Нежелательные реакции при использовании ГКС на органы и системы:

- **Регенерация:** нарушение заживления ран.
- **Сердечно-сосудистая система:** гипертензия
- **ЦНС:** неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухоли мозга.
- **Глаза:** глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм

Нежелательные реакции при использовании ГКС на органы и системы:

- **Водно-электролитный обмен**: задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки, гиперосмолярная кома
- **Иммунная система**: "смазывание" клинической картины инфекций, активизация туберкулеза и иных инфекций
- **Метаболические нарушения**: гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс

Принципы длительной терапии ГКС

- применяют при лечении заболеваний с хроническим течением. ГКС назначают внутрь, дозы превосходят физиологические (2,5-10 мг/сут), терапию назначают в течение нескольких лет, а отмену проводят очень медленно.

- применяют ГКС короткой/средней продолжительности действия.

- учет физиологического циркадного ритма: в большинстве случаев препараты следует назначать в виде одной утрен ней дозы, возможно назначение большей дозы утром, а оставшейся части - около полудня. Такая схема приема снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку утром эта система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных ГКС.

Принципы длительной терапии ГКС

Противопоказания для назначения ГКС относительные, их нужно принимать во внимание при планировании длительной терапии:

- сахарный диабет (особенно опасны фторированные ГКС);
- психические заболевания, эпилепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая артериальная гипертензия.

В неотложных ситуациях ГКС вводят без учета проти вопоказаний.

Симптоматические противоаллергические средства

Адреналин
Сальбутамол
Фенотерол
Эуфиллин
Теофиллин

Анафилактический шок

Это острая системная аллергическая реакция I типа сенсибилизированного организма на повторное воздействие аллергена, клинически проявляющаяся нарушением гемодинамики с развитием недостаточности кровообращения и тканевой гипоксии во всех жизненно важных органах и угрожающая жизни пациента.

Цели терапии – спасение жизни и профилактика осложнений

- Прекращение поступления аллергена
- Нормализация гемодинамики
- Введение ГКС
- Устранение симптомов, угрожающих жизни

Патогенез анафилактического шока

Эпинефрин (Адреналин)

1. всем пациентам с анафилаксией/АШ введение эпинефрина из расчета 0,01 мг/кг, максимальная разовая доза для взрослого пациента составляет 0,5 мг, для ребенка – 0,3 мг для купирования анафилаксии/АШ

2. пациенту с анафилаксией/АШ при отсутствии ответа на первую дозу не менее, чем через 5 минут, ввести повторную дозу эпинефрина для достижения клинического эффекта

3. пациенту с анафилаксией/АШ при отсутствии эффекта от в/м введения эпинефрина ввести его в/в в разведении до 1:10000 (1 мл раствора эпинефрина на 9 мл раствора натрия хлорида 0,9%) для купирования анафилаксии/АШ

4. пациенту с анафилаксией/АШ при неэффективности трех болюсов эпинефрина, введенных в/в или в/м, начать инфузию эпинефрина в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин) для купирования анафилаксии/АШ

ГКС

пациенту с анафилаксией/АШ после введения эпинефрина введение системных ГКС для снижения риска продленной фазы респираторных проявлений.

Начальные дозы: взрослым: дексаметазон 8-32 мг в/в капельно, или преднизолон 90-120 мг в/в струйно, или метилпреднизолон 50-120 мг в/в струйно, гидрокортизон в/м по 100–150 мг каждые 4 ч в течение 48 ч; затем — каждые 8–12 ч, бетаметазон 14 мг глубоко в/м. Детям метилпреднизолон 1 мг/кг, максимум 50 мг, или преднизолон 2-5 мг/кг, или гидрокортизон 1–2 мг/кг каждые 4 ч, оптимальная суточная доза — 6–9 мг/кг.

Антигистаминные препараты

пациенту с анафилаксией/АШ после стабилизации АД, если есть проявления со стороны кожи и слизистых, введение блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии. Рекомендуемые дозировки: клемастин 0,1% - 2 мл (2 мг) взрослым для в/в или в/м введения, детям – в/м по 25 мкг/кг в сутки, разделяя на 2 инъекции; хлоропирамин 2% - 1 мл (20 мг) для в/в или в/м введения взрослым 1-2 мл, детям – начинают с дозы 5 мг (0,25 мл), дифенгидрамин для взрослого – 25-50 мг, для ребенка весом менее 35- 40 кг – 1 мг/кг, максимально 50 мг

β2-адреномиметик

пациентам с анафилаксией/АШ при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина, применение селективного β2-адреномиметика .

Комментарий: через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл

Рекомендуется всем пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативным вмешательством, рентгеноконтрастным исследованием проводить премедикацию: за 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%-2 мл или хлоропирамина гидрохлорид 0,2%-1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы