

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И.
Дядыка, доц. к.м.н. Маловичко И.С.

Донецк 2021



Сегодня глюкокортикоиды, несмотря на высокий риск развития побочных эффектов (в том числе и серьезных), остаются краеугольным камнем в патогенетической терапии многих аутоиммунных заболеваниях.

Синтезирование Гк для внутривенного, внутримышечного и внутрисуставного применения расширило тактику их применения.

Широкое применение Гк мотивируется их мощным противовоспалительным, иммуносупрессивным и противоаллергическим действием.

На Европейском симпозиуме, посвященном глюкокортикоидной терапии, был принят консенсус по терминологии и номенклатуре доз и режимов применения Гк.

Согласно этому консенсусу низкие дозы Гк обозначаются при суточных дозах в преднизолоновом эквиваленте - 7,5 мг;

- средние дозы — > 7,5 - 30 мг;
- высокие дозы — > 30 - 100 мг;
- очень высокие дозы — > 100 мг;
- пульс-терапия — внутривенно - 250 мг.

Отсутствуют убедительные доказательства, что какой-либо из используемых сегодня Гк-препаратов оказывает более специфическое действие на патологические процессы, развивающиеся при ревматических и других заболеваниях где используются ГК.

Выраженность иммуносупрессивного эффекта различных Гк не всегда коррелирует с противовоспалительным.

Наиболее мощный иммуносупрессивный эффект *in vitro* демонстрируют метилпреднизолон и бетаметазон; промежуточный — дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон и наименьший — преднизон.

Некоторые особенности механизма действия, фармакокинетики и частоты побочных эффектов позволяют рекомендовать определенный дифференцированный подход к выбору препарата и характеру его введения.

Так, следует избегать назначения гидрокортизона при тяжелых поражениях почек и сердца из-за его высокой способности задерживать натрий и воду.

Введение в молекулу синтетических Гк фтора (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) обусловило не только повышение противовоспалительной активности, но и ухудшение их переносимости за счет ряда побочных эффектов.

Так, наиболее частыми побочными эффектами триамцинолона являются: амиотрофия, кушингоид и психические нарушения, но ему присущ наименьший аппетитстимулирующий эффект.

Дексаметазон и бетаметазон в большей степени, чем другие Гк, способствуют увеличению массы тела, повышению АД, развитию остеопороза, пептических язв и кожных осложнений (экхимозы, стрии, угри, гирсутизм).

В целом среди используемых Гк наилучшая переносимость у метилпреднизолона, что показано в табл. 1.

Таблица 1. Суммарное число побочных эффектов различных глюкокортикоидов

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

Как видно из табл. 1, сумма побочных эффектов при применении метилпреднизолона составила 8, оказавшись значительно ниже таковых у других Гк. При применении метилпреднизолона частота и тяжесть таких побочных эффектов, как угнетение функции гипофиза, гипокалиемия, задержка Na^+ , развитие или усугубление АГ, диабетогенный эффект, стимуляция аппетита, прибавка в массе тела, неблагоприятное воздействие на психику, развитие кушингоида, остеопороза и мышечной атрофии, в целом оказались ниже, чем у других Гк, что показано в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная оценка активности и побочных эффектов Гк

	Гидро-кортизон	Предни-золон	Метилпред-низолон	Триам-цинолон	Декса-метазон	Бетаме-тазон
Противовос-палительная активность	1	4	5	5	25	25
Эквивалент-ная доза	20	5	4	4	0,75	0,6
Угнетение ги-пофиза	3,4	4	5	5	40–50	40–50
Задержка Na ⁺	1	0,8	0,2	0,2	0	0
Потеря K ⁺	++	++	++	+	+++	+
Артериальная гипертензия	++	+	+	++	+++	++
Диабетоген-ный эффект	++	+++++	+	++	+++	+++
Стимуляция аппетита	++	+	+	+	+++++	
Прибавка в массе тела		++	+	0	+++	+++
Воздействие на ЖКТ		++	+	+	+++++	++
Воздействие на психику	+	+++	+	+++	+++	++
Кушингоид		+++	+	+	+++++	+++
Мышечная атрофия		–	0	+++++	+	
Остеопороз	++	+++	++	+++	+++	+++

В связи с этим метилпреднизолон является препаратом выбора для больных:

- с нестабильной психикой,
- АГ,
- избыточной массой тела,
- инсулиновой резистентностью,
- с риском развития сахарного диабета
- язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.

Применение Гк сопряжено с возможностью многочисленных осложнений, риск развития которых и тяжесть ассоциируется с используемым препаратом, уровнями дозировок и длительностью применения.

Наиболее частые осложнения глюкокортикоидной терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Осложнения глюкокортикоидной терапии

Метаболические	Диспротеинемия Ожирение Усиление глюконеогенеза Гиперосмолярная некетонемическая кома
Эндокринные	Депрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси Замедление роста у детей Нарушение менструального цикла Развитие синдрома Кушинга
Мышечно-скелетные	Остеопороз Асептический (аваскулярный) некроз костей Миопатия
Кожные	Истончение кожи Петехиальная кожная сыпь Стрии Акне Гирсутизм Плохое заживление ран

Таблица 3. Осложнения глюкокортикоидной терапии

(продолжение)

Кардиоваскулярные и почечные	Задержка соли и воды Повышение продуктов азотистого обмена Гипокалиемия Гипокалиемический алкалоз Артериальная гипертензия Развитие или увеличение протеинурии
Желудочно-кишечные	Гастриты и пептические язвы Перфорации тонкого и толстого кишечника Панкреатит
Церебральные	Психические нарушения
Глазные	Задние субкапсулярные катаракты Глаукома
Нарушения иммунных функций	Обострение или развитие бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций

Считаем важным остановиться на некоторых, наиболее часто развивающихся, осложнениях ГКТ, знание которых необходимо для проведения профилактики, а также своевременного распознавания и устранения их как за счет уменьшения дозировок (или полной отмены) Гк, так и проведения необходимых лечебных мероприятий.

Длительное лечение Гк приводит к *дислиппротеинемии*, характеризующейся повышением плазменных уровней триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности, что ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца.

При длительном приеме Гк дислиппротеинемия, очевидно, играет важную роль в увеличении частоты ишемической болезни сердца и инфарктов миокарда, а также их раннего развития у больных СКВ по сравнению с общей популяцией.

В связи с этим у больных СКВ, получающих Гк, необходим постоянный контроль липидов плазмы, проведение профилактических мероприятий, а при развитии дислиппротеинемии – применение статинов.

Стероидный диабет довольно часто развивается при применении больших доз Гк, в связи с чем необходимо проведение постоянного контроля за уровнями глюкозы крови, а также регулярные исследования мочи на наличие глюкозы.

Кетоацидоз и гиперосмолярная кома развиваются редко. Развитие *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой депрессии* довольно часто наблюдается у больных СКВ, получающих ГКТ. Депрессия и ее выраженность ассоциируются с дозировкой Гк, продолжительностью применения, а также режимом их перорального применения и отмены.

Замедление роста представляет серьезное осложнение ГКТ у детей и подростков, длительно принимающих Гк.

При режиме альтернативного дня приема Гк замедление роста выражено в меньшей мере. Истинные механизмы этого осложнения ГКТ остаются малоизученными.

Некоторые клиницисты считают, что замедление роста можно предотвратить назначением гормона роста.

При длительном применении Гк могут развиваться признаки, характерные для *синдрома Кушинга*, т.е. увеличение массы тела, перераспределение жировой ткани, лунообразное лицо, гирсутизм, абдоминальные стрии и нарушения менструального цикла.

Остеопороз представляет одно из главных и серьезных осложнений ГКТ. Патофизиологические механизмы, участвующие в его развитии, являются сложными и многогранными.

К ним относят нарушение абсорбции кальция в тонком кишечнике, снижение почечной канальцевой реабсорбции кальция, обуславливающее увеличение его потерь с мочой, а также депрессия функции остеобластов, приводящая к нарушению формирования кости.

Развитие остеопороза, его тяжесть тесно коррелируют с дозировками Гк и длительностью их применения. Характер режима перорального применения Гк существенно не влияет на это осложнение.

Асептический (аваскулярный) некроз костей наблюдается у 5-10% больных СКВ.

Развитие асептического (аваскулярного) некроза костей связывают с нарушением кровоснабжения эпифиза. Полагают, что при СКВ феномен Рейно, васкулиты, жировая эмболия, АФС и ГКТ могут вызывать ишемию, приводящую к некрозу кости.

При длительном приеме Гк у больных СКВ возможно развитие *миопатии*, которую необходимо дифференцировать с истинной волчаночной миопатией. Развитие миопатии связывают с лечением определенными Гк, содержащими в молекуле атом фтора.

При миопатиях, вызванных ГКТ, уровни сывороточных энзимов обычно не изменены, хотя имеются сообщения о повышении лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови.

У большинства больных выявляются повышение экскреции креатинина с мочой. Уменьшение дозы Гк или отмена их при "стероидных миопатиях" сопровождается положительной клинической динамикой и снижением значений ЛДГ.

Задержка натрия и воды и повышение артериального давления – хорошо известные осложнения ГКТ у больных СКВ.

Механизмы этих проявлений представляются сложными, а частота и выраженность их повышаются при больших дозировках Гк.

В связи с этим при проведении ГКТ потребление поваренной соли с пищей не должно превышать 2-3 г/сут.

При развитии гипокалиемии у больных СКВ, принимающих Гк, показано применение препаратов калия.

Довольно часто у больных СКВ, находящихся на ГКТ, наблюдаются побочные *эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта*, что проявляется изжогой, тошнотой (реже рвотой), болью в эпигастральной области, которые обусловлены развитием гастрита и/или пептических язв желудка или 12- перстной кишки.

Возможность развития пептических язв и таких осложнений, как перфорация и кровотечение, под влиянием ГКТ остается предметом дискуссий.

При анализе результатов контролируемых исследований делается вывод, что вероятность повышенного риска развития пептических язв (по сравнению с общей популяцией) увеличивается только при длительном (более 300 дней) приеме Гк в суммарной дозе, превышающей 1000 мг преднизона или эквивалентной дозе других Гк.

Во многих исследованиях отмечается, что частота развития пептических язв при проведении ГКТ реально возрастает при ее комбинации с аспирином или другими НПВП.

По мнению F.P. Quismorio, наличие острой пептической язвы не может служить абсолютным противопоказанием для ГКТ у больных СКВ в ситуациях, требующих ее назначения или продолжения.

Частота кровотечений у больных со стероидными пептическими язвами не превышает таковую у больных с пептическими язвами, не связанными с приемом Гк.

Лечение Гк больных СКВ может осложняться различными психическими нарушениями, которые сложно дифференцировать с таковыми, обусловленными волчаночным поражением центральной нервной системы.

Среди стероидных психических нарушений наиболее частыми являются эйфория, депрессия и психозы, частота которых в различных сообщениях существенно варьирует.

Показано наличие тесной корреляции частоты психических нарушений и их тяжести с дозой Гк и продолжительностью их приема. Стероидные психические нарушения и, в частности, психозы проходят при уменьшении дозы Гк. Иногда требуется полная их отмена.

Роль ГКТ в повышении частоты *инфекционных осложнений* общепризнана.

При этом, увеличивается риск развития инфекций любого типа.

При присоединении различных инфекций часто развивается септицемия, нередко приводящая к летальным исходам.

Осложнения "пульс"-терапии метилпреднизолоном

Проведение "пульс"-терапии Мп сопряжено с высоким риском различных осложнений, в том числе и серьезных.

Сообщается о таких осложнениях, как судорожные припадки, гемиплегия, психозы, галлюцинации, артериальная гипертензия (АГ), фатальные аритмии сердца, интеркуррентные инфекции и другие.

"Пульс"-терапия также может вызывать преходящее нарушение функции почек.