

Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии

Е.О. Борисова

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают сложное и многогранное действие на функции организма. Они вмешиваются в углеводный, белковый, жировой, водно-электролитный обмен, играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, скелетных мышц, нервной системы и других органов и тканей. Поэтому неудивительно, что системная терапия ГКС в фармакологических дозах вызывает разнообразные нежелательные **побочные эффекты** (ПЭ) со стороны многих органов и систем, которые в среднем развиваются у 50% больных [1].

Многие побочные эффекты, так же, как и терапевтические, являются дозозависимыми и развиваются в диапазоне низких и средних доз. ПЭ ГКС-терапии можно разделить на 2 группы: развивающиеся в процессе лечения (проявления экзогенного гиперкортицизма) и являющиеся результатом быстрой отмены препаратов после продолжительной терапии (синдром отмены).

К первой группе относятся такие проявления экзогенного гиперкортицизма, как задержка жидкости и электролитные нарушения, артериальная гипертензия, гипергликемия и глюкозурия, повышенная восприимчивость к инфекциям (включая туберкулез), пептические язвы, остеопороз, миопатия, психические нарушения, задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, задержка роста у детей, кушингоидный хабитус (ожирение с характерным перераспределением жировой

ткани, стрии, экхимозы, акне и гирсутизм).

Симптомы экзогенного гиперкортицизма по своему спектру мало отличаются от эндогенного синдрома Кушинга – болезни Кушинга (аденома гипофиза, продуцирующая аденокортикотропный гормон – АКТГ). Однако при эндогенном синдроме Кушинга практически не встречаются доброкачественное повышение внутричерепного давления, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, панкреатит и асептический некроз костей, которые характерны для длительного приема больших доз ГКС. В то же время при болезни Кушинга чаще наблюдаются артериальная гипертензия, образование угрей, нарушение менструального цикла, гирсутизм и

Побочные эффекты системной терапии ГКС развиваются у половины больных.

вирилизация у женщин, импотенция у мужчин, стрии и пурпура. Увеличение массы тела, психические нарушения, отеки и ухудшение заживления ран в одинаковой степени характерны для обеих форм синдрома. Эти различия связывают с тем, что при болезни Кушинга происходит увеличение синтеза АКТГ, а при ятрогенном гиперкортицизме наблюдается подавление синтеза этого гормона (секреция андрогенов и минералокортикоидов при этом не увеличивается) [2].

В начале лечения ГКС часто развиваются такие ПЭ, как нарушения сна, эмоциональная лабильность, повышение аппетита и массы тела. При длительном приеме больших доз у многих больных развиваются кожно-трофические изменения: сухость и истончение кожи, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка на ладонях. Частой реак-

Характерные для начальных этапов лечения; по существу, неизбежные:

- бессонница;
- эмоциональная лабильность;
- повышенный аппетит и/или прибавка в весе.

Типичные у больных при наличии факторов риска или токсических эффектов других лекарств:

- артериальная гипертензия;
- гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета);
- язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- угри.

Ожидаемые при применении высоких доз в течение длительного времени:

- “кушингоидный” внешний вид;
- подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- склонность к инфекционным заболеваниям;
- остеонекроз;
- миопатия;
- плохое заживление ран.

Поздние и развивающиеся постепенно (вероятно, обусловлены кумуляцией дозы):

- остеопороз;
- катаракта;
- атеросклероз;
- задержка роста у детей;
- жировой гепатоз.

Редкие и непредсказуемые:

- психоз;
- доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri);
- глаукома;
- эпидуральный липоматоз;
- панкреатит.

Время и условия развития ПЭ при лечении ГКС [4].

Елена Олеговна Борисова – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии РГМУ.

цией на лечение ГКС является лейкоцитоз. Может наблюдаться гипокалиемия [3]. Указанные изменения не несут в себе угрозы для здоровья, но их, как правило, трудно избежать.

Вероятность ПЭ гормональной терапии связана со многими факторами. Их чаще вызывают ГКС длительного действия (триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон), чем препараты с меньшим периодом полувыведения (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон). Большая часть ПЭ дозозависима, поэтому назначение даже короткодействующих препаратов в больших дозах значительно повышает частоту их развития. Продолжительность терапии наряду с дозой имеет определяющее значение в развитии ПЭ. Длительная терапия ГКС даже в небольших дозах способна привести к развитию ПЭ. Риск ПЭ, связанный с длительным назначением или применением больших доз ГКС, можно уменьшить путем рационального использования доз, щадящих режимов назначения и тщательного мониторинга ожидаемых ПЭ. Многие ПЭ зависят не только от дозы и продолжительности лечения, но и от индивидуальных особенностей больного, его генетической и конституциональной предрасположенности. Эти ПЭ чаще развиваются у больных, уже имеющих соответствующие заболевания или склонных к их развитию. Некоторые ПЭ встречаются достаточно редко, но их развитие бывает трудно предсказать (рисунок).

Метаболические нарушения

Гипергликемия связана со снижением чувствительности тканей к инсулину и контринсулярным действием ГКС. Хотя лечение ГКС может осложнить контроль гликемии у больных с имеющимся сахарным диабетом и спровоцировать гипергликемию у предрасположенных к этому больных, появление глюкозурии не препятствует продолжению приема ГКС, равно как и наличие сахарного диабета не является противопоказанием для начала ГКС-терапии [5]. При появлении

глюкозурии обычно ограничиваются соблюдением диеты, и лишь при необходимости назначаются пероральные противодиабетические препараты или инсулин. Наиболее часто стероидный диабет развивается при использовании дексаметазона и бетаметазона.

Влияние ГКС на жировой обмен проявляется резким перераспределением жира с конечностей на туловище и лицо. Считается, что адипоциты конечностей и туловища различаются по своей чувствительности к инсулину и липолитическим стимулам других эндогенных веществ. Адипоциты туловища преимущественно реагируют на повышение уровня инсулина в ответ на гипергликемию, вызванную ГКС. Адипоциты конечностей менее чувствительны к инсулину и в присутствии ГКС отвечают в основном на липолитические стимулы других гормонов. В результате отложения жира на задней поверхности шеи, надключичных областях и лице и потери жировой ткани на конечностях развивается характерный кушингоидный хабитус.

Побочные эффекты чаще вызывают ГКС длительного действия: триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются гипокалиемией, гипокальциемией, задержкой натрия и воды. Задержка жидкости и гипохлоремический алкалоз редко выявляется у больных, получающих синтетические ГКС, и еще реже – при приеме ГКС с низкой минералокортикоидной активностью [5]. Риск гипокалиемии возрастает при приеме диуретиков.

Артериальная гипертензия

Повышение артериального давления может наблюдаться у пациентов, принимающих ГКС длительное время или в больших дозах. Механизм гипертензивного действия ГКС изучен недостаточно. Вероятно, оно обусловлено способностью ГКС повышать экспрессию адренергических рецепторов сосудистой стенки [5]. Угрожающая ги-

пертензия возможна при проведении пульс-терапии. Для ее лечения можно использовать антагонисты кальция, калийсберегающие диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II [3].

Ульцерогенный эффект

Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является нечастым, но серьезным ПЭ. Считается (хотя однозначных данных в литературе нет), что терапия ГКС повышает риск развития язв почти в 2 раза, чаще они вызываются преднизолоном. Однако в большинстве случаев это происходит при сочетании применения нестероидных противовоспалительных препаратов [6]. Образование язв может проявляться болями в эпигастриальной области и диспепсией, но нередко протекает мало- или бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении синтеза слизи и торможении регенерации эпителия.

Больные, получающие системные ГКС, должны обязательно обследоваться на предмет исключения стероидных язв (фиброгастроскопия, рентгеноскопия желудка). Профилактика язвообразования у больных с язвенным анамнезом или предрасположенных к этому заболеванию заключается в назначении антисекреторных средств.

Миопатия

Изредка у больных, принимающих высокие дозы ГКС, диагностируется миопатия, характеризующаяся слабостью и атрофией скелетных мышц плечевого пояса, ног и тазовых мышц. Механизм ее развития связывают с отрицательным действием ГКС на белковый и минеральный обмен. Миопатия не относится к специфичным ПЭ синтетических ГКС, так как она может наблюдаться и при эндогенном синдроме Кушинга. Наиболее часто это осложнение вызывают фторированные ГКС – триамцинолон (чаще, чем другие), дексаметазон и бетаметазон.

Миопатия развивается вскоре после начала терапии и может быть достаточно тяжелой, ограничивая передвижение больных. Процесс может распространяться и на дыхательную мускулатуру (межреберные мышцы, диафрагму), способствуя развитию дыхательной недостаточности. Развитие миопатии считается показанием к прекращению ГКС-терапии. Восстановление происходит медленно и может быть неполным. Для лечения используют препараты калия и анаболические стероиды.

Нарушения психики

Легкие нарушения психики (нервозность, беспокойство, легкая эйфория, другие изменения настроения, нарушения сна) часто наблюдаются уже в начале лечения ГКС. Их частота может составлять от 4 до 36% [1]. Тяжелые стероидные психозы маниакально-депрессивного или шизофренического типа встречаются редко. При этом возможны суицидальные тенденции. Показано, что предрасположенность к психическим нарушениям не повышает риск развития данных ПЭ, и, наоборот, отсутствие психических нарушений в анамнезе не гарантирует от возникновения психозов во время ГКС-терапии [5].

Заболевания глаз

При длительном лечении ГКС возможно развитие задней субкапсулярной катаракты и вторичной открытоугольной глаукомы.

Катаракта относится к числу поздних, однако хорошо известных осложнений ГКС-терапии и способна приводить к снижению остроты зрения. Ее развитию, возможно, способствует определенная предрасположенность больных. Помутнение хрусталика обусловлено как применением высоких доз ГКС, так и длительностью лечения. Этому осложнению особенно подвержены дети, у которых офтальмологические нарушения встречаются в 28–44% случаев [1]. Прекращение терапии не всегда ведет к восстановлению прозрачности хрусталика, более того, возможно прогрессирование

катаракты. Больные, длительно получающие преднизолон в дозе 10 мг в день и выше, должны проходить периодическое обследование у окулиста.

Глаукома является редким и непредсказуемым осложнением длительной терапии ГКС. Риск этого ПЭ наиболее высок при наличии открытоугольной глаукомы в семейном анамнезе больного. У больных с отягощенной наследственностью почти в 90% случаев возникает повышение внутриглазного давления, а при отсутствии такого анамнеза – не более чем в 5% случаев [5]. Патологические механизмы “стероидной” глаукомы до конца не выяснены. Хотя заболевание может протекать по-разному, в типичных случаях внутриглазное давление нормализуется после прекращения ГКС-терапии.

Поражения скелета

Остеопороз и компрессионный перелом позвоночника являются частыми тяжелыми осложнениями ГКС-терапии у больных всех возрастов. По имеющимся оценкам, у 30–50% всех больных, требующих длительного лечения, в конечном счете развивается остеопороз [2]. (Эта проблема подробно рассматривается в статье И.А. Барановой в данном номере журнала. – Прим. ред.)

Асептические некрозы кости могут осложнять длительную терапию ГКС, но при назначении высоких доз могут развиваться и за короткое время. Механизм развития этого осложнения неизвестен. Чаще других костей поражается головка бедренной кости. Первыми симптомами могут быть боль в суставе и скованность. Это осложнение необратимо, часто процесс прогрессирует и может потребовать трансплантации сустава. Необходимо предупреждать больных о возможности такого осложнения. При появлении любых новых болей в суставах (особенно в тазобедренном, плечевом или коленном) следует исключить асептический некроз кости.

Задержка роста

Назначение даже относительно небольших доз ГКС может приводить к

задержке линейного роста у детей. Этот ПЭ наиболее выражен у мальчиков. Хотя его точный механизм неизвестен, считается, что он может быть обусловлен уменьшением продукции половых гормонов и образования костной ткани. В литературе имеются сообщения о том, что синтез коллагена и линейный рост могут быть восстановлены назначением гормона роста [5], но для уточнения этих результатов требуются дополнительные исследования. Задержка роста может сохраняться и после отмены ГКС.

Снижение синтеза половых гормонов

Лечение ГКС сопровождается снижением концентрации эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что связано с подавлением синтеза АКТГ и гонадотропного гормона. Возможные ПЭ включают нарушения менструального цикла у женщин и импотенцию у мужчин. Помимо этого, дефицит половых гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития остеопороза [2].

Инфекционные осложнения

Иммуносупрессивное действие ГКС (подавление активности нейтрофилов и моноцитов, клеточных иммунных реакций, лимфопения) приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям и риску реактивации латентно протекающих заболеваний, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай, микозы, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез. Инфекционными осложнениями особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. Как правило, в связи с противовоспалительным действием ГКС инфекции протекают малосимптомно и имеют склонность к генерализации и развитию осложнений.

Наиболее часто у больных развиваются бактериальные инфекции. Они проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафило-

кокки и грамотрицательные бактерии кишечной группы [7].

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

Применение ГКС повышает риск диссеминации вирусных инфекций, в том числе описано тяжелое течение ветряной оспы. Для профилактики вирусных инфекций применяются специфические иммуноглобулины, которые назначаются в первые 48 ч после контакта с контагиозным больным.

При наличии инфекционного процесса ГКС-терапия может проводиться только в случае абсолютной необходимости под прикрытием адекватных антибактериальных или противогрибковых препаратов. Благодаря такой профилактике в настоящее время инфекционные осложнения гормональной терапии встречаются нечасто [3].

Изменения со стороны крови

Тромбоэмболические осложнения обусловлены способностью ГКС подавлять образование тучными клетками гепарина и, как следствие, повышать свертываемость крови. Образование тромбов в глубоких венах возможно при назначении высоких доз ГКС больным с гиповолемией и гиперкоагуляцией. Поэтому у тяжелых больных, прежде всего с нефротическим синдромом, для профилактики тромбоэмболии легочной артерии необходим постоянный контроль за объемом циркулирующей крови, коррекция гиповолемии, назначение антикоагулянтов и антитромботических средств.

Возможен нейтрофильный лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы влево. Считается, что он обусловлен стимулирующим влиянием ГКС на гранулопоэз.

Стероидные васкулиты чаще вызываются фторированными ГКС (дексаметазоном и триамцинолоном). Наблюдается повышенная проницаемость сосудов, геморрагии на предплечьях, слизистых оболочках полост-

ти рта, желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы глаз.

Угнетение функции коры надпочечников

Особым и труднопреодолимым ПЭ терапии ГКС является угнетение функции коры надпочечников, которое вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом в ответ на циркуляцию экзогенных ГКС в дозах, превышающих физиологические. При всяком длительном лечении высокими дозами ГКС приходится считаться с возможностью снижения реактивности гипо-

При длительности терапии более 2 нед ГКС отменяют постепенно.

таламо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, хотя выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям, что затрудняет определение риска у конкретного пациента. Вначале нарушения носят функциональный характер, позднее могут наступить морфологические изменения коры надпочечников вплоть до ее атрофии. К общим факторам риска угнетения ГГН-системы относят высокие дозы ГКС, длительное лечение, неправильный режим назначения препаратов и применение длительно действующих ГКС [5, 7, 8].

При приеме ГКС в физиологических дозах (2,5–5 мг/сут преднизолона для взрослых) угнетения продукции кортизола не происходит. Однако более высокие дозы (5–7,5 мг и более), применяемые в течение 1–2 нед, уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников. При более длительной (например, 4–5-месячной) терапии развитие атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных [8].

Очевидно, что чем продолжительнее лечение, тем выше вероятность подавления функции надпочечников. Лечение даже очень высокими дозами ГКС в течение короткого срока (1–3 дня) может не иметь серьезных последствий, что допускает резкое прекращение лечения без нежелательных последствий при проведении

пульс-терапии. Восстановление функции надпочечников, подавление которой наблюдается при этом, происходит в течение примерно 4 нед. Назначение умеренных доз на протяжении 7–14 дней считается также достаточно безопасным. Поэтому коротким курсом лечения с одномоментной отменой ГКС часто пользуются, например, при обострении бронхиальной астмы [9]. Если терапии необходимо продолжить дольше 2 нед, то отмену ГКС следует проводить уже постепенно под контролем состояния больного. Чем выше были дозы и длиннее курс лечения, тем медленнее должна проводиться отмена препарата. У многих

больных восстановление функции коры надпочечников происходит уже через несколько месяцев, у других для этого требуется год и даже больше.

В наибольшей степени угнетение ГГН-системы отмечается при приеме фторированных (длительнодействующих) ГКС – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона. Длительный подавляющий эффект вызывают и депрессанты (кеналог, дипроспан).

Синдром отмены

При быстрой отмене высоких доз ГКС возможно развитие синдрома отмены, который чаще всего проявляется обострением основного заболевания. Тяжесть синдрома отмены зависит от того, насколько сохранена функция коры надпочечников.

В легких случаях возможны слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, тошнота, мышечные и головные боли, бессонница, повышение температуры тела.

В тяжелых случаях, при значительном подавлении функции надпочечников, может развиться клиника острой надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся рвотой, коллапсом, судорогами. Такое состояние угрожает жизни больного, особенно при стрессовых нагрузках.

В редких случаях при отмене ГКС может наблюдаться повышение внутричерепного давления с отеком диска

зрительного нерва, являющееся симптомом доброкачественной псевдоопухли мозга.

Режим приема ГКС

Наибольший риск ПЭ при системном применении ГКС возникает, когда ГКС принимают равными дозами в течение всего дня. Однократный прием всей суточной дозы ГКС утром снижает число ПЭ [10]. Это объясняется тем, что в утренние часы и первую половину дня чувствительность ГГН-системы к

лительное действие ГКС длится дольше, чем подавляющее действие на синтез АКГГ. Режим с 48-часовым интервалом между приемами ГКС позволяет сохранить их противовоспалительный эффект и уменьшить супрессивное действие на ГГН-систему [8].

Наиболее эффективными и безопасными при альтернирующем режиме оказались препараты со средним периодом полувыведения (преднизолон и метилпреднизолон). Фторированные ГКС (триамцинолон, дексаметазон и

бетаметазон) циркулируют в системном кровотоке более длительное время и

в большей степени угнетают секрецию АКГГ, поэтому они не используются для альтернирующей терапии.

Хотя альтернирующий прием ГКС в определенной степени снижает риск подавления функции надпочечников, во многих случаях, например при заболеваниях крови, неспецифическом язвенном колите, злокачественных опухолях, такой режим оказывается недостаточно эффективным. Его также не следует применять в начальной стадии лечения, когда не достигнута стабилизация состояния больного, или в период обострения заболевания. К сожалению, у многих больных проведение альтернирующей терапии затруднено из-за ухудшения самочувствия в промежуточный между приемами день.

Заключение

Хотя развитие недостаточности ГГН-системы чаще связывают с назначением высоких доз и проведени-

ем длительной терапии ГКС, достоверно предсказать ее возникновение невозможно ни по принимаемой дозе гормонов, ни по длительности лечения, ни по уровню эндогенного кортизола плазмы [10]. К сожалению, на сегодняшний день приходится констатировать, что полностью избежать развития нежелательных явлений при проведении системной терапии ГКС нельзя. Поэтому врач должен предупредить больного о возможных последствиях длительной системной терапии ГКС. Следует особо предостеречь о недопустимости самостоятельного прекращения лечения или быстрого снижения дозы без соответствующих врачебных рекомендаций.

Список литературы

1. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. СПб., 2001. С. 281.
2. Насонов Е.Л. // Рус. мед. журн. 1999. Т. 8. С. 377.
3. Коровина Н.А. и др. Глюкокортикостероидные препараты при внутренних болезнях детского возраста. М., 2002. С. 17.
4. Boumpas D.T. et al. // Ann. Int. Med. 1993. V. 119. P. 1198.
5. The Pharmacological Basis of Therapeutics / Ed. by Hardman J.G. et al. New York, 1996. P. 1475.
6. Piper J.M. et al. // Ann. Intern. Med. 1991. V. 114. P. 735.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. Смоленск, 1997. С. 11.
8. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. // Рус. мед. журн. 1999. Т. 8. С. 371.
9. Boulet L. et al. // Canadian Med. Association J. 1999. V. 161. Suppl. 11. S. 1.
10. Березняков И.Г. // <http://provisor.kharkov.ua/archive/1998/N10/glukokor/htm>

Однократный прием всей суточной дозы ГКС утром снижает риск побочных эффектов.

угнетающим влиянием экзогенных ГКС наименьшая, а в вечерние часы – наибольшая. Прием 5 мг преднизолона вечером оказывает больший угнетающий эффект на ГГН-систему, чем 20 мг утром. В большинстве случаев всю суточную дозу ГКС назначают утром (прежде всего препараты длительного действия) либо 2/3–3/4 суточной дозы – утром, а оставшуюся часть – около полудня. Равномерное распределение суточной дозы имеет смысл на ранних фазах наиболее агрессивных заболеваний, а затем нужно стремиться перевести больного в течение 1–2 нед на однократный утренний прием всей суточной дозы [8, 10].

Снижению угнетающего действия фармакологических ГКС на функцию коры надпочечников способствует альтернирующий режим приема препаратов. Он заключается в приеме двойной суточной дозы ГКС каждый второй день утром за один раз, основываясь на предположении, что противовоспа-



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).