

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДЕКСАМЕТАЗОН
(DEXAMETHASON)

Склад:

діюча речовина: дексаметазон;

1 таблетка містить 0,5 мг дексаметазону;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.
АТС H02A B02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні порушення:

- замісна терапія первинної або вторинної (гіпофізарної) недостатності надниркових залоз (крім гострої недостатності надниркових залоз, при якій гідрокортизон або кортизон є препаратами вибору, зважаючи на їх більш виражений гормональний ефект); уроджена гіперплазія надниркових залоз; тиреоїдит, підгостра форма і тяжкі форми радіаційних тиреоїдитів.

Ревматичні захворювання:

- ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит та позасуглобові прояви ревматоїдного артриту (ревматичні легені, зміни в серці та в очах, шкірний васкуліт), як допоміжна терапія у період, коли базова терапія ще не подіяла та у випадку, коли знеболювальна та протизапальна дії НПЗЗ були незадовільними.

Системні захворювання сполучної тканини, васкулітні синдроми та амілоїдоз (підтримуюче та симптоматичне лікування у певних випадках під час основного захворювання):

- системний червоний вовчак (лікування полісирозитів та ураження внутрішніх органів); синдром Шегрена (лікування легеневих, ниркових та церебральних уражень); системний склероз (лікування міозитів, перикардитів та альвеолітів); поліміозити, дерматоміозити;
- системні васкуліти; амілоїдоз (замісна терапія при недостатності надниркових залоз).

Захворювання шкіри:

- пухирчатка; бульозний герпетичний дерматит; ексфоліативний дерматит; ексудативна еритема (тяжкі форми); вузликова еритема; себорейний дерматит (тяжкі форми); псоріаз (тяжкі форми); лишай; кропив'янка, що не піддається стандартному лікуванню; фунгоїдний мікоз; склеродермія; набряк Квінке.

Алергічні захворювання (що не піддаються стандартному лікуванню):

- астма, контактний дерматит, атопічний дерматит, сироваткова хвороба, алергічний риніт, алергія на ліки, кропив'янка після переливання крові.

Захворювання органів зору:

- запальні захворювання очей (гострий центральний хоріоїдит, неврит зорового нерва); алергічні захворювання (кон'юнктивіти, увеїти, склеротити, кератити, іритити); системні імунні захворювання (саркоїдоз, скронеий артеріїт); проліферативні зміни в очниці (ендокринна офтальмопатія, псевдопухлина); симпатична офтальмія; імуносупресорна

терапія при пересадці рогівки.

Шлунково-кишкові захворювання:

- виразковий коліт (тяжке загострення), хвороба Крона (тяжке загострення), хронічні аутоімунні гепатити, реакція відторгнення при пересадці печінки.

Захворювання дихальних шляхів:

- гострий токсичний бронхіоліт, хронічний бронхіт;
- алергічний бронхолегеневий аспергільоз; екзогенний алергічний альвеоліт; ідіоматичний фіброзуючий альвеоліт; саркоїдоз; еозинофільна інфільтрація, вогнищевий або дисемінований туберкульоз легенів (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); туберкульозний плеврит (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); плеврит при системних захворюваннях сполучних тканин; легеневий васкуліт; бериліоз (гранулематозне запалення); облітеруючий бронхіт, спричинений отруєнням отруйними газами, радіаційний або аспіраційний пневмоніт.

Гематологічні захворювання:

- набута або вроджена хронічна апластична анемія; аутоімунна гемолітична анемія; вторинна тромбоцитопенія у дорослих; еритробластопенія; гостра лімфобластозна лейкемія (індукційна терапія); мієлодиспластичний синдром; ангіоімунобластна злоякісна Т-клітинна лімфома (у комбінації з цитостатиками); плазмоцитома (у комбінації з цитостатиками); тяжка анемія після мієлофіброзу із мієлоїдною метаплазією або з лімфоплазмоцитоїдною імуноцитомою; системний гістоцитоз (системна залежність).

Ниркові захворювання:

- первинний та вторинний гломерулонефрит (синдром Гудпасчера); ниркова недостатність при системних захворюваннях сполучних тканин (системний червоний вовчак, синдром Шегрена); системний васкуліт (зазвичай у комбінації з циклофосфамідами); гломерулонефрит при вузловому поліартриті; синдром Черджа-Строса; гранулематоз Вегенера; пурпура Шенлейна-Геноха; змішана кріоглобулінемія; ниркова недостатність при артеріїті Таякасу; інтерстиціальний нефрит; імуносупресивна терапія при трансплантації нирки; індукція діурезу та зменшення протеїнурії при ідіоматичному нефротичному синдромі (без уремії) та ниркова недостатність при системному червоному вовчаку.

Онкологічні захворювання:

- паліативне лікування лейкемії та лімфоми у дорослих, гостра лейкемія у дітей, гіперкальціємія при злоякісних захворюваннях.

Набряк мозку:

- набряк головного мозку внаслідок первинної чи метастатичної пухлини головного мозку, трепанація черепа та черепно-мозкові травми.

Інші показання:

- туберкульозний менінгіт із субарахноїдною блокадою (разом із належною протитуберкульозною терапією), трихіноз із неврологічними симптомами або трихіноз міокарда; діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексаметазону або до будь-якого іншого інгредієнта препарату. Гострі вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (якщо не застосовується належна терапія), синдром Кушинга, вакцинація живою вакциною, а також годування груддю (за винятком невідкладних випадків).

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід визначати індивідуально відповідно до захворювання конкретного пацієнта, передбаченого періоду лікування, переносимості кортикоїдів і реакції організму.

Лікування

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 0,5-9 мг на добу. Підтримуюча доза зазвичай становить 0,5-3 мг на добу. Добову дозу можна розділити на 2-4 прийоми.

Початкові дози дексаметазону застосовують до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшити до найнижчої клінічно ефективної дози. Якщо пероральне лікування великими дозами триває протягом періоду, що перевищує кілька днів, дозу слід поступово зменшувати протягом кількох послідовних днів або навіть протягом більш тривалого часу (зазвичай на 0,5 мг за три дні). Максимальна добова доза зазвичай становить 15 мг, мінімальна ефективна доза – 0,5-1 мг на добу.

Під час тривалого лікування високими дозами рекомендується приймати дексаметазон разом з їжею, а між прийомами їжі застосовувати антациди.

Дози для дітей

Рекомендована доза для перорального застосування при замісній терапії становить 0,02 мг/кг маси тіла або 0,67 мг/м² площі поверхні тіла на добу за 3 прийоми.

При всіх інших показаннях діапазон початкових доз становить 0,08-0,3 мг/кг на добу або 2,5 мг-10 мг/м² площі поверхні тіла на добу у 3-4 прийоми.

Діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз

Проба з дексаметазоном (проба Лідла). Проводиться у вигляді малого та великого тестів.

Під час малого тесту дексаметазон призначати по 0,5 мг кожні 6 годин протягом 48 годин (а саме: о 8 годині ранку, о 14 годині, 20 годині та 2 годині ночі). До і після призначення дексаметазону визначати вміст 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу у добовій сечі. Наведені дози дексаметазону пригнічують утворення кортикостероїдів майже у всіх практично здорових осіб. Через 6 годин після останньої дози дексаметазону вміст кортизолу у плазмі – нижче 135-138 нмоль/л (4,5-5 мкг/100 мл). Зниження виведення 17-гідроксикортикостероїду нижче 3 мг/добу, а вільного кортизолу нижче 54-55 нмоль/добу (19-20 мкг/добу) виключає гіперфункцію надниркових залоз. В осіб із хворобою або синдромом Іценка-Кушинга при проведенні малого тесту виведення кортикостероїдів не змінюється.

Під час проведення великого тесту дексаметазон призначати по 2 мг кожні 6 годин протягом 48 годин (а саме: 8 мг дексаметазону на добу). Також проводять збір сечі для визначення 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу (при необхідності визначати вільний кортизол у плазмі). При хворобі Іценка-Кушинга спостерігається зниження виведення 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу на 50 % та більше, в той час як при пухлинах надниркових залоз або АКТГ-ектопованому (або кортиколіберин-ектопованому) синдромі виведення кортикостероїдів не змінюється. У деяких хворих з АКТГ-ектопованим синдромом зниження виведення кортикостероїдів не виявляється навіть після прийому дексаметазону у дозі 32 мг/добу.

Еквівалентні дози кортикостероїдів

Дексаметазон 0,75 мг	Преднізон 5 мг
Кортизон 25 мг	Метилпреднізолон 4 мг
Гідрокортизон 20 мг	Тріамцинолон 4 мг
Преднізолон 5 мг	Бетамезон 0,75 м г

Такі співвідношення дозувань стосуються лише перорального чи внутрішньовенного застосування цих препаратів. Коли ці препарати або їхні похідні вводяться внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово, їхні відносні властивості можуть значно змінюватись.

Побічні реакції.

Побічні явища при короткостроковому лікуванні дексаметазоном:

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: транзиторне пригнічення функції надниркових залоз.

З боку обміну речовин та харчування: зниження толерантності до вуглеводів, збільшення апетиту та збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія.

З боку психіки: психічні порушення.

З боку шлунково-кишкового тракту: пептична язва та гострий панкреатит.

Побічні явища при довготривалому лікуванні дексаметазоном:

З боку імунної системи: зменшення імунної відповіді та збільшення сприйнятливості до інфекцій.

З боку ендокринної системи: постійне пригнічення функції надниркових залоз; затримка росту у дітей та підлітків, передчасне закриття епіфізарних зон росту.

З боку обміну речовин та харчування: ожиріння.

З боку органів зору: катаракта, глаукома.

З боку судин: гіпертензія; телеангіоектазія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: потоншення шкіри.

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язова атрофія, остеопороз, асептичний кістковий некроз; переломи трубчатих кісток.

Побічні явища, що також можуть виникати в окремих органах та системах при лікуванні дексаметазоном:

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоемболічні ускладнення, зменшення кількості моноцитів та/або лімфоцитів, лейкоцитоз, еозинофілія (як із іншими глюкокортикостероїдами); тромбоцитопенія та нетромбоцитопенічна пурпура.

З боку імунної системи: висип, кропив'янка, набряк Квінке, бронхоспазм, анафілактичні реакції; розвиток опортуністичних інфекцій.

З боку серця: мультифокальна екстрасистолія шлуночка, тимчасова брадикардія, серцева недостатність, зупинка серця; перфорація міокарда внаслідок перенесеного інфаркту міокарда.

З боку судин: гіпертензивна енцефалопатія, гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рецидив неактивного туберкульозу.

З боку нервової системи: набряк зорового нерва та збільшення внутрішньочерепного тиску (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія) після припинення лікування; запаморочення, вертиго; судоми; головний біль.

З боку психіки: зміни особистості та поведінки частіше проявляються у вигляді ейфорії; безсоння, дратівливість, гіперкінез та депресія, нервозність, неспокій також були помічені; маніакально-депресивний психоз, делірій, дезорієнтація, галюцинації, параноя, лабільність настрою, думки про самогубство; психози; порушення сну, сплутаність свідомості, амнезія; погіршення перебігу шизофренії, погіршення перебігу епілепсії.

З боку ендокринної системи: пригнічення функції надниркової залози та атрофія надниркової залози (зменшення реагування на стрес), затримка росту у дітей та підлітків, синдром Кушинга, порушення менструального циклу, гірсутизм.

З боку обміну речовин та харчування: перехід від латентної форми до клінічних проявів діабету, збільшення потреби в інсуліні та оральних протидіабетичних лікарських засобах у хворих на цукровий діабет, затримка натрію та води, збільшення витрат калію; гіпокаліємічний алкалоз, негативний азотний баланс зумовлений білковим катаболізмом; гіпокальціємія.

З боку шлунково-кишкового тракту: езофагіт, нудота, гикавка, диспепсія, блювання; пептична виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, перфорації та кровотечі у шлунково-кишковому тракті (блювання з домішками крові, малена), панкреатити, перфорація жовчного міхура та кишкова перфорація (особливо у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язова слабкість, стероїдна міопатія (м'язова слабкість, зумовлена м'язовим катаболізмом), остеопороз (збільшення виведення кальцію з

організму) та переломи хребта при здавленні, асептичний кістковий некроз (найчастішим є некроз плечової та бедреної голівки), розриви сухожиль (особливо при одночасному застосуванні з деякими хінолінами).

З боку шкіри та підшкірних тканин: уповільнене загоєння ран, потоншення шкіри, стрії, петехії та екхімози, еритема, підвищене потовиділення, акне, пригнічення шкірних тестів; набряк Квінке, алергічний дерматит, кропив'янка; свербіж шкіри.

З боку органів зору: підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома, катаракта, екзофтальм; загострення бактеріальних, грибкових або вірусних інфекцій очей; витончення рогівки;

З боку статевих органів та молочної залози: імпотенція; аменорея.

Загальні розлади та розлади у місці введення: набряк.

Ознаки синдрому відміни глюкокортикоїдів.

У пацієнтів, які тривалий час лікувалися дексаметазоном, під час надто швидкого зниження дози може спостерігатися синдром відміни та внаслідок цього – випадки недостатності надниркових залоз, артеріальної гіпотензії або летальний наслідок. У деяких випадках ознаки синдрому відміни можуть бути подібними до ознак погіршення або рецидиву захворювання, від якого пацієнт лікувався. Якщо трапляються тяжкі небажані реакції, лікування необхідно припинити.

Передозування.

Існують поодинокі повідомлення про гостре передозування або летальний наслідок через гостре передозування.

Передозування, зазвичай тільки після кількох тижнів застосування надмірних доз, може спричинити більшість із небажаних ефектів, зазначених у розділі «Побічні реакції», перш за все синдром Кушинга.

Разовий прийом великої кількості таблеток не призводить до клінічно значущої інтоксикації. Специфічного антидоту немає. Лікування передозування має бути підтримуючим і симптоматичним. Гемодіаліз не є ефективним методом прискореного виведення дексаметазону з організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Шкідливий ефект на плід та новонароджену дитину не може бути виключеним. Лікарський засіб пригнічує внутрішньоутробний розвиток дитини. Дексаметазон можна призначати вагітним жінкам тільки у поодиноких невідкладних випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Особлива обережність рекомендується у випадку прееклампсії. Відповідно до загальних рекомендацій при лікуванні під час вагітності глюкокортикоїдами, повинна бути використана найнижча дієва доза для контролю за основним захворюванням. Дітей, народжених матерями, яким призначали глюкокортикоїди під час вагітності, треба ретельно перевіряти на наявність недостатності надниркових залоз.

Глюкокортикоїди проходять крізь плаценту і досягають високих концентрацій у плоді. Дексаметазон менш активно метаболізується у плаценті, ніж, наприклад, преднізон, тому у сироватці крові плода можуть спостерігатися високі концентрації дексаметазону. За деякими даними, навіть фармакологічні дози глюкокортикоїдів можуть підвищити ризик недостатності плаценти, олігогідрамніозу, уповільненого розвитку плода або його внутрішньоматкової загибелі, підвищення кількості лейкоцитів (нейтрофілів) у плода і недостатності надниркових залоз. Немає жодних доказів, що підтверджують тератогенну дію глюкокортикостероїдів.

Рекомендовано застосовувати додаткові дози глюкокортикостероїдів під час пологів жінкам, які приймали глюкокортикостероїди під час вагітності. У випадку затяжних пологів або плануванні кесаревого розтину рекомендується внутрішньовенне введення 100 мг гідрокортизону кожні 8 годин.

Невелика кількість глюкокортикоїдів проникає у грудне молоко, тому матерям, які лікуються дексаметазоном, не рекомендується грудне годування, особливо при його застосуванні понад

фізіологічні норми (близько 1 мг). Це може призвести до уповільнення росту дитини та зменшення секреції ендогенних кортикостероїдів.

Діти.

Дексаметазон можна застосовувати дітям та підліткам тільки у разі явної необхідності. Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей.

Особливості застосування.

Тяжкі психічні реакції можуть супроводжувати системне застосування кортикостероїдів. Зазвичай симптоми проявляються через кілька днів або тижнів після початку лікування. Ризик розвитку цих симптомів збільшується при застосуванні високих доз. Більшість реакцій проходить при зменшенні дози або відміні препарату. Потрібно спостерігати та вчасно виявляти зміни психічного стану, особливо депресивного настрою, суїцидальних думок та намірів. З особливою обережністю потрібно застосовувати кортикостероїди пацієнтам з афективними розладами, наявними в анамнезі, особливо пацієнтам з алергічними реакціями на будь-які інші ліки в анамнезі, а також у найближчих родичів. Появі небажаних ефектів можна запобігти, застосовуючи мінімальні ефективні дози протягом найкоротшого періоду або застосовуючи необхідну денну дозу препарату один раз вранці.

У пацієнтів, які тривалий час лікуються дексаметазоном, у разі припинення лікування може спостерігатися синдром відміни (без видимих ознак недостатності надниркових залоз) із наступними симптомами: підвищена температура, нежить, почервоніння кон'юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, біль у м'язах і суглобах, блювання, зменшення маси тіла, загальна слабкість, також часто судоми. Тому дозу дексаметазону треба зменшувати поступово. Раптове припинення прийому може мати летальний наслідок.

Якщо пацієнт знаходиться у стані важкого стресу (через травму, операцію або тяжке захворювання) протягом терапії, дозу дексаметазону слід збільшити, якщо ж це відбувається під час припинення лікування, слід застосовувати гідрокортизон або кортизон.

Пацієнтам, яким вводили дексаметазон тривалий час та які зазнають важкого стресу після припинення терапії, слід відновити застосування дексаметазону, оскільки спричинена ним недостатність надниркових залоз може тривати протягом кількох місяців після припинення лікування.

Лікування дексаметазоном або природними глюкокортикоїдами може приховати симптоми існуючої або нової інфекції, а також симптоми кишкової перфорації.

Дексаметазон може загострити системну грибкову інфекцію, латентний амебіаз і туберкульоз легенів.

Пацієнти з туберкульозом легенів в активній формі повинні одержувати дексаметазон (разом із засобами проти туберкульозу) тільки при швидкоплинному або важкому розсіяному туберкульозі легень. Пацієнти з неактивною формою туберкульозу легенів, які лікуються дексаметазоном, або пацієнти, які реагують на туберкулін, повинні одержувати хімічні профілактичні засоби.

Обережність і медичний нагляд рекомендовані хворим на остеопороз, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, туберкульоз, глаукому, печінкову або ниркову недостатність, діабет, активну пептичну виразку, недавній кишковий анастомоз, виразковий коліт та епілепсію. Особливого догляду потребують пацієнти протягом перших тижнів після інфаркту міокарда, пацієнти з тромбоемболією, міастенією гравіс, глаукомою, гіпотиреозом, психозом або психоневрозом, а також пацієнти літнього віку.

Під час лікування може спостерігатися загострення діабету або перехід від латентної фази до клінічних проявів діабету.

При тривалому лікуванні слід контролювати рівні калію у сироватці крові.

Вакцинація живою вакциною протипоказана під час лікування дексаметазоном. Вакцинація неживою вірусною або бактеріальною вакциною не призводить до очікуваного синтезу антитіл і не має очікуваного захисного ефекту. Дексаметазон зазвичай слід призначати за 8 тижнів до

вакцинації і не починати застосовувати раніше ніж через 2 тижні після неї.

Пацієнти, які тривалий час лікуються високими дозами дексаметазону і ніколи не хворіли на кір, повинні уникати контакту з інфікованими особами; при випадковому контакті рекомендоване профілактичне лікування імуноглобуліном.

Рекомендується виявляти обережність пацієнтам, які одужують після операції або перелому кісток, оскільки дексаметазон може уповільнити загоєння ран та утворення кісткової тканини.

Дія глюкокортикоїдів посилюється у хворих на цироз печінки або гіпотиреоз.

Кортикоїди можуть спотворювати результати шкірних алергічних тестів.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин.

Препарат містить лактозу, тому його не слід приймати пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дексаметазон не впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Паралельне застосування дексаметазону і нестероїдних протизапальних засобів підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі та утворення виразок.

Дія дексаметазону зменшується з одночасним застосуванням препаратів, які активують фермент СYP 3A4 (фенітоїн, фенітоїн, карбамазепин, примідон, рифабутин, рифампіцин) або збільшують метаболічний кліренс глюкокортикоїдів (ефедрин та аміноглутетимід); у цих випадках доза дексаметазону має бути збільшена. Взаємодія між дексаметазоном та усіма вищезгаданими лікарськими засобами може спотворити тест пригнічення дексаметазону. Це потрібно враховувати при оцінці результатів тесту.

Сумісне застосування дексаметазону і препаратів, які інгібують СYP 3A4 ферментну активність (кетоконазол, макроліди), може спричинити збільшення концентрації дексаметазону у сироватці. Дексаметазон є помірним індуктором СYP 3A4. Сумісне застосування з препаратами, які метаболізуються СYP 3A4 (індинавір, еритроміцин), може збільшувати їх кліренс, що спричиняє зниження концентрацій у сироватці.

Шляхом інгібування ферментної дії СYP 3A4 кетоконазол може збільшувати концентрації дексаметазону в сироватці. З іншого боку, кетоконазол може пригнічувати наднирковий синтез глюкокортикоїдів, таким чином, унаслідок зниження концентрації дексаметазону може розвиватися недостатність надниркових залоз.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект ліків проти діабету, артеріальної гіпертензії, празиквантелу та натрійуретиків (тому дозу цих ліків слід збільшити), проте підвищує активність гепарину, альбендазолу і калійуретиків (дозу цих препаратів слід зменшити у разі необхідності). Дексаметазон може змінити дію кумаринових антикоагулянтів, тому при застосуванні такої комбінації ліків слід частіше перевіряти протромбіновий час.

Паралельне застосування високих доз глюкокортикоїдів та агоністів β_2 -адренорецепторів підвищує ризик гіпокаліємії. У пацієнтів з гіпокаліємією серцеві глікозиди більшою мірою сприяють порушенню ритму і мають більшу токсичність.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект антихолінергічних засобів, які застосовуються при міастенії.

Антациди зменшують всмоктування дексаметазону у шлунку. Дія дексаметазону при одночасному прийомі з їжею та алкоголем не досліджена, проте одночасне вживання ліків та їжі з високим вмістом натрію не рекомендується. Куріння не впливає на фармакокінетику дексаметазону.

Глюкокортикоїди посилюють нирковий кліренс саліцилату, тому іноді важко одержати терапевтичні концентрації саліцилатів у сироватці. Треба виявляти обережність пацієнтам, яким

поступово знижують дозу кортикостероїду, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилату у сироватці та інтоксикація.

Якщо паралельно застосовувати оральні контрацептиви, період напіввиведення глюкокортикоїдів може подовжитись, що посилює їхню біологічну дію і може підвищити ризик побічних ефектів.

Однотимчасне застосування ритордину і дексаметазону протипоказане під час пологів, оскільки це може призвести до летального наслідку породіллі, зумовленого набряком легенів. Повідомлялось про летальний наслідок породіллі через розвиток такого стану.

Однотимчасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Види взаємодії, які мають терапевтичні переваги: паралельне призначення дексаметазону і метоклопраміду, дифенгідраміду, прохлорперазину або антагоністів рецепторів 5-НТ₃ (рецепторів серотоніну або 5-гідрокси-триптаміну, тип 3, таких як ондансетрон або гранісетрон) ефективно для профілактики нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією цисплатином, циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Дексаметазон – це напівсинтетичний гормон надниркової залози (кортикостероїд) з глюкокортикоїдною активністю. Чинить протизапальну та імуносупресивну дію, а також впливає на енергетичний обмін, обмін глюкози і (через негативний зворотний зв'язок) на секрецію фактора активації гіпоталамуса і трофічного гормону аденогіпофізу.

Механізм дії глюкокортикоїдів досі не повністю з'ясований. Зараз існує достатня кількість повідомлень про механізм дії глюкокортикоїдів на підтвердження того, що вони діють на клітинному рівні. У цитоплазмі клітин існують дві добре визначені системи рецепторів. Через зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів кортикоїди виявляють протизапальну та імуносупресивну дію і регулюють обмін глюкози, а внаслідок зв'язування з рецепторами мінералокортикоїдів вони регулюють метаболізм натрію, калію та водно-електролітну рівновагу. Глюкокортикоїди розчиняються в ліпідах і легко проникають у цільові клітини через клітинну мембрану. Зв'язування гормону з рецептором призводить до зміни конформації рецептора, що сприяє збільшенню його спорідненості з ДНК. Комплекс гормон/рецептор потрапляє в ядро клітини і зв'язується з регулюючим центром молекули ДНК, який також називають елементом глюкокортикоїдного відгуку (GRE). Активованій рецептор, зв'язаний з GRE або зі специфічними генами, регулює транскрипцію мРНК, яка може бути збільшеною або зменшеною. Новоутворена мРНК транспортується до рибосоми, після чого відбувається утворення нових білків. Залежно від цільових клітин і процесів, які відбуваються у клітинах, синтез білків може бути посиленням (наприклад, утворення тирозинтрансaminaзи у клітинах печінки) або зменшенням (наприклад, утворення IL-2 у лімфоцитах). Оскільки рецептори глюкокортикоїдів є в усіх типах тканин, можна вважати, що глюкокортикоїди діють на більшість клітин організму.

Вплив на енергетичний обмін та гомеостаз глюкози

Дексаметазон разом з інсуліном, глюкагоном та катехоламінами регулюють зберігання та споживання енергії. У печінці збільшується утворення глюкози із піруватів або амінокислот та утворення глікогену. У периферичних тканинах, особливо у м'язах, зменшується споживання глюкози та мобілізація амінокислот (із білків), які є субстратами для глюконеогенезу у печінці. Прямий вплив на обмін жирів це центровий розподіл жирової тканини та збільшення ліполітичної відповіді на катехоламіни.

За допомогою рецепторів у ниркових проксимальних каналцях дексаметазон збільшує нирковий кровообіг та клубочкову фільтрацію, гальмує утворення та секрецію вазопресину, покращує здатність нирок виводити з організму кислоти.

За рахунок збільшення кількості β-адренорецепторів та спорідненості до β-адренорецепторів, які передають позитивний інотропний ефект катехоламінів, дексаметазон безпосередньо підвищує скоротливу функцію серця та тонус периферичних судин.

При застосуванні високих доз дексаметазону гальмує фібробласне продукування колагену типу I та типу III та утворення глікозаміногліканів. Таким чином, завдяки гальмуванню утворення позаклітинного колагену та матриксу виникає затримання загоєння ран. Довготривале введення високих доз спричиняє шляхом непрямого впливу прогресуючу резорбцію кісток та зменшує остеогенез шляхом прямого впливу (збільшення секреції паратиреоїдного гормону та зменшення секреції кальцитоніну), а також є причиною негативного кальцієвого балансу за рахунок зменшення кальцієвої абсорбції у кишечнику та збільшення виділення його із сечею. Це зазвичай призводить до вторинного гіперпаратиреозу та фосфатурії.

Вплив на гіпофіз та гіпоталамус

Дексаметазон виявляє у 30 разів вищу дію, ніж кортизол. Таким чином, він є більш потужним інгібітором кортикотропін-рилізінг фактора (CRF) та АКТГ секреції порівняно з ендogenous кортизолом. Це призводить до зменшення секреції кортизолу та після довготривалого придушення секреції CRF та АКТГ до атрофії надниркової залози. Недостатність кори надниркової залози може виникнути уже на 5-й та 7-й день введення дексаметазону у дозі, еквівалентній 20-30 мг преднізону на день або після 30 денної терапії низькими дозами. Після скасування короточасної терапії (до 5 днів) високими дозами функція кори надниркової залози повинна відновитись протягом одного тижня; після довготривалої терапії нормалізація відбувається пізніше, зазвичай до 1 року. У деяких пацієнтів, може розвинутих незворотна атрофія надниркової залози.

Протизапальна та імунодепресивна дія глюкокортикоїдів базується на їх молекулярному та біохімічному впливі. Молекулярна протизапальна дія виникає у результаті зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами та від зміни експресії ряду генів, які регулюють формування різних інформаційних молекул, білків та ферментів, що беруть участь у запальній реакції. Біохімічна протизапальна дія глюкокортикоїдів – результат блокування утворення та функціонування гуморальних медіаторів запалення: простагландинів, тромбоксанів, цитокінів та лейкотрієнів. Дексаметазон зменшує утворення лейкотрієнів шляхом зменшення вивільнення арахідонової кислоти із клітинних фосфоліпідів, що викликане інгібуванням активності фосфоліпази A₂. Дія на фосфоліпази досягається не прямим впливом, а в результаті збільшення концентрації ліпокортину (макрокортин), який є інгібітором фосфоліпази A₂. Дексаметазон гальмує утворення простагландинів та тромбоксану шляхом зменшення утворення специфічного мДНК, а отже і обсягу утворення циклооксигенази. Дексаметазон також зменшує продукування фактору активації тромбоцитів (PAF) за рахунок збільшення концентрації ліпокортину. Інші біохімічні протизапальні ефекти включають зниження утворення фактору некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкіну (IL-1).

Фармакокінетика.

Дексаметазон швидко та майже повністю всмоктується після перорального застосування. Біодоступність таблеток дексаметазону приблизно 80 % (у різних джерелах літератури може бути знайдена біодоступність від 53 % до 112 %). Максимум концентрації у плазмі крові після перорального застосування досягається після 1-2 годин, тривалість ефекту після прийому однієї дози становить приблизно 2,75 дня.

У плазмі крові приблизно 77 % дексаметазону зв'язуються з білками плазми, переважно із альбуміном. Лише невелика кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками. Дексаметазон є жиророзчинним, тому він вільно проникає у клітини та міжклітинний простір. У центральній нервовій системі (гіпоталамус, гіпофіз) він зв'язується та діє через мембранні рецептори. У периферичних тканинах зв'язується та діє за допомогою цитоплазматичних рецепторів. Його руйнування відбувається у місці дії, тобто в самій клітині. Дексаметазон в першу чергу метаболізується у печінці, також, можливо, у нирках та інших тканинах. Переважно екскретується разом із сечею.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, плоскі таблетки білого кольору зі скошеними краями, з розподільчою рискою з одного боку.
Розподільча риска не призначена для поділу таблетки.

Термін придатності.
5 років.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та волог.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
10 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги/плівки з ПВХ/ПВДХ у картонній коробці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
КРКА, д.д., Ново место, Словенія/
KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження.
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место. Словенія/
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.