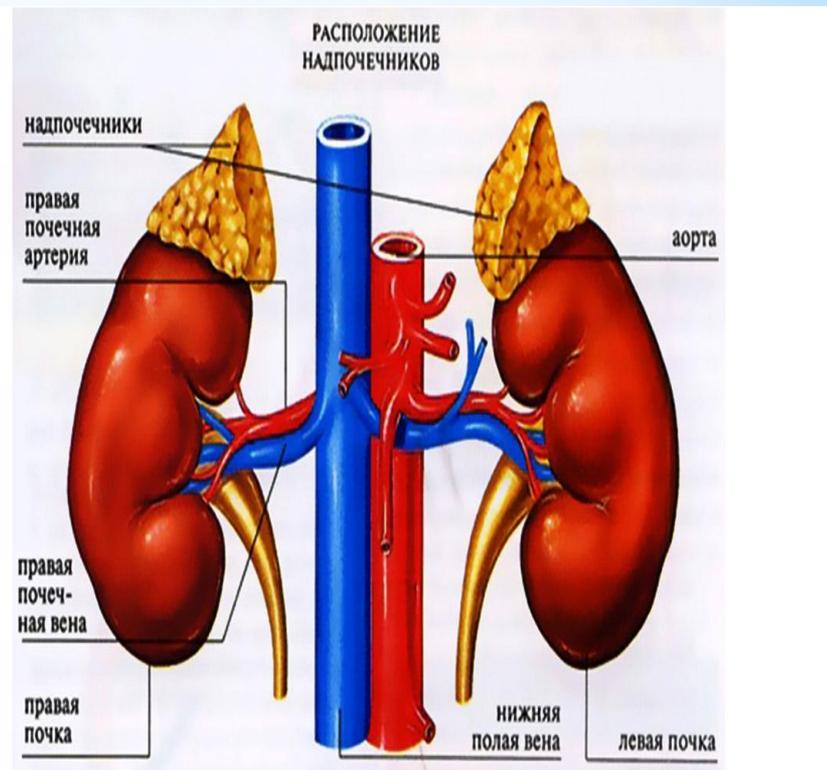
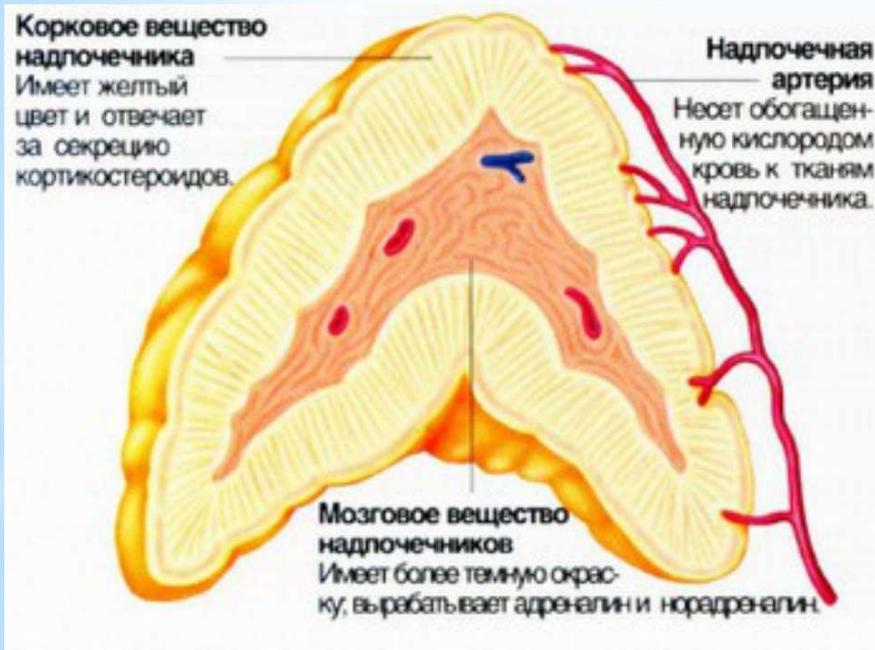
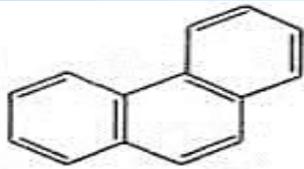
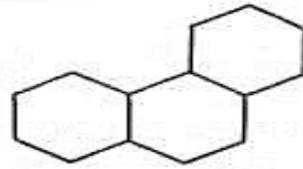


* Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды)





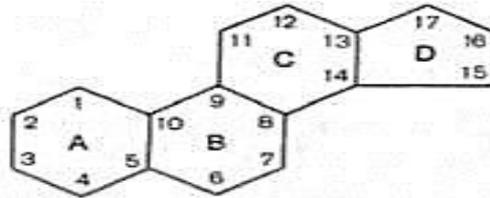
Фенантрен



Пергидрофенантрен



Циклопентан



Циклопентанпергидрофенантрен
(общая структурная основа стероидов)

Три биологически изученные группы гормонов:

1. Глюкокортикоиды

Кортизон, Гидрокортизон, 11-Дегидрокортикостерон, Кортикостерон

2. Минералокортикоиды

Альдостерон, 11-Дезокисортикостерон, 11-Дезокси-17-окисортикостерон

3. Половые гормоны (андрогены и эстрогены)

Андростерон, Андростендион, Эстрон, Прогестерон

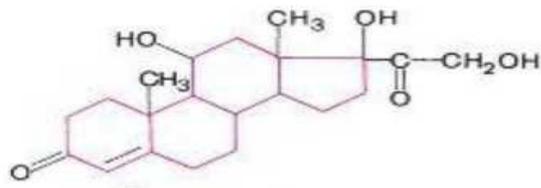
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



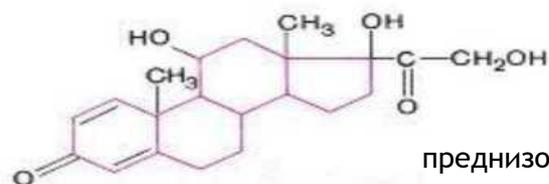
1. Действуют внутриклеточно
2. Регулируют белково-углеводный обмен
3. Влияют на жировой обмен
4. Водно-солевой
5. Оказывают противовоспалительное действие:
 - сужаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости
 - сокращается накопление лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов
 - уменьшается продукция простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты
6. Иммунодепрессивное действие
7. Противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антитоксическое действие
8. Изменяют кроветворение

ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Химические структуры некоторых препаратов



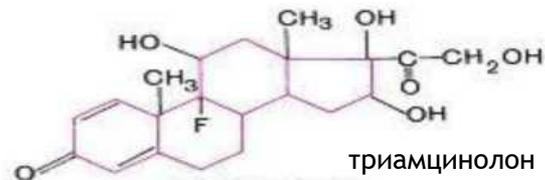
Гидрокортизон



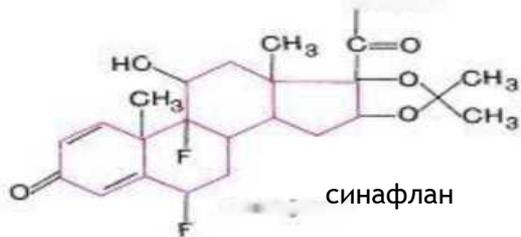
преднизолон



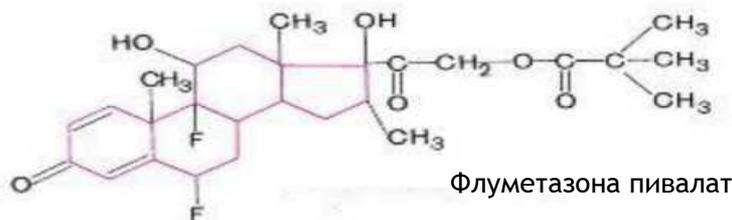
Дексаметазон



триамцинолон

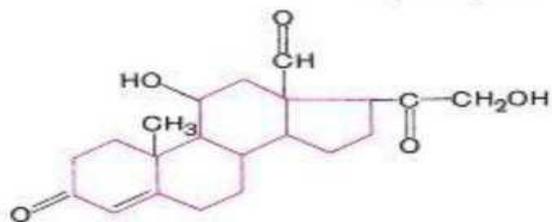


синафлан

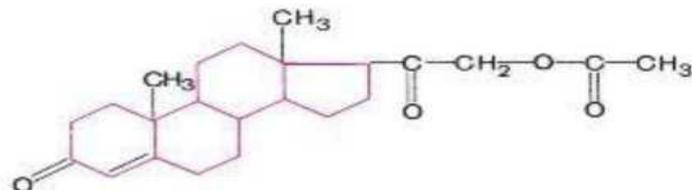


Флуметазона пивалат

Препараты



Альдостерон





ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Всасывание:

- ✓ при приеме внутрь — быстро и почти полностью в тонкой кишке; K_{max} в крови через 0,5–1,5 ч
- ✓ инъекционные: в/м и в/в — водорастворимые (гемисукцинаты и фосфаты); K_{max} в/м через 1–2 ч; в/м — суспензии (ацетаты), всасывание медленное (часы), длительность (недели)

Связь с белками: альбуминами и транскортином, природные — 90 %; синтетические — 40–60 %

Биотрансформация: микросомальными ферментами печени с образованием глюкуронидов или сульфатов. $T_{1/2}$ природных меньше, чем синтетических. Кортизон и преднизон подвергаются пресистемному метаболизму с образованием активных метаболитов (гидрокортизон, преднизолон). Фторированные глюкокортикоиды (триамциналон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие ($T_{1/2}$ > в 2–3 раза)

Выведение: почками



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Углеводный обмен** — ↑ глюконеогенеза в печени, антагонизм к инсулину
- **Белковый обмен** — «-» азотистый баланс, *катаболизм* в лимфатических узлах, тимусе, селезенке, коже, жировой и соединительной ткани, мышцах (их инволюция, кровоизлияния, ухудшение заживления), в костной ткани (остеопороз), *анаболизм в печени* (↑ размеров)
- **Жировой обмен** — ↑ СЖК, перераспределение жировой клетчатки (в конечностях — липолиз, грудь, шея, лицо, плечевой пояс — липогенез)
- **Водно-электролитный обмен** — ↑ реабсорбции Na^+ , H^+ , H_2O , секреции K^+ , ↓ Ca^{2+} (деминеализация, остеопороз)



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **ССС** — «+» инотропный эффект, поддержание стабильности мембран клеток, ↑ систолического и минутного объема, ↑ чувствительности сосудов к катехоламинам, ↑ действие ангиотензина
- **Кровь** — лимфоцитопения, моноцитопения, эозинопения, ↑ эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов
- **ЦНС** — ↑ настроения, эйфория, гипосомния
- **ЖКТ** — ↑ пепсина и соляной кислоты
- **Эндокринная система** — ↓ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ТТГ, ФСГ, половых гормонов
- **Развитие организма** — ↑ сурфактанта
- **При стрессе** — ферментативная перестройка в дополнение к симпатoadреналовой системе



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Противовоспалительное** (все фазы):
 - ✓ ↓ фосфолипазы A_2 (через липокортин) ⇒ ↓ простагландинов (+ через ЦОГ-2) и лейкотриенов
 - ✓ ↑ нейтрофилов, ↓ лимфо-, моноцитов, эозинофилов
 - ✓ ↓ активности кининов и бактериальных токсинов, высвобождения гистамина, синтеза гиалуронидазы, проницаемости капилляров ⇒ стабилизация клеточных мембран, ↓ отека
 - ✓ ↓ функции нейтрофилов и макрофагов (интерлейкин 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) ⇒ ↓ клеточных реакций воспаления
 - ✓ ↓ пролиферации фибробластов, синтеза коллагена ⇒ ↓ репаративная фаза, образование рубцов, заживление ран



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Иммunosuppressивное:**
 - ✓ антагонисты иммуностимулирующих гормонов (СТГ, факторы тимуса, андрогены)
 - ✓ ↓ пролиферацию лимфоидной ткани; в больших дозах — инволюция иммунокомпетентных органов
 - ✓ ↓ клеточный иммунитет — ↓ миграцию в кровь стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов из костного мозга, тимуса; ↓ активность Т- и в меньшей степени В-лимфоцитов → ↓ образование АТ
- **Противоаллергическое:** ↓ высвобождения гистамина, десенсibilизация H_1 -рецепторов к медиаторам аллергии
- **Противошоковое и антитоксическое:** ↑ метаболической активности печени, ↓ проницаемости ГЭБ для токсинов и др.

1. Кортизона ацетат(с)

Перорально - 6-8 ч и в/м- 8-12 ч.

Противовоспалительный, противоаллергический, противошоковый и противоревматический эффект

Применение- ревматоидные артриты, дерматиты, экзема, гастриты

Дозы- КРС, лошади- 0.5-1.2, собаки-0.05-0.1

2. Гидрокортизона ацетат, сукцинат

Характерна тканевая специфичность действия - тормозит синтез белка в мышечной ткани, стимулирует распад в лимфоидной, ускоряет синтез в печени

Усиливает утилизацию калия, кальция, фосфора и задержку натрия

ЛФ:

- Мазь 1%
- Суспензия по 5 мл
- Глазная 0.5% мазь

3. Преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона)

По противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза

Для в/в введения используют водорастворимый преднизолон гемисукцинат.

Эффективен при циррозе печени, гломерулонефрите

4. Метилпреднизолон (метипред)

Фторсодержащих производных преднизолона

Дексаметазон (дексазон)

как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влияние на водно-солевой обмен и гипергликемический эффект минимальное.

в/в, в/м

Угнетает АКТ-функцию гипофиза

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- ◆ **Заместительная терапия** при недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона, опухоли, трансплантация и пр.) — 10–25 мг гидрокортизона или других препаратов в эквиваленте (2/3 суточной дозы утром (!) и 1/3 — вечером или 1 раз утром)
- ◆ **Тормозящая терапия** при адреногенитальном синдроме для подавления АКТГ (в терапевтических дозах 3 раза в день или 1/3 — утром, 2/3 дозы — вечером)
- ◆ **Фармакодинамическая терапия** (как симптоматические или патогенетические средства в силу противовоспалительных, антиаллергических, иммуносупрессивных и других свойств)



Нежелательные эффекты глюкокортикоидов

Системы, органы и физиологические эффекты	Нежелательные реакции
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении
Костно-мышечная система	Остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости. Миопатии
Эндокринная система	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет
Регенерация Метаболические отклонения	Нарушение заживления ран Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Водно-электролитный обмен	Задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки
Глаза	Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Сердечно-сосудистая система	Гипертензия
Центральная нервная система	Неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухоли мозга, гиперосмолярная кома
Иммунитет	«Смазывание» клинической картины инфекций, активация туберкулеза и других инфекций

Минералокортикоиды

1. Действие - внутриклеточно
2. Влияние на водно-солевой обмен
3. Противовоспалительные и противоаллергические свойства отсутствуют.



ПРЕПАРАТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ (альдостерона, дезоксикортикостерона)

*Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)
и триметилацетат, флудрокортизона ацетат*

Фармакодинамика

- ◆ **Метаболизм электролитов, воды, КЩР** (через органы-мишени: почки, кишечник, слюнные и потовые железы) — гипернатриемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, ↑ объема плазмы, гипертензия (↑ реабсорбции Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , секреции K^+ и H^+)
- ◆ **Анаболическое действие**

Показания к назначению

- ◆ Надпочечниковая недостаточность (в т. ч. болезнь Аддисона)
- ◆ Адинамия, миастения

ДОКСА

в/м и имплантируют подкожно в виде таблеток

- Задержка в организме ионов натрия ,хлора и воды в тканевых средах
- Повышенное выделение калия и фосфора с мочой
- Водно-солевая задержка приводит к развитию отеков, увеличению массы тела
- Накопление натрия в стенках артериол сопровождается повышением чувствительности сосудов к вазопрессорным агентам(эндогенным симпатическим аминам) и гипертензией
- Усиливает мышечный тонус, воспалительную реакцию
- Не угнетает синтез тропных гормонов в гипофизе
- Инактивируется в печени
- Выделяется с мочой в виде прегнандиола и прогестерона

Применение-гипофункция коры надпочечников, нарушение электролитного баланса,

Общей мышечной слабости, адинамии