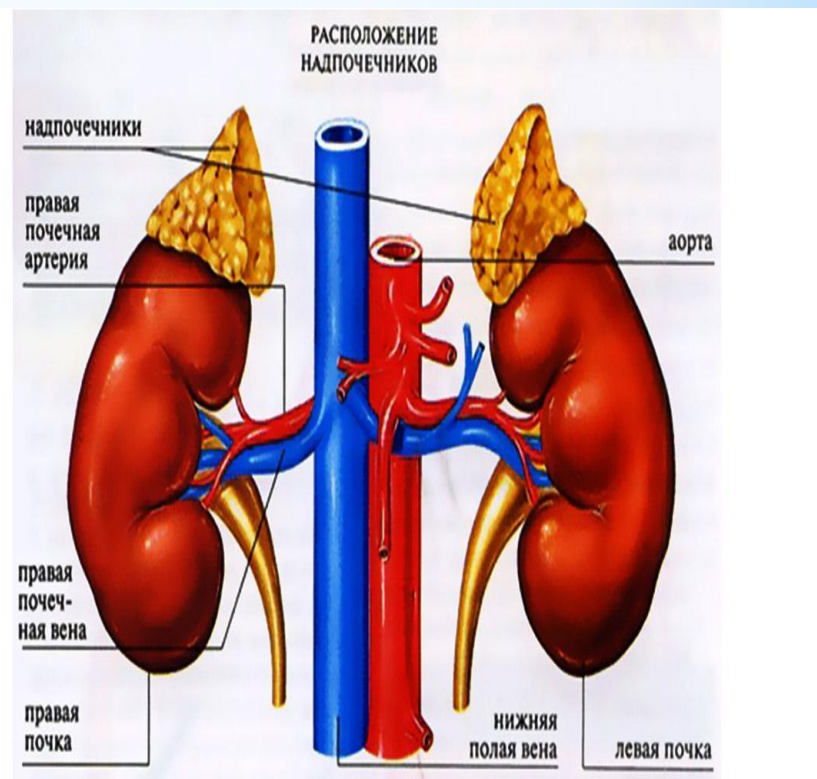
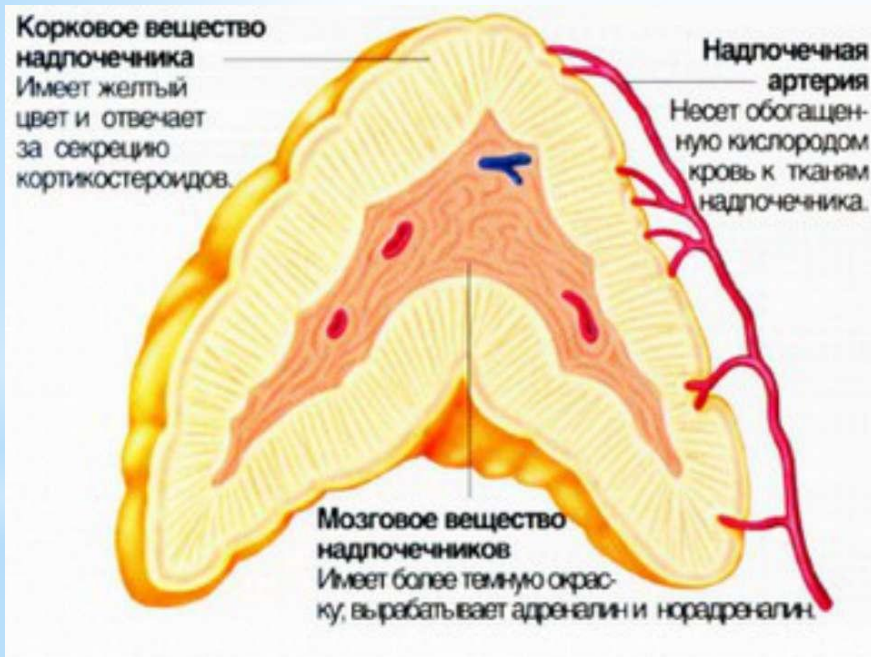
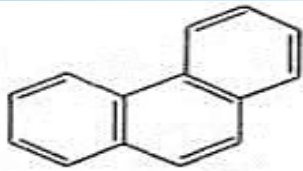
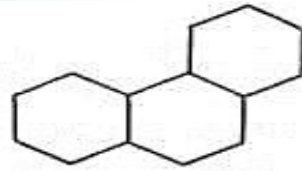


* Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды)





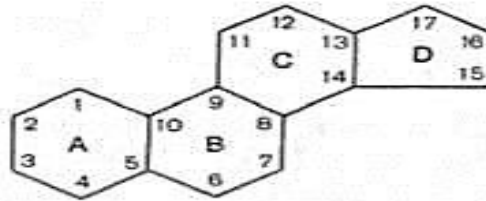
Фенантрен



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

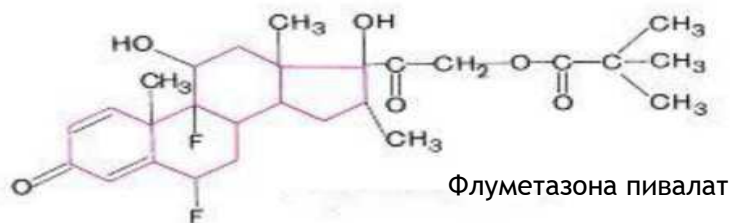
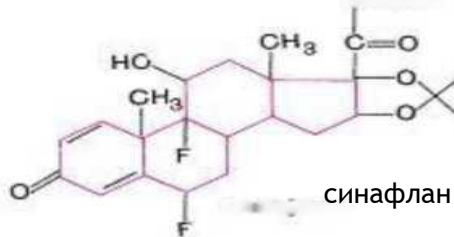
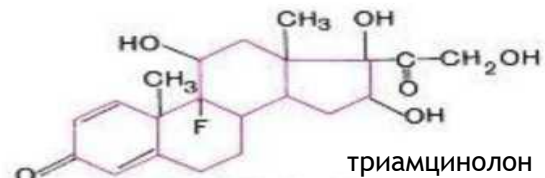
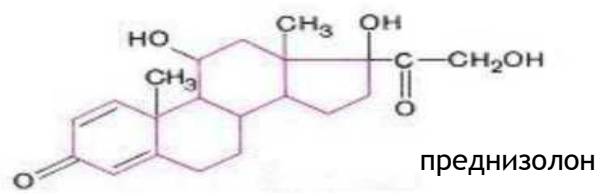
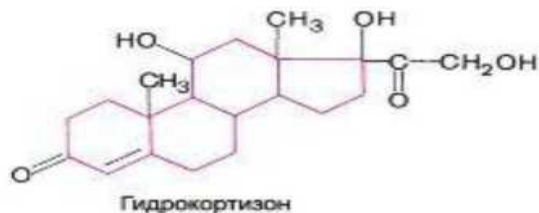
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



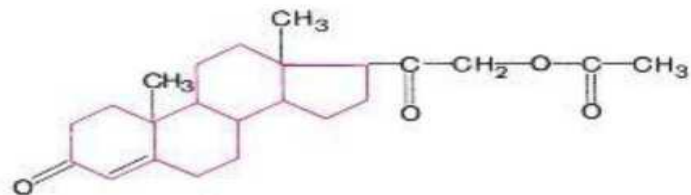
1. Действуют внутриклеточно
2. Регулируют белково-углеводный обмен
3. Влияют на жировой обмен
4. Водно-солевой
5. Оказывают противовоспалительное действие:
 - сужаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости
 - сокращается накопление лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов
 - 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



Препараты





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

- **Иммуносупрессивное:**
 - ✓ 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, десенсибилизация 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