

# **ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (2)**

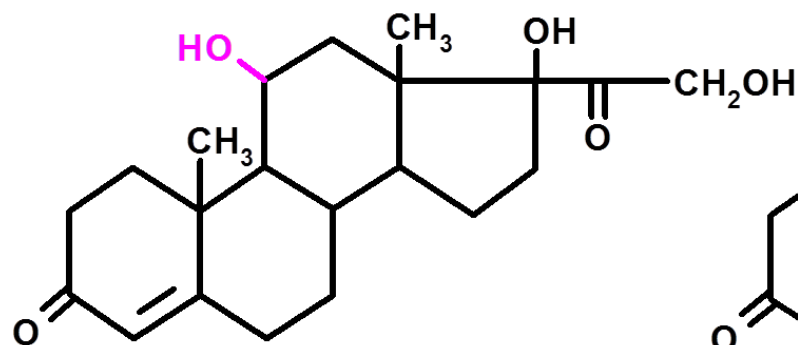
# Кора надпочечников

- Глюкокортикостероиды
- Минералокортикостероиды
- Половые гормоны

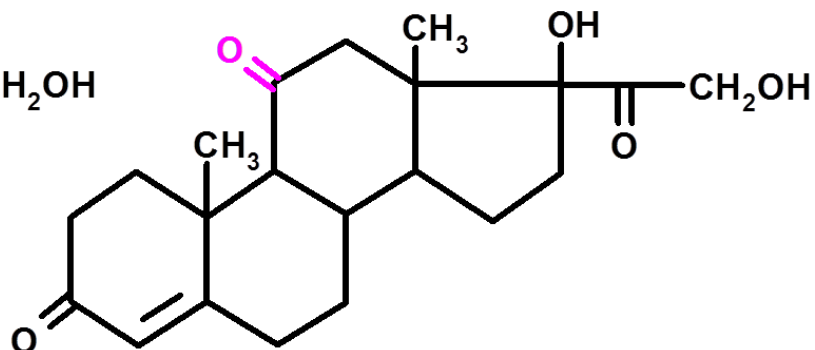
# Строение надпочечников



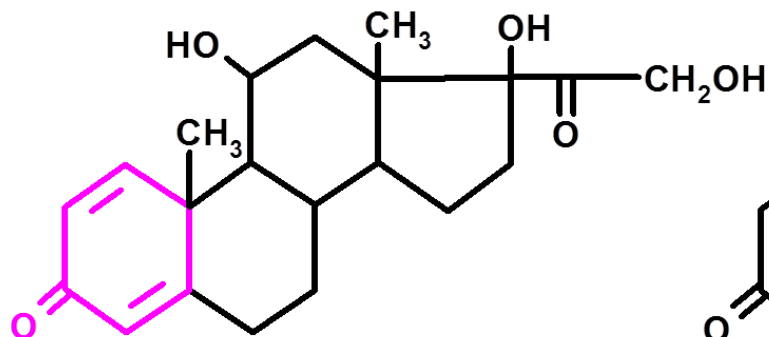
# Структуры некоторых препаратов



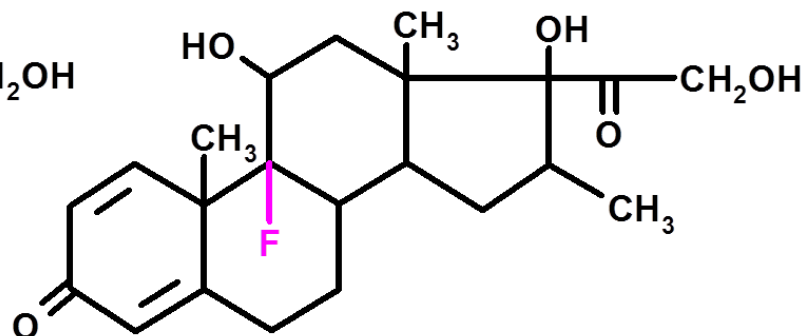
гидрокортизон



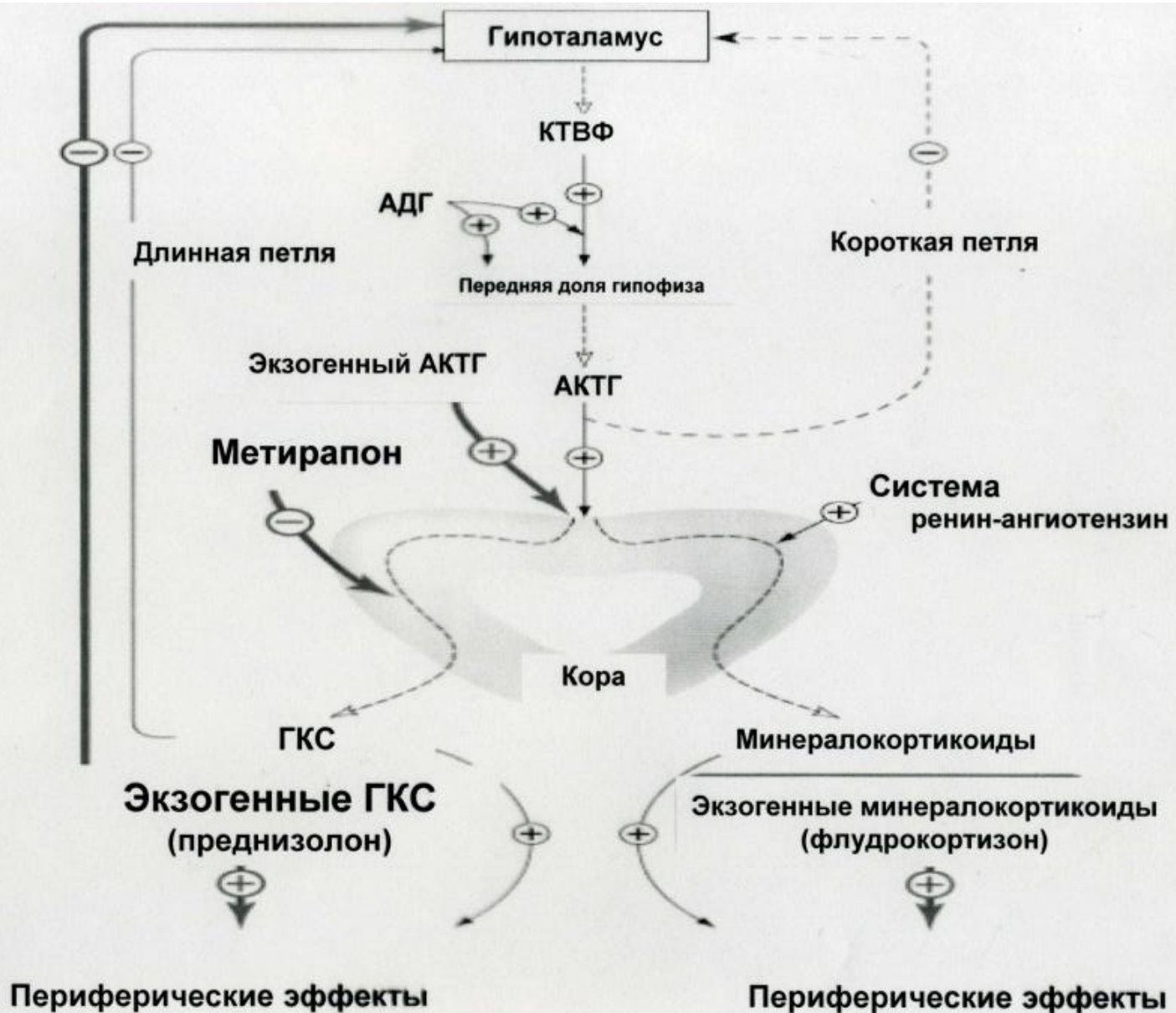
кортизон



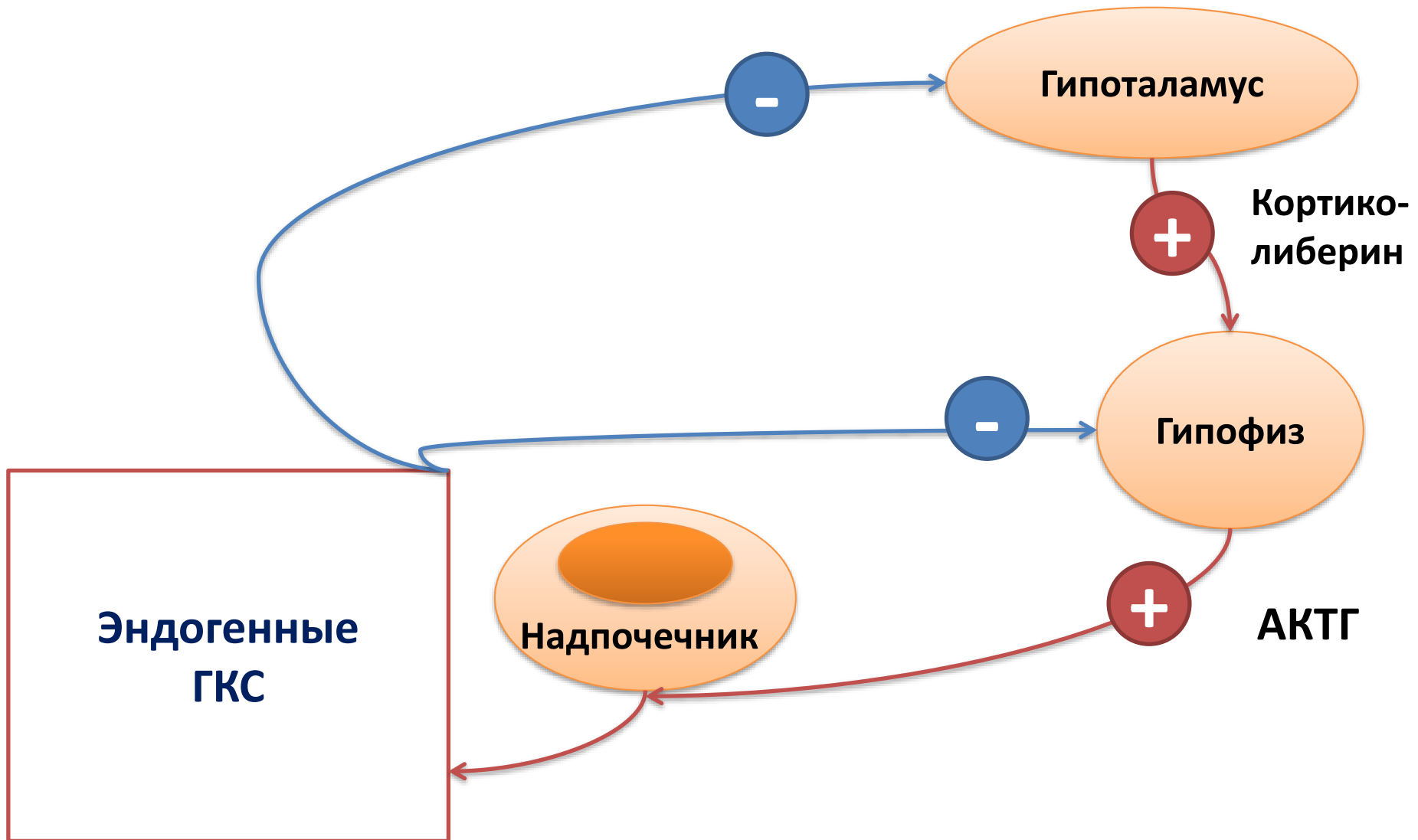
преднизолон

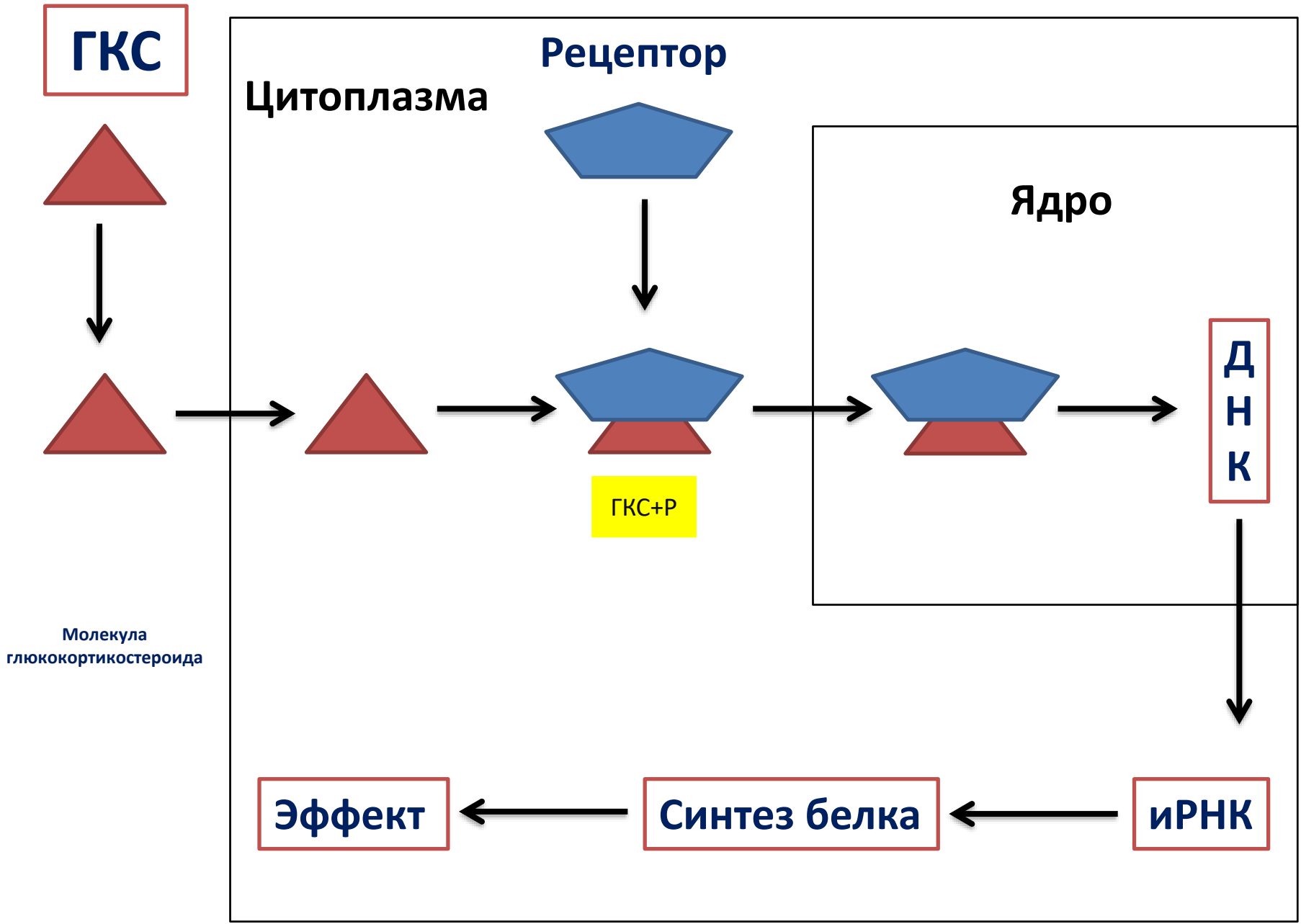


дексаметазон

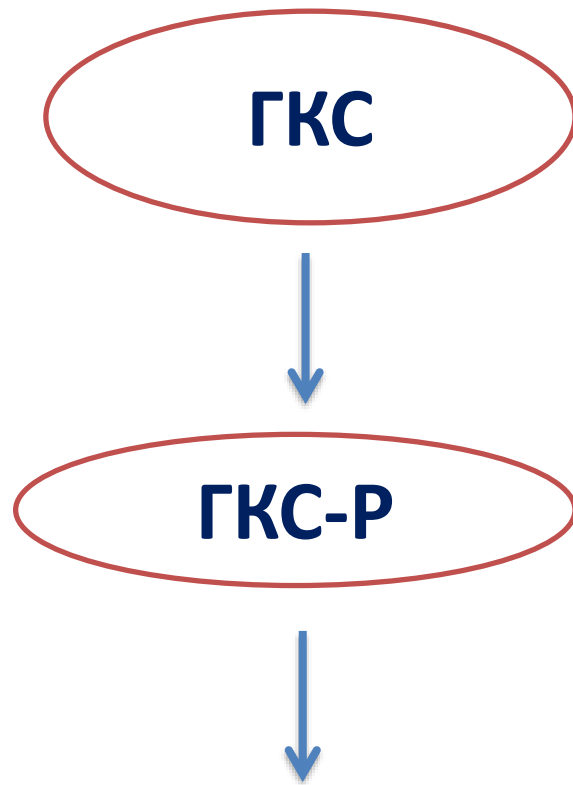


# Механизм регуляции секреции ГКС





# Механизм действия ГКС



**Димеризация, миграция к ядру клетки, взаимодействие с ДНК, модификация транскрипции генов, активация и ингибирование синтеза протеинов**



# Классификация ГКС

## ГКС для системного применения:

- Короткого действия (8-12ч) – Гидрокортизон
- Средней продолжительности действия (12-36ч) – Преднизолон, Метилпреднизолон, Триамцинолон
- Длительного действия (36-72ч) – Дексаметазон, Беклометазон

# Характеристика ГКС для системного применения

Препарат	Аффинитет	Противовосп. активность	Задержка Na <sup>+</sup>	Длительность действия (ч)
Гидрокортизон	1	1	1	8-12
Преднизолон	2,2	4	0,8	12-36
Метилпреднизолон	11,9	5	миним.	12-36
Триамцинолон	1,9	5	0	12-36
Дексаметазон	7,1	30	миним.	36-72
Бетаметазон	5,4	30	0	36-72

# Классификация ГКС

## ГКС для местного применения:

- «ингаляционные» ГКС – Будесонид, Беклометазон, Флутиказон, Мометазон, Флунизолит
- «накожные» ГКС -  
Флуоцинолон, Флуметазон, Будесонид

# ГКС

## Метаболическое действие

- Углеводный обмен: уменьшение захвата и утилизации глюкозы, увеличение глюконеогенеза – гипергликемия
- Белковый обмен: преобладание распада над синтезом
- Жировой обмен: перераспределение жира

## Регуляторное действие

- Уменьшение вазодилатации и экссудации жидкости; в очаге «острого» воспаления – уменьшение «входа» и активности лейкоцитов; в очаге «хронического» воспаления» – уменьшение активности мононуклеаров, уменьшение пролиферации сосудов, ослабление фиброза; в лимфоидной ткани – уменьшение клональной экспансии Т- и В-лимфоцитов, уменьшение активности цитокин-секретирующих Т-лимфоцитов

# Влияние ГКС на обмен веществ (1)

- **Углеводы:** снижение захвата и утилизации глюкозы при активации глюконеогенеза – тенденция к гипергликемии
- **Протеины:** повышение катаболизма, снижение анаболизма
- **Липиды:** перmissive действие по отношению к липолитическим гормонам и перераспределение жира

# Влияние ГКС на углеводный обмен



## **Влияние ГКС на обмен веществ (2)**

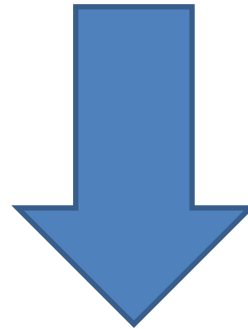
- **Отрицательный азотистый баланс – задержка репаративных процессов (клеточной пролиферации)**
- **Повышение выделения ПТГ, экскреции  $\text{Ca}^{2+}$  с мочой**
- **Снижение активности остеобластов, повышение активности остеокластов**

# Влияние ГКС на белковый обмен

Синтез белка



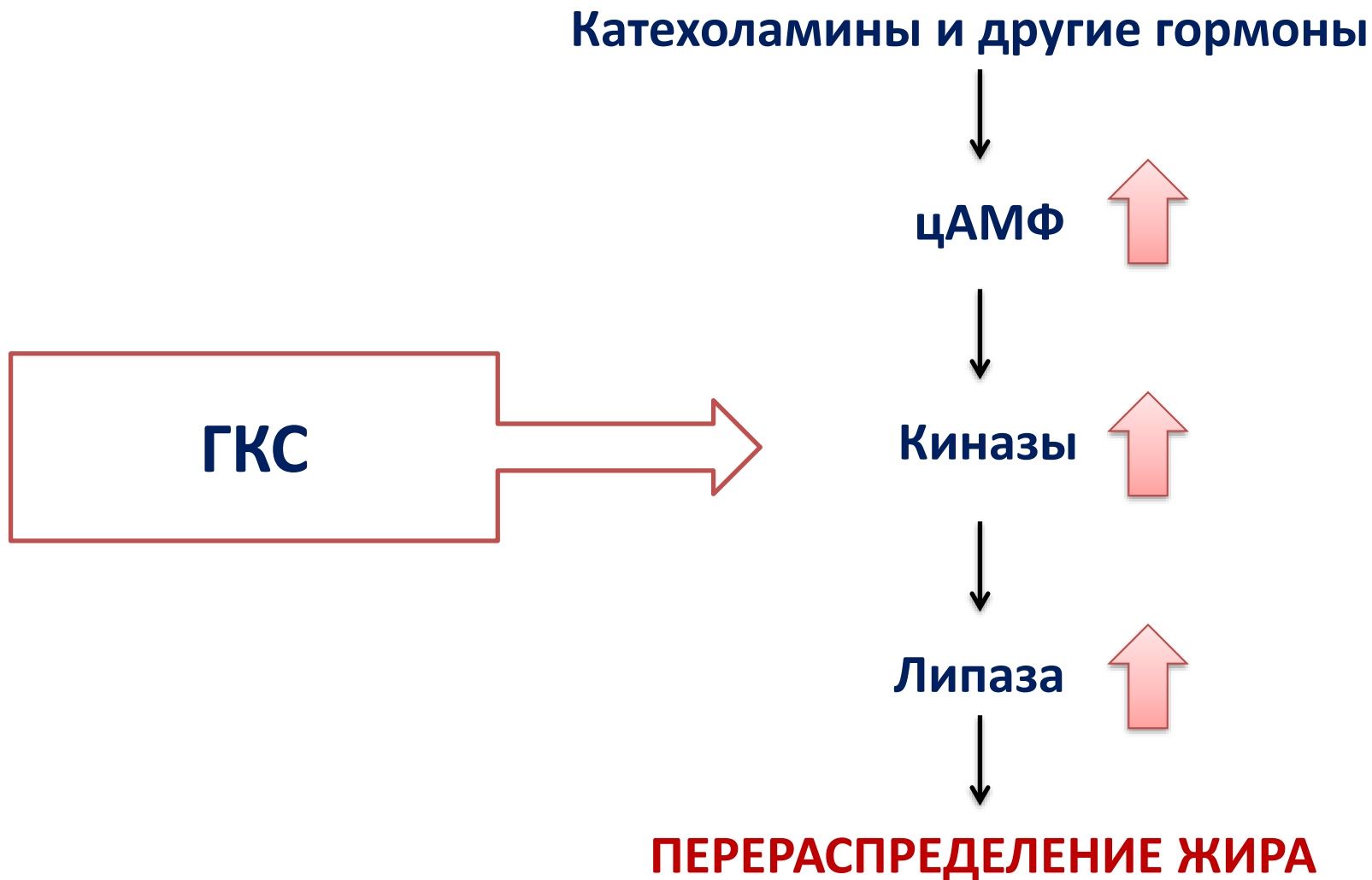
Распад белка



**АТРОФИЯ МЫШЦ**



# Влияние ГКС на жировой обмен



# Механизм действия противовоспалительных средств

## Мембранные фосфолипиды

↓ Фосфолипаза A<sub>2α</sub>

← ГКС

Подавление экспрессии

Арахидоновая кислота

5-липоксигеназа

Циклоксигеназа-2

← НПВС

Блокатор 5-ЛОГ  
зилеутон

5 - HPETE

5-АСК

Циклические эндопероксиды  
(PGG<sub>2</sub>; PGH<sub>2</sub>)

← Лейкотриен A<sub>4</sub> (ЛТА<sub>4</sub>)  
LTV<sub>4</sub>  
хемотаксис

PGI<sub>2</sub>  
вазодилатация,  
снижение агрегации  
тромбоцитов

TXA<sub>2</sub>  
вазоконстрикция,  
агрегация  
тромбоцитов

Вазодилатация,  
бронхоспазм,  
увеличение проницаемости  
сосудов

ЛТС<sub>4</sub>

ЛТD<sub>4</sub>

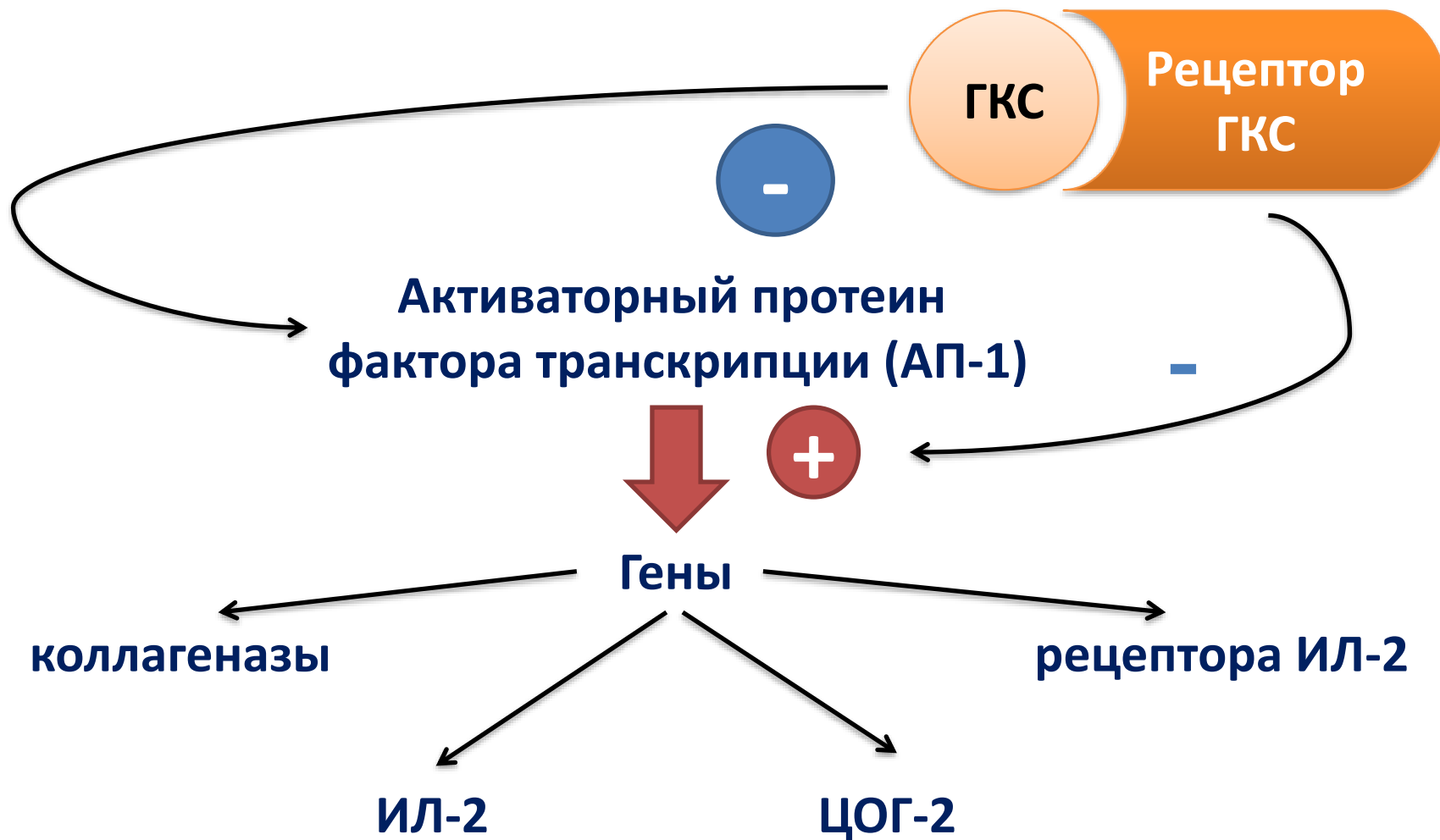
ЛТЕ<sub>4</sub>

PGE<sub>2</sub>  
Вазодилатация,  
гиперальгезия,  
гипертермия

PGF<sub>2α</sub>  
Повышение  
сократительной  
активности  
миометрия

Блокаторы  
лейкотриеновых  
рецепторов

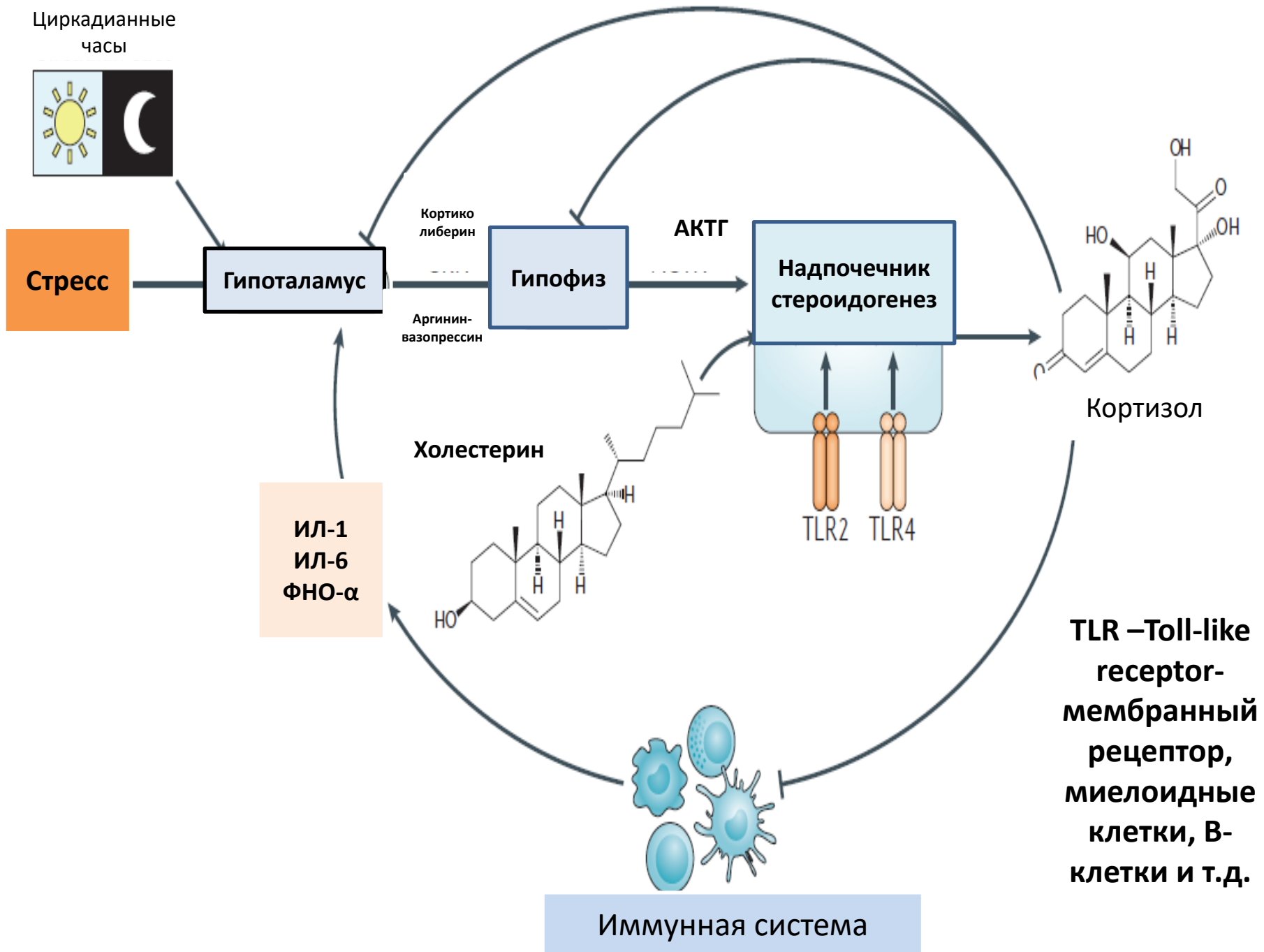
# Механизм действия ГКС



# Механизм действия ГКС

## Противовоспалительное и иммунодепрессивное действие:

1. Ингибирование транскрипции генов ЦОГ-2, цитокинов, клеточных молекул адгезии, индуцированной формы NO-синтазы
2. Блокада  $D_3$ -зависимой индукции гена остеокальцина в остеобластах и модификация транскрипции генов коллагеназы
3. Увеличение синтеза и высвобождения аннексина-1 (обладает противовоспалительным действием на клетки «воспаления», ослабляет выделение медиаторов воспаления, обеспечивает существование обратной отрицательной связи между уровнем ГКС, гипоталамическими факторами и продукцией АКТГ)



# **Противовоспалительный эффект ГКС**

**Основные мишени:**

- **Медиаторы воспаления**
- **Сосудистый компонент**
- **Клетки, участвующие в воспалении**

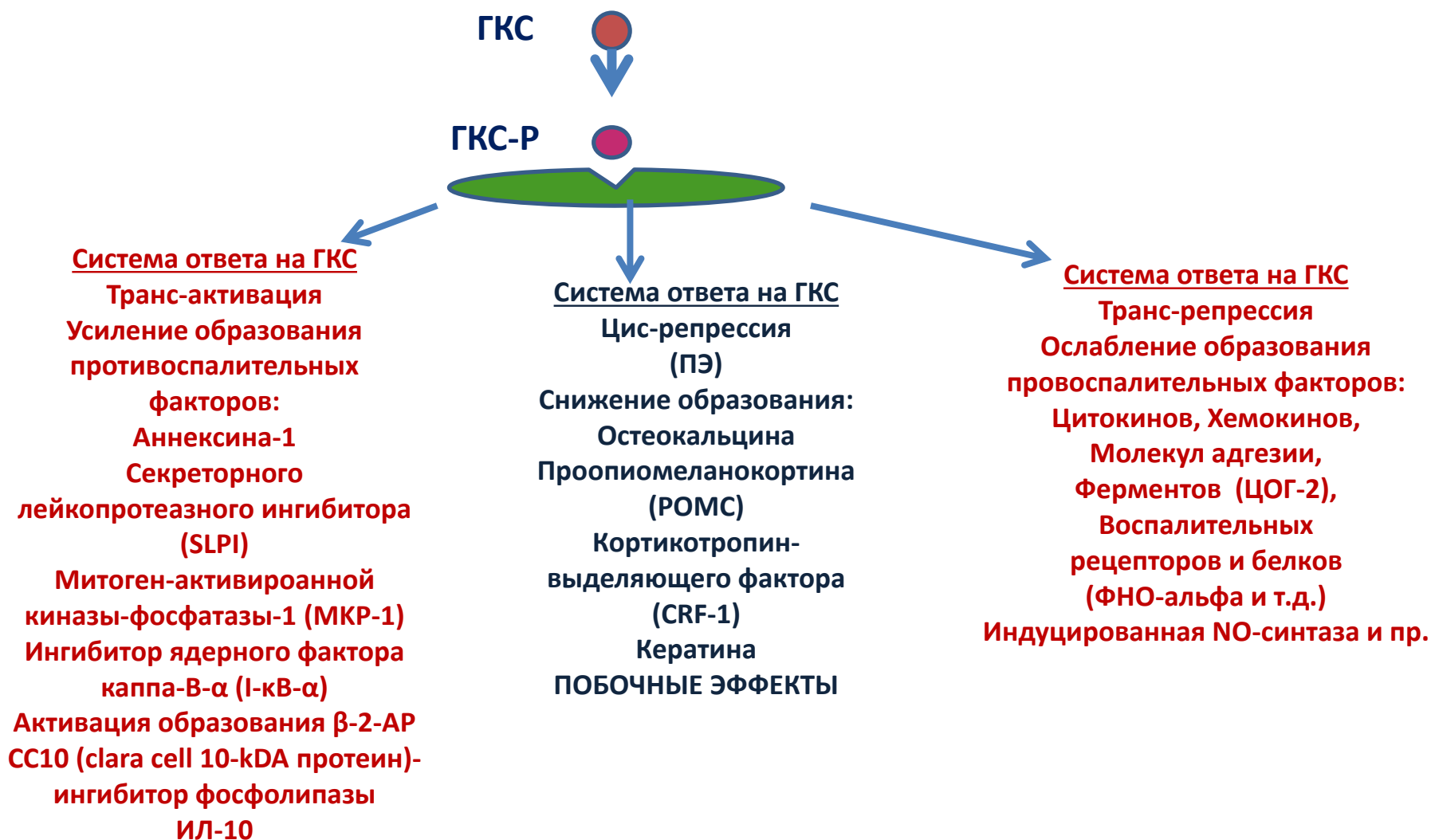
# **Влияние ГКС на медиаторы воспаления**

Вызывают снижение:

1. Экспрессии ЦОГ-2
2. Образования ИЛ-1-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , факторов адгезии клеток
3. Концентрации компонентов комплемента
4. Образования NO
5. Высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток

Вызывают повышение синтеза ИЛ-10, ИЛ-1-растворимого рецептора, аннексина-1

# ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (принципы действия)





# Противовоспалительное действие ГКС



# Влияние ГКС на клетки воспаления

Вызывают снижение:

1. Активности нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток
2. Активности  $T_h$ -лимфоцитов
3. Клональной пролиферации Т-лимфоцитов
4. «переключения» реакции  $T_h1$  на  $T_h2$
5. Функции фибробластов
6. Продукции коллагена, глюкозаминогликанов
7. Активности остеобластов

Вызывают повышение активности остеокластов

# Противовоспалительный эффект ГКС

- Острое воспаление: снижение мобилизации и активности лейкоцитов
- Хроническое воспаление: снижение активности GM-CSF, торможение ангиогенеза, фиброза
- Лимфоидная ткань: снижение активности цитокин-секретирующих Т-клеток.  
Переключение Th1 на Th2

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

# **Иммунодепрессивный эффект ГКС**

- **Угнетение фазы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов**
- **Угнетение продукции цитокинов**
- **Снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов**
- **Угнетение пролиферации В-лимфоцитов**
- **Подавление высвобождения БАВ из ТК**

# **Влияние ГКС на кроветворение**

- **Снижение количества эозинофилов и лимфоцитов**
- **Одновременное повышение содержания ретикулоцитов и нейтрофилов**

# Особенности применения ГКС

## Способы введения:

- Внутрь
- Внутримышечно
- Внутривенно
- В полость сустава
- Ингаляционно
- В конъюнктивальную полость
- Интраназально
- На пораженную кожу

# Применение ГКС

1. **Заместительная терапия (болезнь Аддисона)**
2. **Для достижения противовоспалительного и иммунодепрессивного эффектов при:**
  - 1) **БА**
  - 2) **Воспалительных заболеваниях кожи, носа, глаз**
  - 3) **Тяжелых реакциях гиперчувствительности**
  - 4) **Заболеваниях с аутоиммунным и воспалительным компонентом (РА, болезнь Крона, НЯК, некоторые формы гемолитической анемии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ и др.)**
  - 5) **При пересадке органов и костного мозга**
3. **Для лечения онкологических заболеваний**
  - 1) **В комбинации с цитотоксическими ЛС (некоторые формы лейкозов)**
  - 2) **Первичные опухоли или метастазы в ГМ (для снижения отека ГМ)**



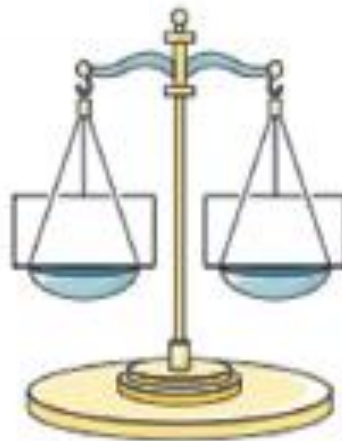
**РИСК прогрессирования  
заболевания (1)**

**РИСК ПЭ ГКС (2)**



**1**

**2**



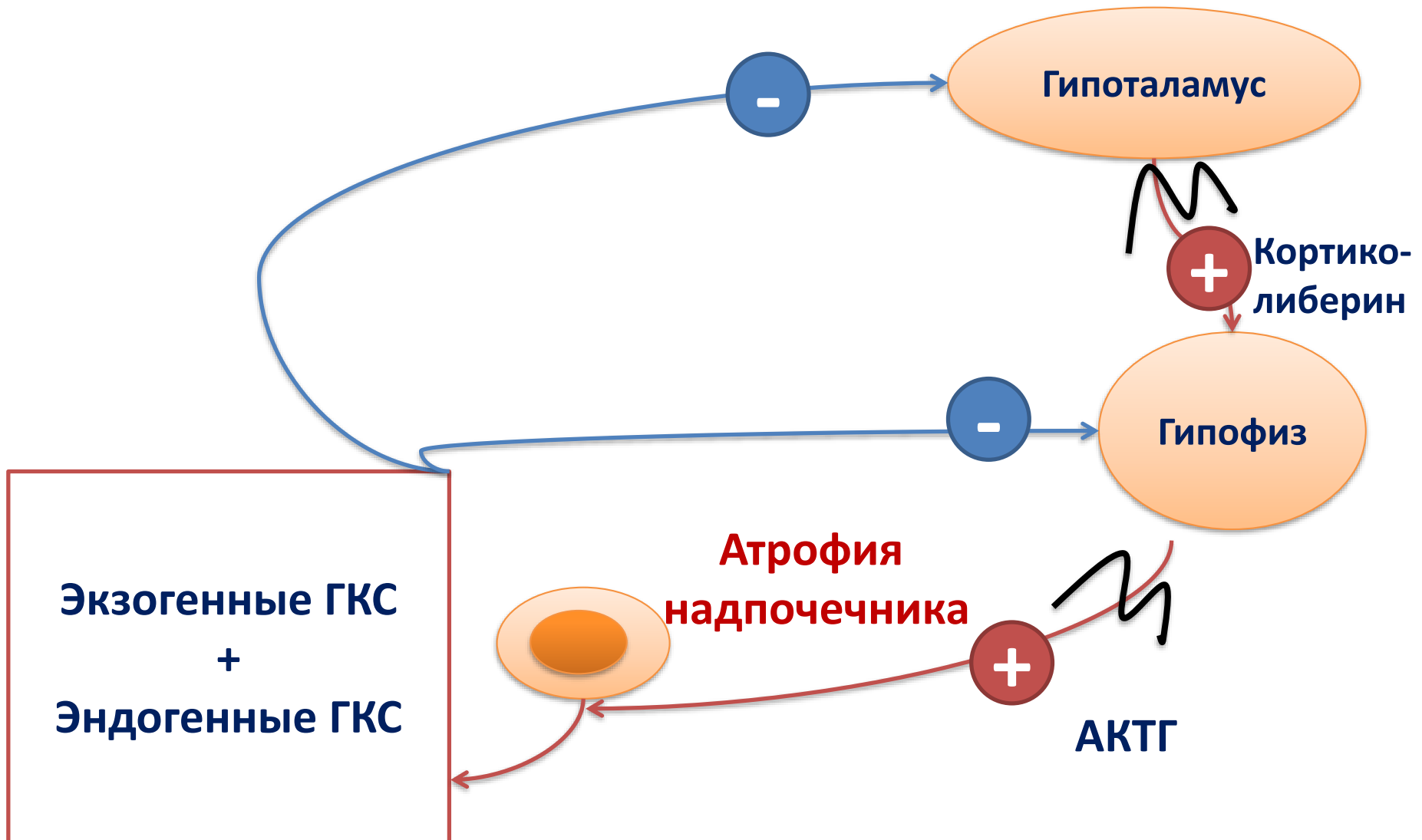
**ДОЗА ГКС**



# Побочные эффекты ГКС (1)

- Атрофия надпочечников
- Метаболические эффекты
- Артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия
- Психотические реакции
- Глаукома, катаракта

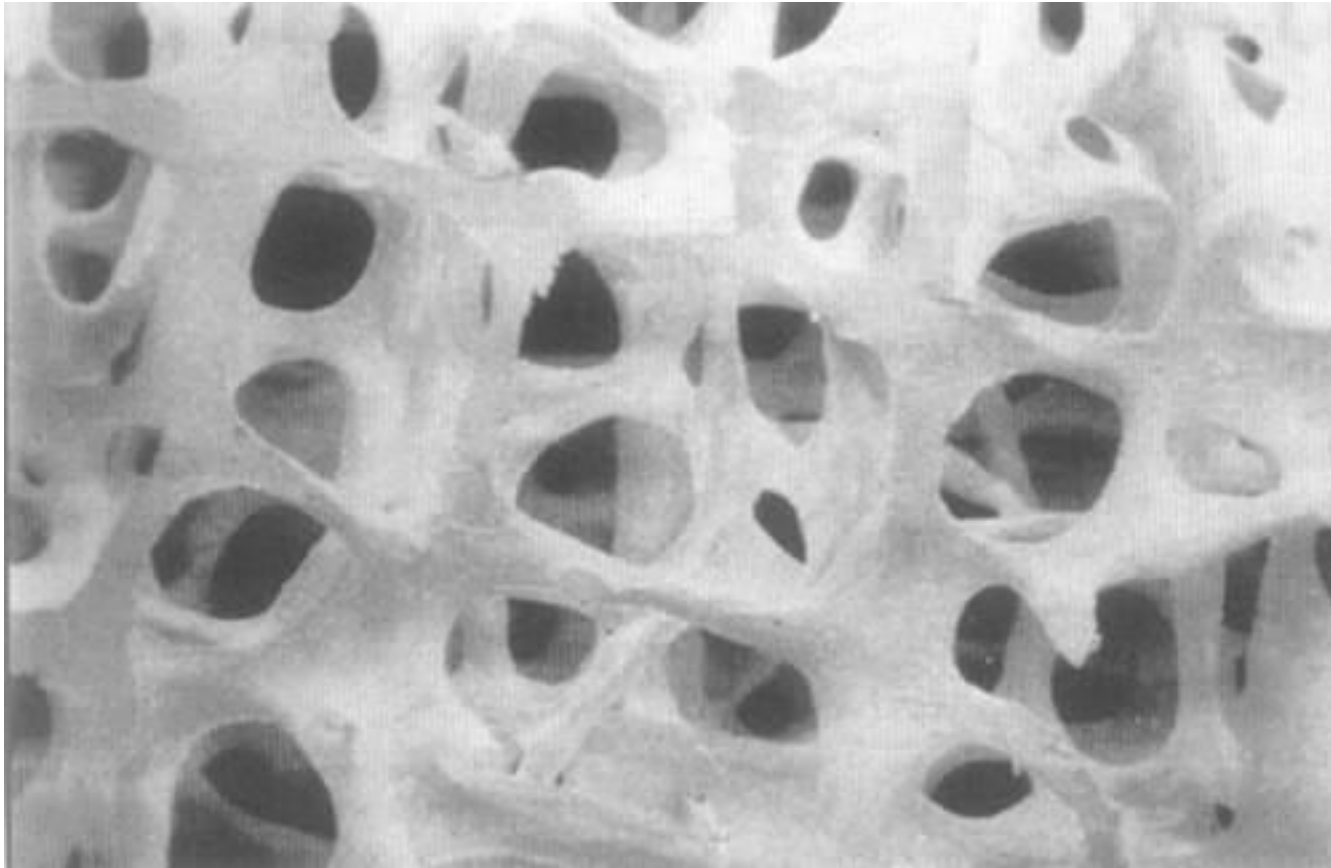
# Механизм развития атрофии надпочечников



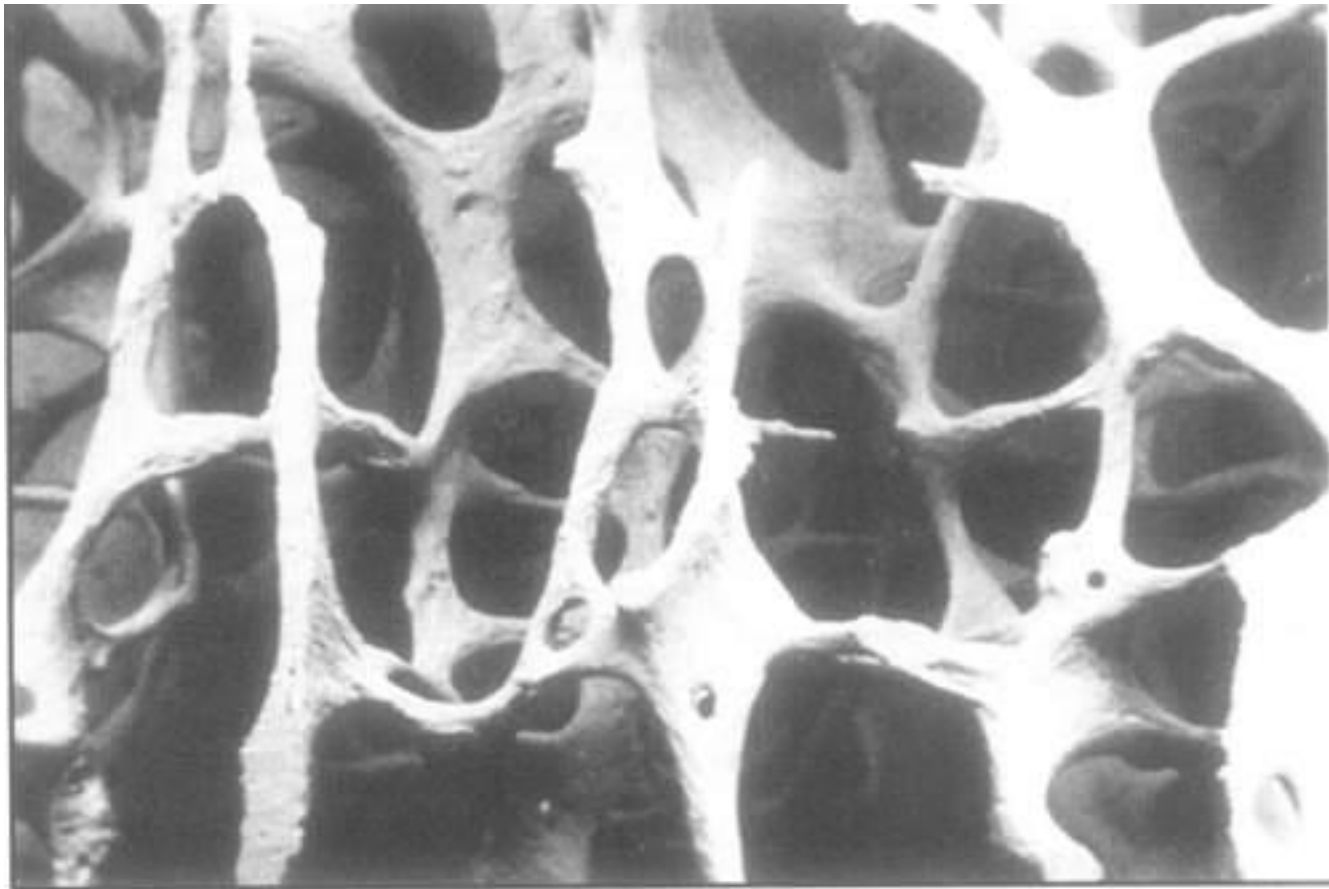
# Глюкокортикостероиды

- Блок витамин D-3 – зависимой индукции гена остеокальцина в остеобластах
- Ослабление экспрессии генов MMP

# Нормальная костная ткань (электронная микроскопия)

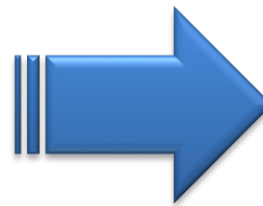
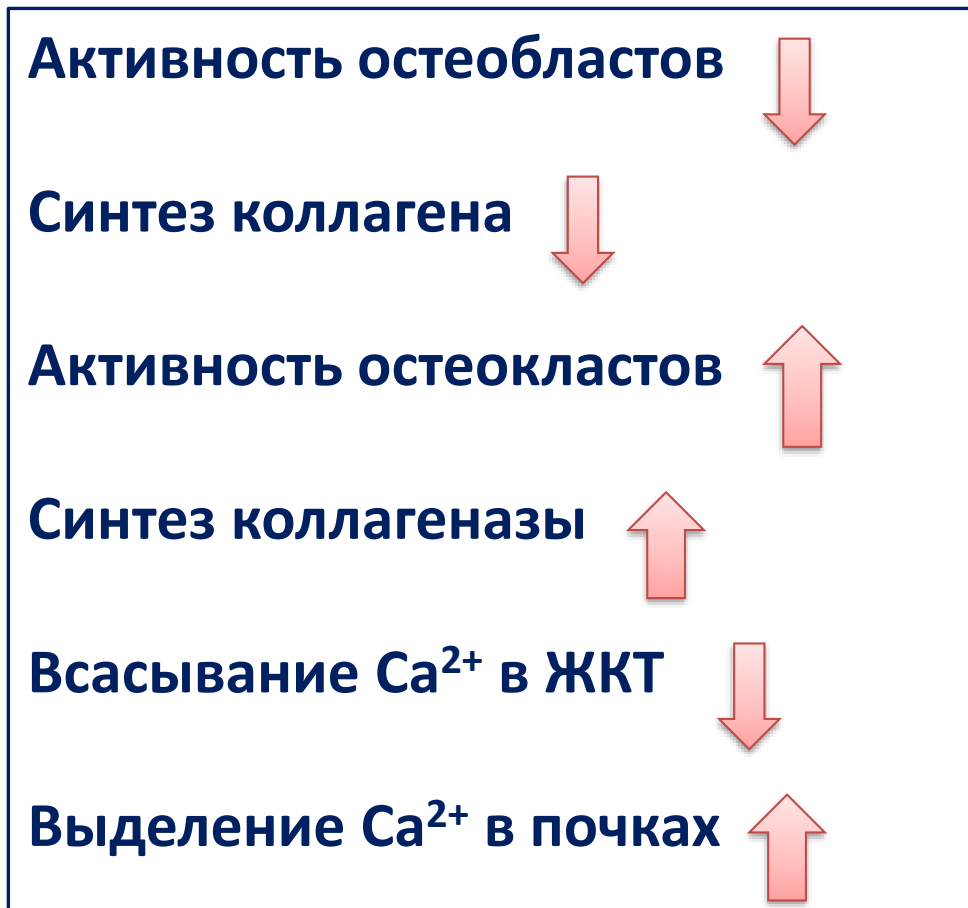


**Остеопороз, вызванный ГКС при  
длительном применении  
(электронная микроскопия)**



# Побочные эффекты ГКС (2)

## Влияние на кости



**ОСТЕОПОРОЗ**

# Побочные эффекты ГКС (3)

- Подавление реакции на инфекцию
- Угнетение синтеза ГКС
- Синдром Кушинга
- Атрофия мышц
- Остеопороз
- Гипергликемия
- Задержка роста у детей

эйфория (затем  
депрессия/  
эмоциональная  
лабильность)

Buffalo hump

гипертензия

тонкая  
кожа

мышечные потери -  
тонкие конечности

внутричерепная  
гипертензия

катаракта

лунообразное  
лицо,

увеличение  
абдоминального  
жира

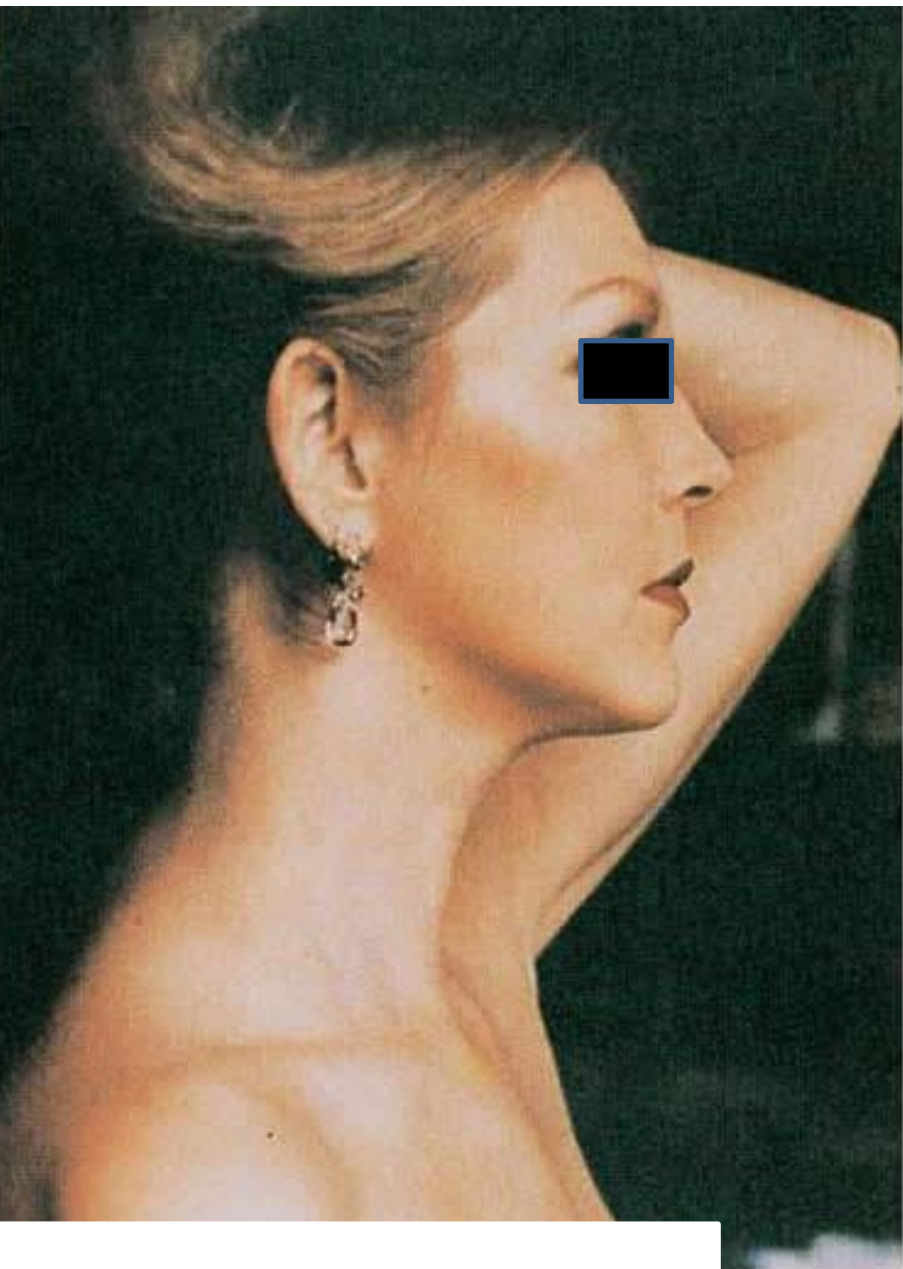
аваскулярный  
некроз шейки

синяки

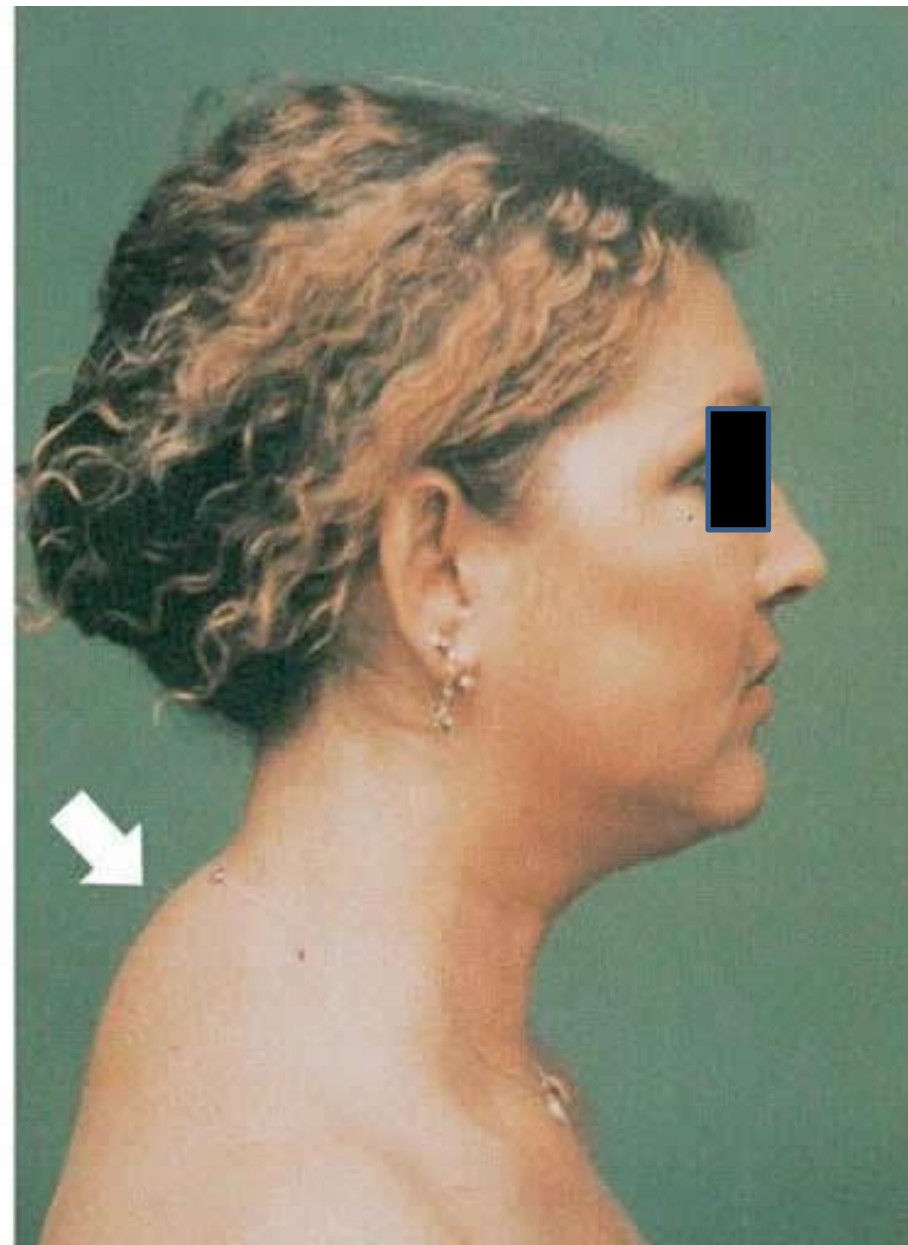
плохое  
заживление  
ран







**До применения ГКС**



**Проявления синдрома Кушинга**

# **Побочные эффекты ГКС (4)**

- **Повышение внутричерепного давления**
- **Повышение свертываемости крови**
- **Лихорадка**
- **Нарушение менструального цикла**
- **Грибковые поражения полости рта**
- **Атрофия кожи, угри, кровоизлияния**
- **Гирсутизм (женщины)**

# Побочные эффекты ГКС (5)

## Костно-мышечная система

- Миопатия
- Остеопороз
- Паталогические переломы
- Компрессионные переломы позвонков
- Асептический некроз головки бедренной кости

# Побочные эффекты ГКС (6)

## Кожа:

- Кровоизлияния
- Угри
- Стрии
- Истончение кожи
- Атрофия кожи и подкожной жировой клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)
- гирсутизм

# Побочные эффекты ГКС (7)

## Желудочно-кишечный тракт

- **Стероидные язвы желудка и кишечника**
- **Кровотечения и перфорации**
- **Эзофагит**
- **Диспепсия**
- **Панкреатит**

# Побочные эффекты ГКС (8)

## Эндокринная система

- Задержка полового созревания
- Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
- Замедление роста у детей
- Нарушение менструального цикла (вторичная аменорея)
- Стероидный диабет, манифестация латентного диабета

# Побочные эффекты ГКС (9)

## Водно-электролитный обмен

- **Задержка натрия и воды**
- **Гипокалиемия**
- **Отеки**
- **Гиперосмолярная кома**

# Побочные эффекты ГКС (10)

## Метаболические реакции

- Гипергликемия
- Гиперлипидемия
- Повышение аппетита
- Кушингоидный синдром
- Отрицательный азотистый баланс



# Побочные эффекты ГКС (11)

## Центральная нервная система

- Неустойчивое настроение
- Психоз
- Синдром псевдоопухоли мозга
- Эйфория

# Побочные эффекты ГКС (12)

## Иммунитет:

- «смазывание» клинической картины инфекций
- активизация туберкулеза и иных инфекций

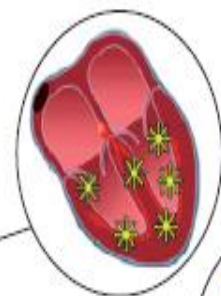
## Глаза:

- глаукома
- задняя субкапсулярная катаракта
- экзофтальм

**Поражение ЦНС**



**Поражение миокарда**



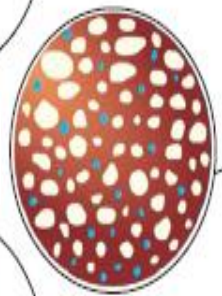
**Атеросклероз артерий**



**Остеопороз позвонков (переломы)**



**Жировая дистрофия печени**



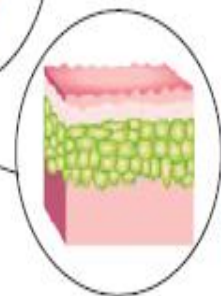
**Сексуальная дисфункция**



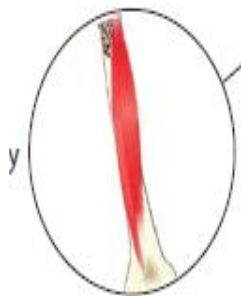
**Остеопороз (головка бедренной кости)**



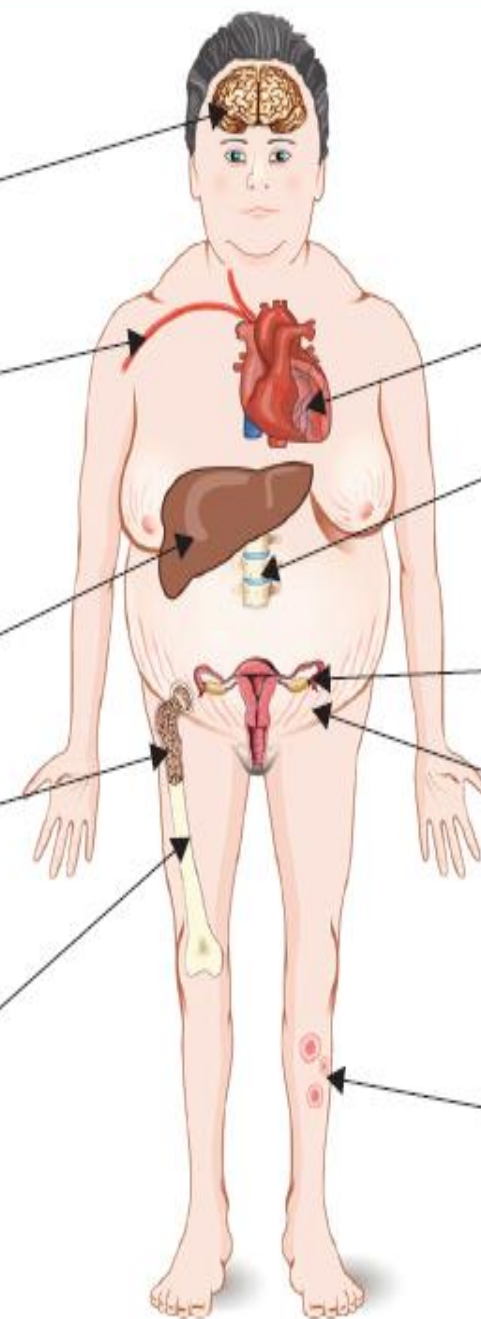
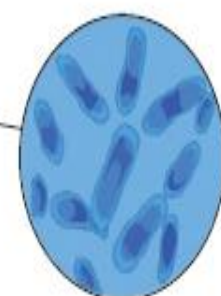
**Висцеральное ожирение**



**Миопатия**



**Инфекция**



# Побочные эффекты ГКС (12а)

Катаракта: вовлечение миграции ЭК хрусталика

Изъязвление слизистых ЖКТ: уменьшение синтеза ПГ, продукции слизи и секреции  $\text{HCO}_3$

Истончение кожи: уменьшение пролиферации фибробластов, нарушение метаболизма внеклеточного матрикса

Гипертензия: увеличение объема плазмы, сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов (+ МК-активность)

Гирсутизм (женщины): изменение продукции тестостерона

Некроз головки бедренной кости: апоптоз остеоцитов, снижение перфузии костной ткани, увеличение количества жировой ткани в костном мозге

Нарушение заживления ран: уменьшение пролиферации фибробластов и эпидермальных клеток, угнетение синтеза коллагена, уменьшение ангиогенеза

# **АКТГ (кортикотропин)**

- **АКТГ стимулирует синтез и высвобождение ГКС (гидрокортизон), а также некоторых андрогенов из коры надпочечников**
- **Кортикотропин-выделяющий фактор (формируется в гипоталамусе) регулирует высвобождение АКТГ («отрицательная» обратная связь с уровнем ГКС в плазме)**
- **Высвобождение минералокортикоидов из коры надпочечников контролируется ренин-ангиотензиновой системой**

# **Кортикотропин**

- **АКТГ – 39 аминокислотных остатков**
- **Тетракозактрин – 24 аминокислотных остатка**

# **Тетракозактрин**

## **(синтетический аналог АКТГ)**

- **Стимуляция синтеза и высвобождения ГКС**
- **Трофическое действие на клетки коры надпочечников**
- **Регуляция уровня митохондриальных ферментов, участвующих в стероидгенезе**
- **Применяют для диагностики состояния коры надпочечников. Вводят в/м и оценивают уровень гидрокортизона в плазме**

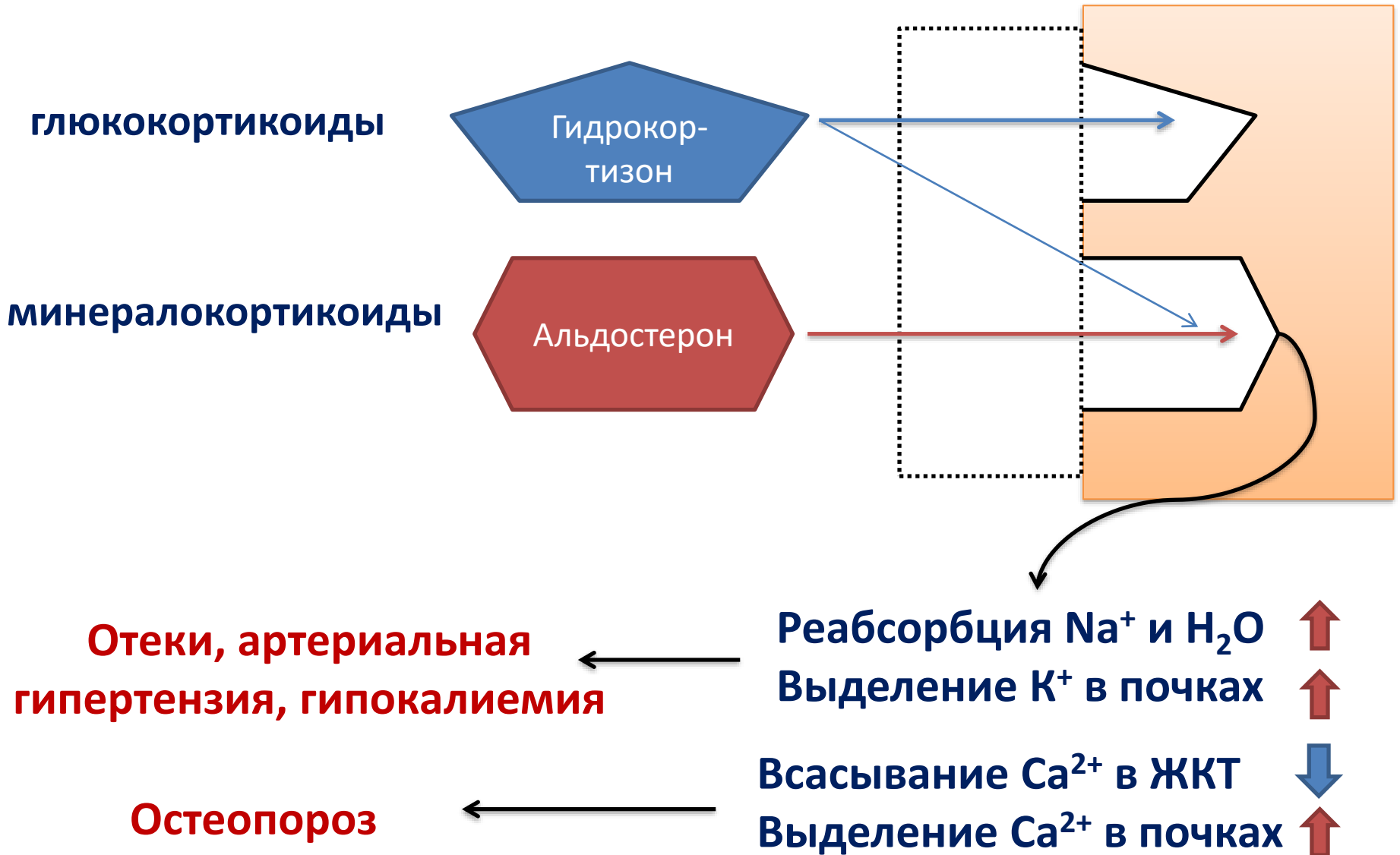
# **Влияние ГКС на водно-солевой обмен**

## **ГКС обладают МК-активностью**

- **Задерживают  $\text{Na}^+$  (увеличение реабсорбции в почках)**
  - **Увеличивается объем плазмы**
  - **Возрастает гидрофильность тканей**
  - **Повышается АД**
- **Повышают секрецию  $\text{K}^+$**

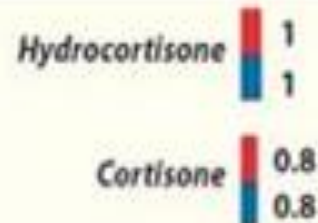


# Влияние ГКС на водно-солевой обмен



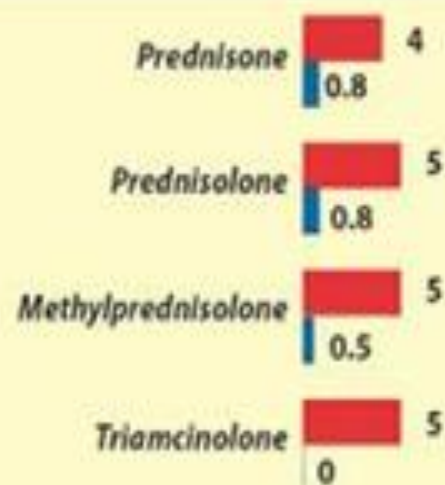
## Glucocorticoids

Short acting  
(1-12 hours)



Anti-inflammatory effect  
Salt-retaining effect

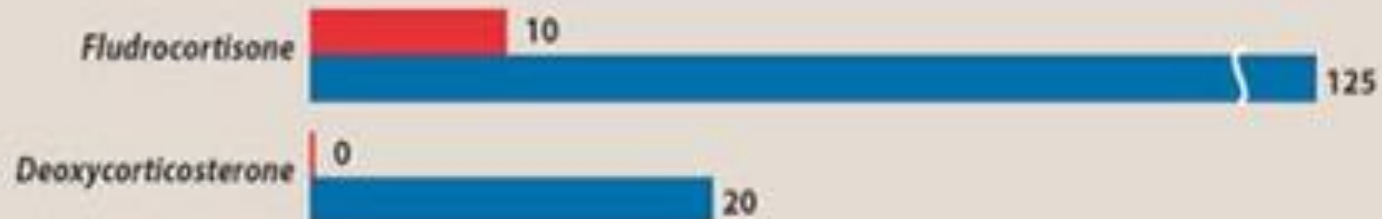
Intermediate acting  
(12-36 hours)



Long acting  
(36-55 hours)



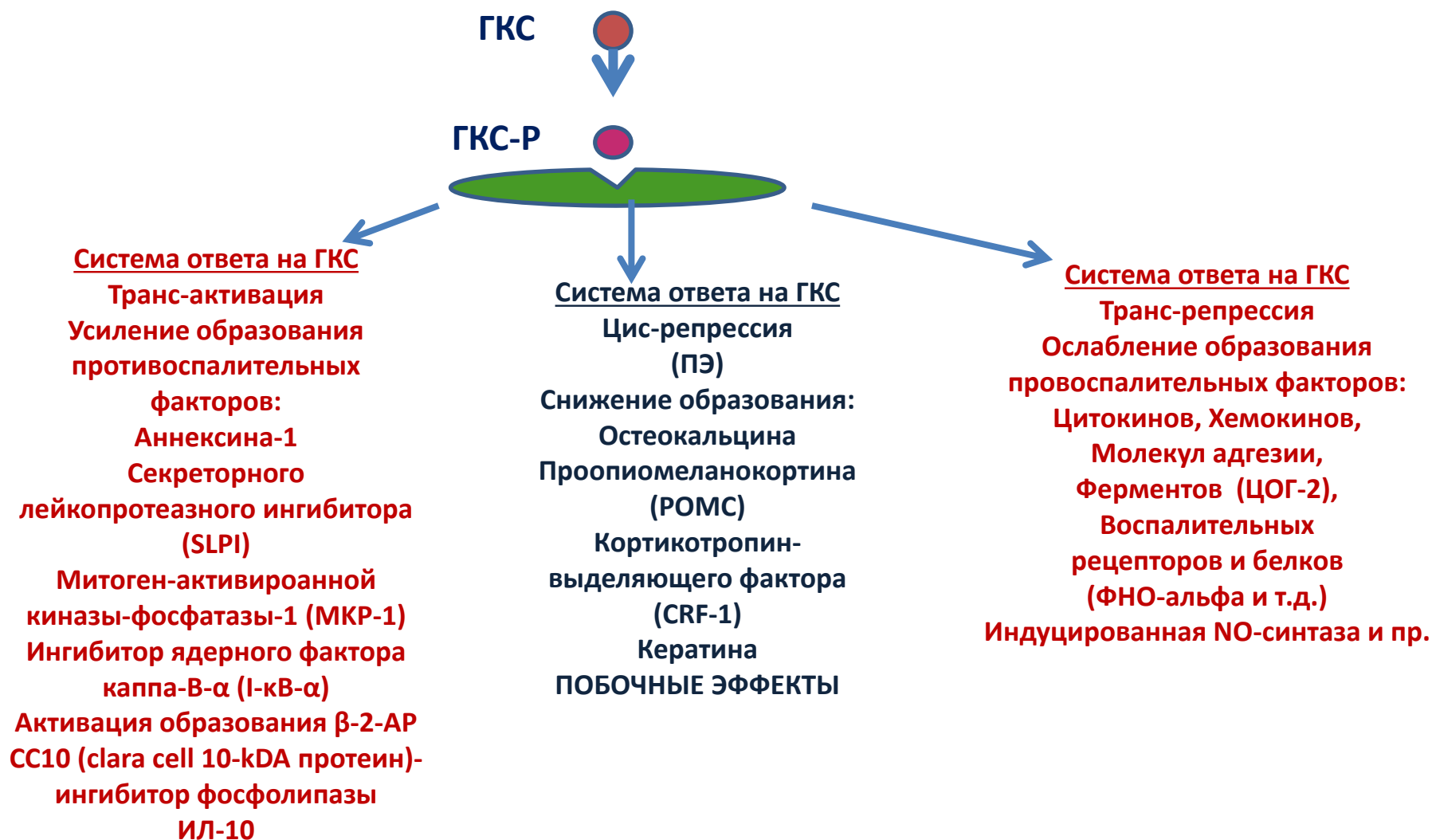
## Mineralocorticoids



# **ГКС для местного применения**

- Будесонид (апулен) – мазь и крем + порошок/ингаляций (пульмикорт, турбохаллер)
- Беклометазона дипропионат – в виде ингаляций при БА и вазомоторных ринитах (поллинозах)
- Флутиказона пропионат (фликситид) - аэрозоль

# ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (принципы действия)



# ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

## «Диссоциированные» ГКС:

- Преимущественное влияние (угнетение) на синтез провоспалительных цитокинов
- **Мапрокорат – нестероидный агонист ГКС-Р**

## Нитро-ГКС:

- **НО-преднизолон, НО-гидрокортизон**

## «Мягкие» ГКС

- **Циклесонид, Лотепрендол**

# Циклесонид

- Низкая биодоступность (энтеральное введение)
- Высокие показатели связывания с белками крови
- Превращается в ДП (при участии эстераз) в дезизобутирил-Циклесонид, обладающий высоким аффинитетом к ГКС-Р (в 12 раз выше, чем у дексаметазона)
- «Быстрый» клиренс из ДП
- Назначают ингаляционно 1 раз в сутки
- Не изменяет уровень эндогенных ГКС в крови

# **Антагонисты ГКС**

- **Ингибиторы синтеза (метирапон, митотан)**
- **Блокада рецепторов ГКС (мифепристон)**

# Минералокортикостероиды

Единственными МКС являются Альдостерон и 11-дезоксикортикостерон

- Главный эффект МКС – влияние на водно-солевой обмен – в дистальных отделах нефрона, повышают обратное всасывание  $\text{Na}^+$  и воды, одновременно усиливается секреция  $\text{K}^+$



# Эффекты минералокортикоидов

## Альдостерон

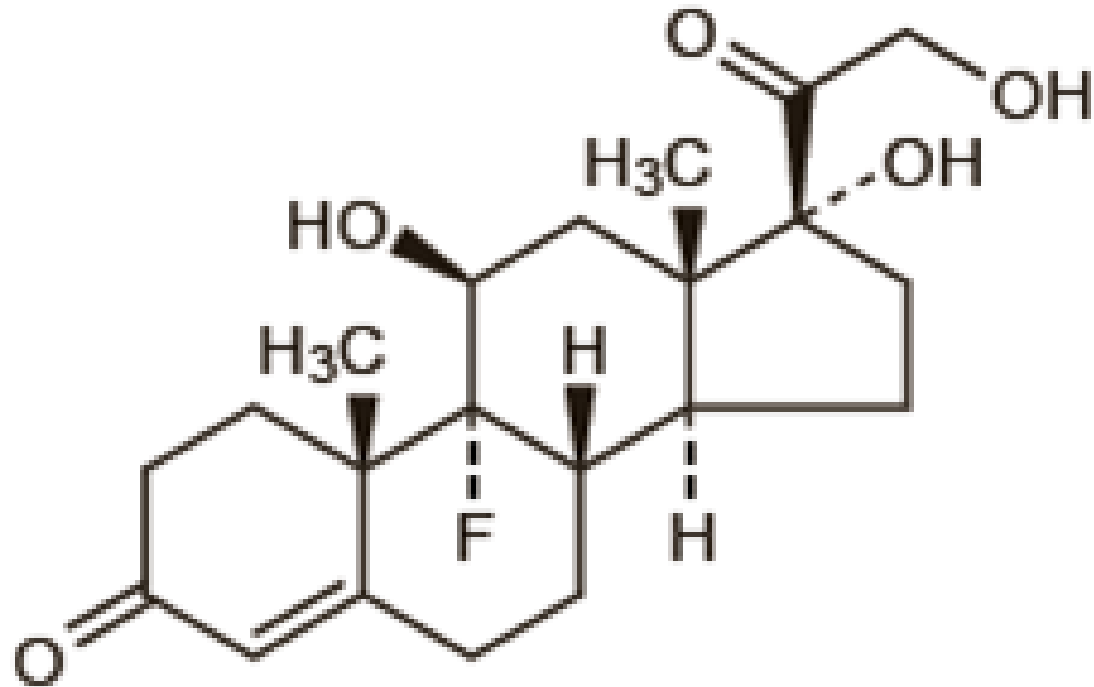
- Увеличение количества каналов для  $\text{Na}^+$  в апикальной мембране
- Повышение числа молекул  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в базолатеральной мембране

**Спиронолактон** – конкурентный антагонист альдостерона

# Минералокортикостероиды

## Флудрокортизон (препарат с МК активностью)

- **Выраженное противовоспалительное действие**
- **Вводится внутрь**
- **Показания: хроническая недостаточность коры надпочечников (в т.ч. при болезни Аддисона), миастения, адинамия (повышает тонус и работоспособность мышц)**



## Флудрокортизон

п/о 50-300 мкг/день вместе с ГКС

# Побочные эффекты МКС

Связаны с чрезмерной задержкой  $\text{Na}^+$  и воды

- Отеки, пастозность тканей, асцит
- Повышение АД
- Левожелудочковая недостаточность, отек легких

# **Антагонисты минералокортикостероидов**

- **Нарушают их синтез (метопирон)**
- **Блокируют рецепторы МК  
(спиронолактон)**

# Спиринолактон

