



Основные принципы терапии гипо – и гиперкортицизма

**Кадырова Д.М.
Для студентов 3 курса ОМ**

2017-2018 учебный год



Важную роль в организме выполняют надпочечные железы. Надпочечники секретируют кортикостероиды, которые можно разделить на глюкокортикоиды, минералокортикоиды.

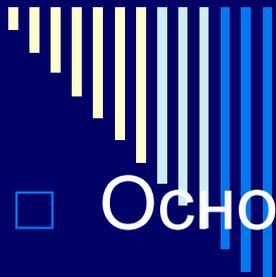


- Кортикостероиды оказывают специфическое действие на обмен веществ и играют важную роль в приспособительных реакциях организма.
- Контроль за продукцией ГК осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортикотропин-рилизинг-фактор, АКТГ)



Механизм действия гормонов

- Прохождение через мембрану клетки
 - Связывание со специфическим стероидным рецептором
 - Проникновение в ядро клетки
 - Влияние на синтез белков
-



- Основным минералокортикостероидом являются альдостерон, главным проявлением физиологической активности его является влияние на водно-солевой обмен
- Поддерживает постоянный объем жидкости в организме

Отсутствие альдостерона:

-  потеря натрия с мочой;
-  дегидратация;
-  тканевая гипоксия;
-  распад белка.



Препараты минералокортикоидов

- ❑ Дезоксикортикостерона ацетат (Докса)
- ❑ Флудрокортизона ацетат (Кортинеф)
- 📧 В малых дозах минералокортикоидная активность,
- 📧 В больших — глюкокортикоидные свойства



Минералокортикоиды

- Задерживают в организме натрий и воду.
 - Стимулируют выделение калия
-



Показания к применению минералокортикоидов

- Болезнь Аддисона.
 - Снижение функции коры надпочечников (туберкулез).
 - Миастения.
 - Астения, адинамия.
 - Гипохлоремия.
 - Гипотензия (связанная с потерей Na и H₂O).
-



Противопоказания

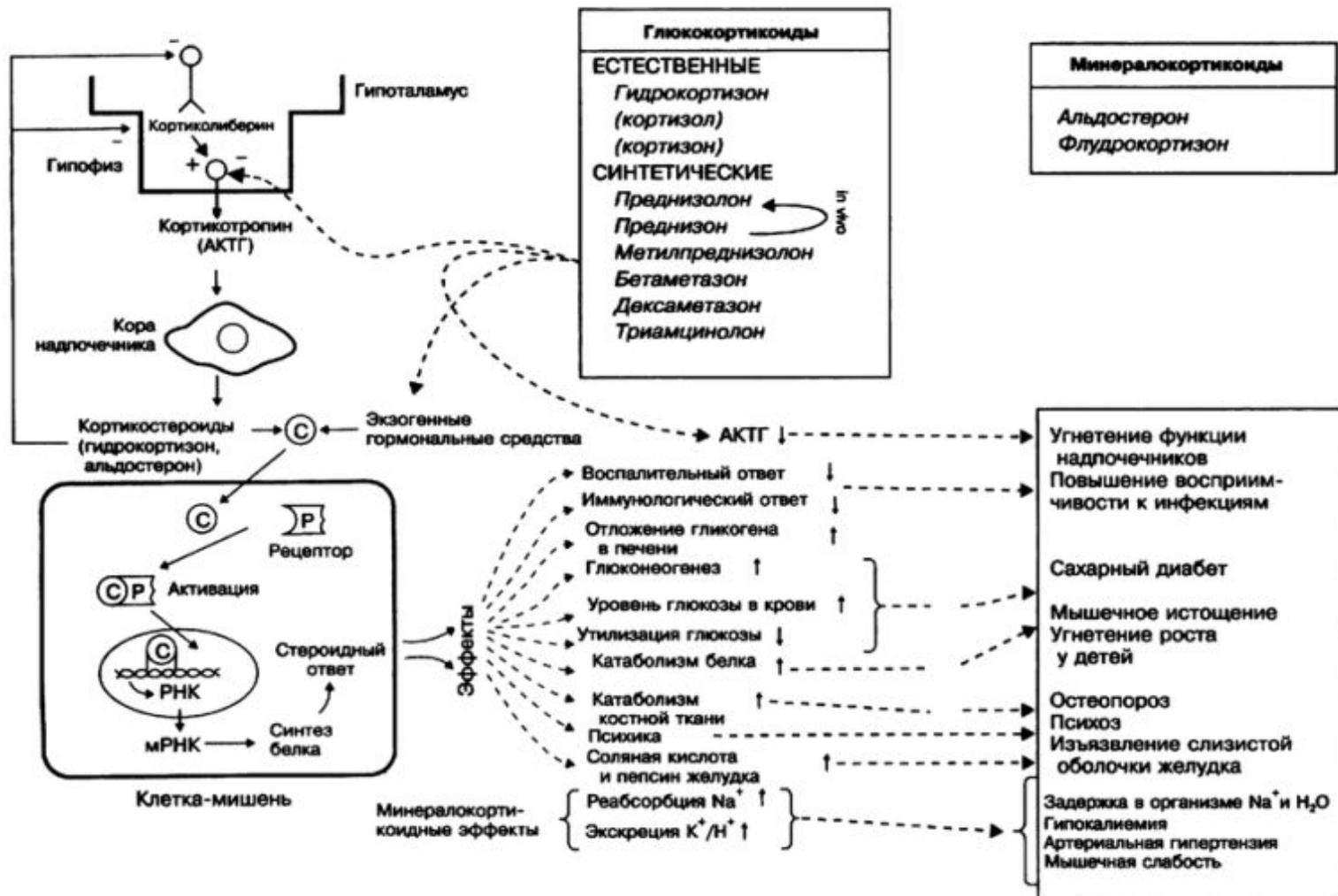
- Артериальная гипертензия.
- Отеки (связанные с сердечной недостаточностью).
- Цирроз печени.
- Спиринолактон
(антагонист минералокортикоидов)



Применение антагонистов минералокортикостероидов

- Аденома надпочечников.
 - Гирсутизм у женщин.
 - В качестве диуретика.
-

Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды)





Препараты глюкокортикоидов

Аналоги естественных гормонов.

- Гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат)

Синтетические производные
гидрокортизона

Преднизолон (Преднизолона ацетат),
метилпреднизолон.



Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов

- Дексаметазон (Дексазон), Триамцинолон (Полкортолон)

Глюкокортикоиды для местного применения

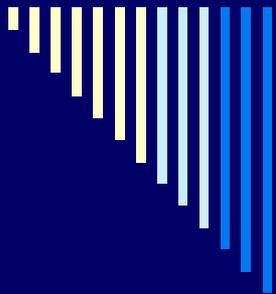
- Флуметазона пивалат (Локакортен, Лоренден), флуоциналона ацетонид (Синафлан).



Продолжение

Глюкокортикоиды для ингаляционного применения

- Беклометазон (Бекотид, Будесонид (Пульмикорт), Флунизолид (ингакорт), Флутиказона пропионат (Фликсоназе).
-



- Глюкокортикоиды оказывают многообразное действие на обмен веществ.
- Влияют на углеводный, белковый, водно-солевой, жировой обмен.



Классификация ГК

- ГК короткого и средней продолжительности действия:

гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон

- ГК средней продолжительности действия

триамцинолон

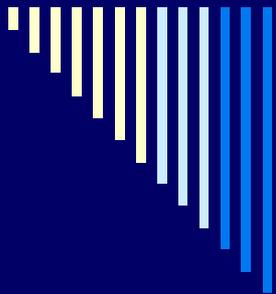
- ГК длительного действия

дексаметазон

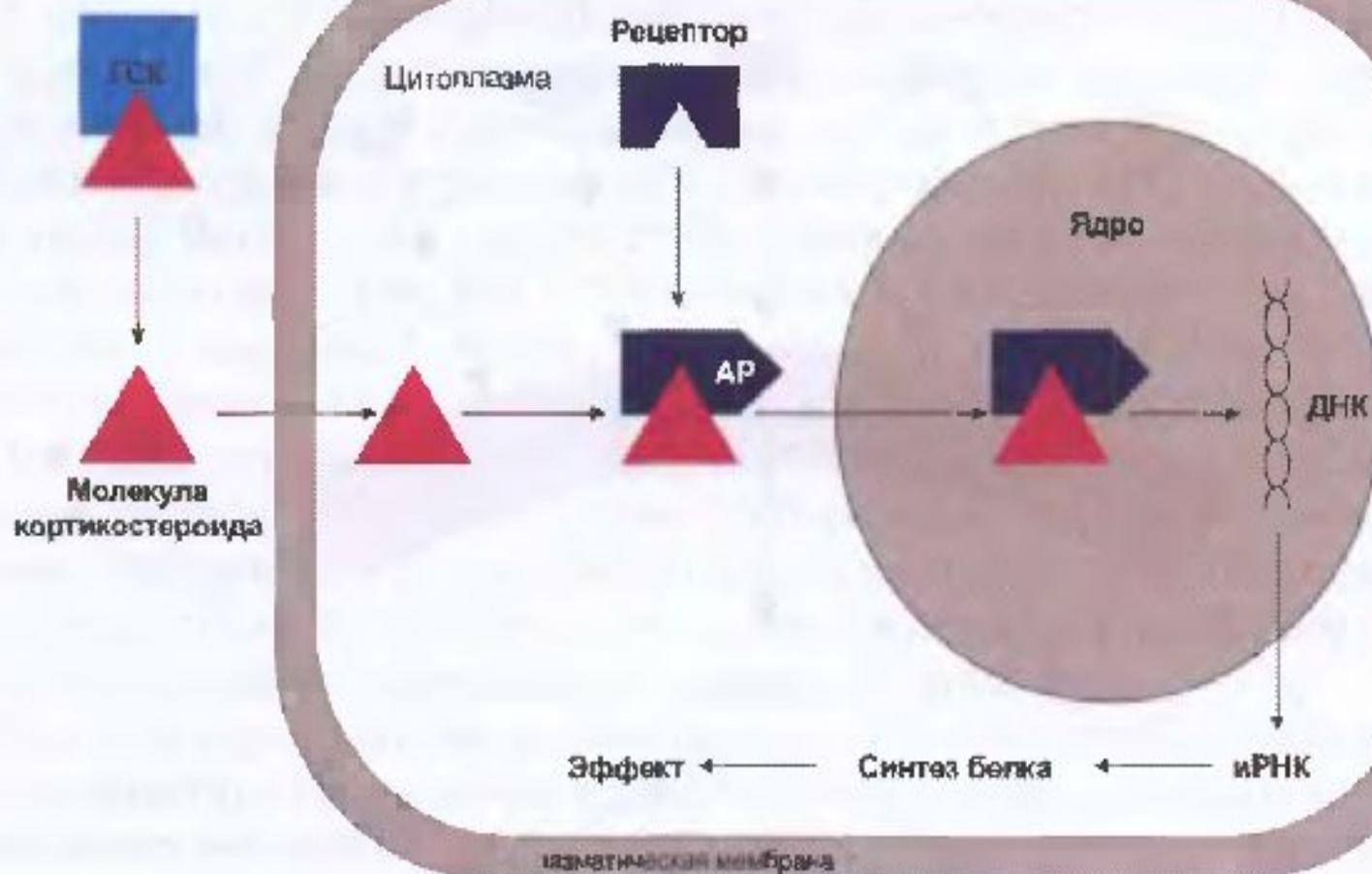


Фармакокинетика глюкокортикоидов

- Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты - водорастворимые (быстрый и кратковременный эффекты)
- Ацетаты и ацетониды нерастворимы в воде (пролонгированное действие в виде суспензии)



- Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое и противошоковое, детоксицирующее действия.



ГСК — глобулин, связывающий кортикостероиды
 АР — активированный рецептор

Рис. 20.2. Схема взаимодействия кортикостероидных гормонов с внутриклеточными рецепторами.

Виды терапевтического действия

Противовоспалительное

Противоаллергическое

Иммунодепрессивное

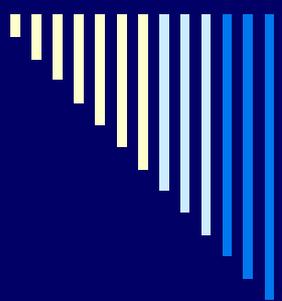
Противошоковое

Антитоксическое

Влияние на
обмен веществ

Глюкокортикоидных средств





Механизм противовоспалительного действия

- ❑ Подавляют активность фосфолипазы A2.
- ❑ Подавляют синтез простагландинов, лейкотриенов, ФАТ.
- ❑ Подавляют активность кининов и бактериальных токсинов.
- ❑ Подавляют систему комплемента.
- ❑ Подавляют эффект интерлейкина -2



Продолжение

- Уменьшают высвобождение гистамина, серотонина, брадикинина.
 - Ограничивают миграцию нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления.
 - Стабилизируют лизосомальные мембраны.
-



- Блокируют фактор, ингибирующий миграцию макрофагов.
- Тормозят транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, (интерлейкинов 1,6,8, фактора некроза опухоли).
- Тормозят транскрипцию и усиливают деградацию генов рецепторов к интерлейкинам 1,2
- Тормозят транскрипцию генов металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы, которые понижают проницаемость сосудистой стенки и снижают рубцевание и деструкцию хрящевой ткани)



Противоаллергическое и иммунодепрессивное действия

- Повышают содержание внутриклеточного цАМФ и уменьшают цГМФ.
 - Ингибируют синтез и секрецию медиаторов аллергических реакций немедленного типа.
 - Влияют на макрофаги.
-



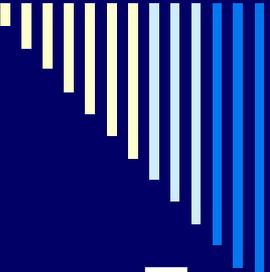
Продолжение

- Снижают число Т-лимфоцитов в крови.
 - Снижают кооперацию Т-и В-лимфоцитов.
 - Угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов.
 - Снижают цитотоксичность Т-лимфоцитов.
-



Продолжение

- Увеличивают количество Т-супрессоров, уменьшают - Т-хелперов.
 - Уменьшают выделение фактора некроза опухоли, выделение интерферона.
-



Противошоковое действие

- Повышают чувствительность сосудистой стенки к адреналину и норадреналину.
 - Восстанавливают нарушенную чувствительность адренорецепторов.
 - Уменьшают синтез серотонина, гистамина.
 - Уменьшают синтез фактора активации тромбоцитов (медиатор шока).
-



Применение глюкокортикостероидов

- **Болезнь Аддисона (лучше гидрокортизон)**
 - **Отек легких, мозга**
 - **Шок, иногда коллапс**
 - **Тяжелые воспалительные процессы с аллергическим компонентом (пневмония, менингит)**
 - **Тяжелое течение инфекционного гепатита, гломерулонефрита**
 - **Ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани (красная волчанка, склеродермия)**
 - **Анкилозирующий спондилит**
 - **Язвенный колит**
 - **Заболевание глаз (острый увеит, аллергический конъюнктивит)**
-



Применение (продолжение)

- Гемолитическая анемия (аутоиммунная)
 - Тяжелые аллергические реакции
 - Пересадка органов (иммунодепрессивное)
 - Тяжелые отравления
 - Опухолевые заболевания (в комплексной терапии)
 - Дыхательные расстройства у детей
 - Местно в виде мазей при инфекционно-аллергических заболеваниях, экзема
 - Тяжело выраженный аллергический ринит
 - Афтозные изъязвления в полости рта
 - Гиперкльциемия, горная болезнь
-

РАННИЕ

1. ВОЗБУЖДЕНИЕ ЦНС

2. ЗАДЕРЖКА НАТРИЯ И ВОДЫ В ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКЕ

3. ПОВЫШЕНИЕ АД

ПОЗДНИЕ

1. ИЗЪЯЗВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ

2. ОСТЕОПОРОЗ

3. МИОПАТИИ

4. ГИПОКАЛИЕМИЯ И ГИПОКАЛИГИСТИЯ

5. СТЕРОИДНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

6. ГЕНЕРАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИИ

7. ТЕРАТОГЕННОСТЬ

8. КАТАРАКТА

9. СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Побочные эффекты глюкокортикоидов

Euphoria
(though sometimes depression or psychotic symptoms, and emotional lability)

Buffalo hump

(Hypertension)

Thinning of skin

Thin arms and legs: muscle wasting

Also:

Osteoporosis

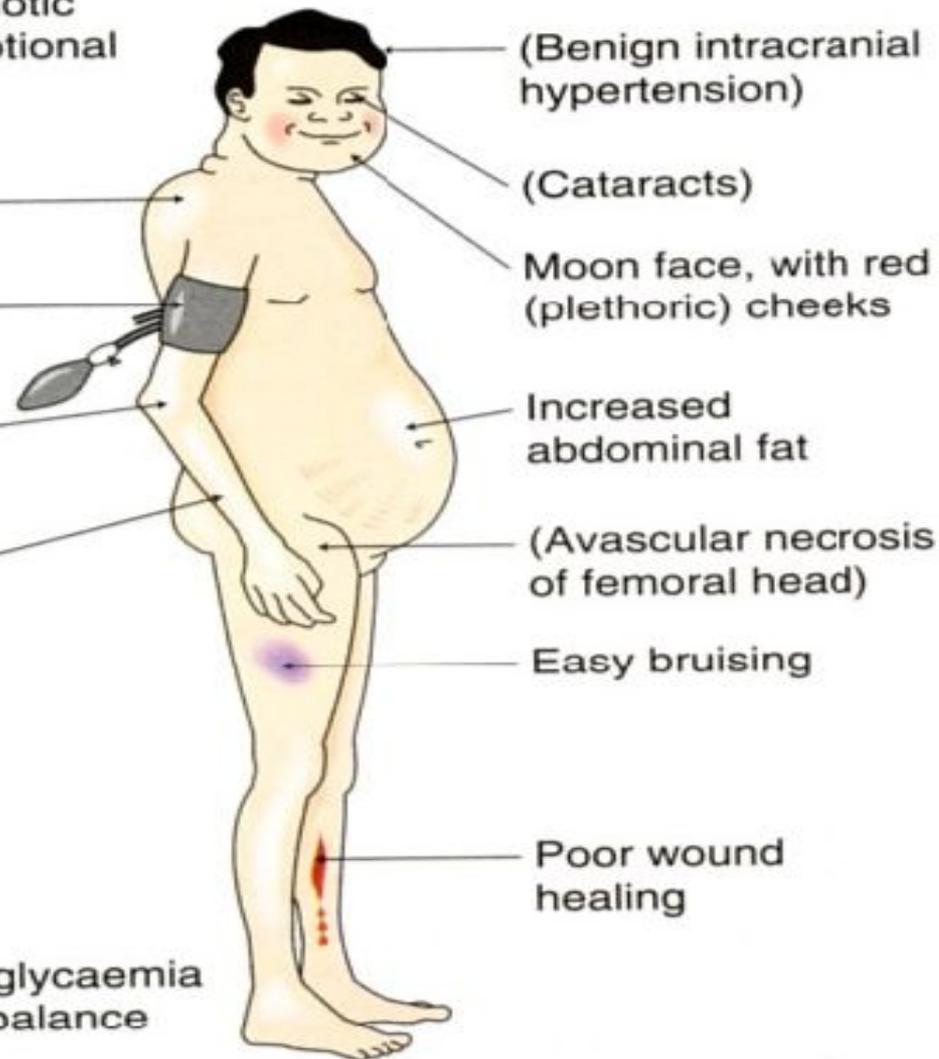
Tendency to hyperglycaemia

Negative nitrogen balance

Increased appetite

Increased susceptibility to infection

Obesity



(Benign intracranial hypertension)

(Cataracts)

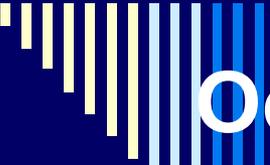
Moon face, with red (plethoric) cheeks

Increased abdominal fat

(Avascular necrosis of femoral head)

Easy bruising

Poor wound healing



Особенности действия препаратов

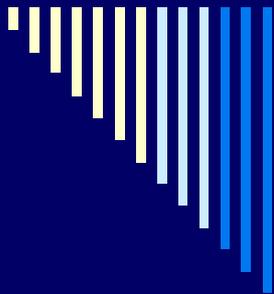
- Преднизолон по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза
- Триамцинолон – сильнее гидрокортизона в 5 раз. У него отсутствуют минералокортикоидные свойства. Осложнения – тяжелые миопатии и остеопороз.

ПВ 5

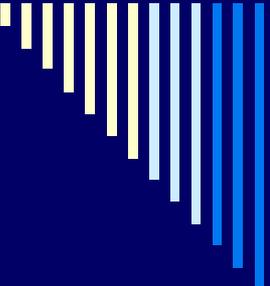
- Дексаметазон. Сильнее гидрокортизона в 30 раз, а преднизолона в 6-10 раз. Мало выражены минералокортикоидные свойства. Чаще вызывает диабет и синдром отмены. Он активнее в 25 раз естественных по противовоспалительной активности, но и в 25 раз активнее в отношении неблагоприятных побочных эффектов.

ПВ 30

- Метилпреднизолон больше накапливается в воспаленных тканях, реже вызывает остеопороз и атрофию мышц



- Флуметазон применяется местно, мало всасывается.
- Беклометазона дипропионат – при бронхиальной астме и вазомоторных ринитах. Мало влияет на другие органы. Может быть кандидоз, раздражения слизистых.
- Флутиказона пропионат (флексоназе) применяется при бронхиальной астме.
- Практически не оказывает системного действия.



Ингибиторы биосинтеза гормонов надпочечников

Митотан

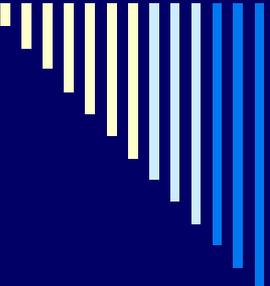
Применение

- Болезнь Иценко – Кушинга.
 - Неоперабельные опухоли коры надпочечников(в основном)
 - После оперативного удаления опухолей коры надпочечников (при высоком уровне кортикостероидов)
-



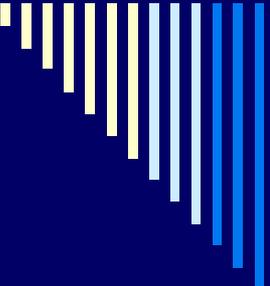
Ингибитор стероидогенеза - кетоконазол

- Механизм действия кетоконазола связан с ингибированием стероидогенеза на нескольких уровнях
- Блокада превращения холестерина в прегненолон.
- Препарат назначают внутрь в дозах от 400 до 2000 мг/сут. Поскольку кетоконазол гепатотоксичен, в ходе лечения необходим контроль показателей функции печени.



Побочные эффекты

- Тошнота.
 - Головная боль.
 - Сонливость.
-



Аминоглютетимид

Ингибитор синтеза кортикостероидов, эстрогенов и андрогенов.

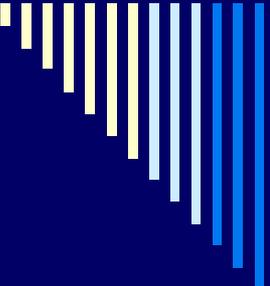
Показания к применению

- Болезнь Иценко-Кушинга.
 - Рак молочной железы.
 - Предменструальной синдром
 - После овариэктомии
 - Рак предстательной железы
-



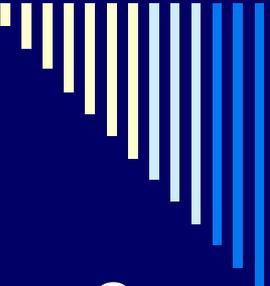
Побочные эффекты

- Нейтропения.
 - Лейкопения, агранулоцитоз.
 - Нарушение функций печени, почек.
 - Гиперкалиемия.
 - Гипогликемия.
 - Аллергические кожные реакции, отек Квинке.
-



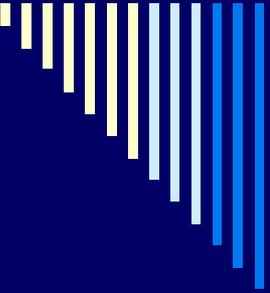
Противопоказания

- Беременность.
 - Кормление грудью.
 - Детский возраст.
-



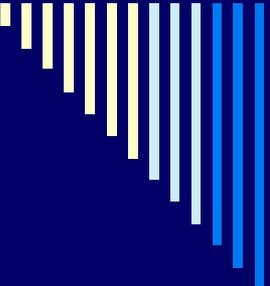
Общие показания к лечению ГК

- Заместительная терапия (физиологические дозы с учетом циркадианного ритма) $2/3$ дозы утром и $1/3$ вечером.
- Супрессивная терапия (адреногенитальный синдром) - $1/3$ утром и $2/3$ вечером.
- Фармакодинамическая терапия (препараты средней продолжительности действия).



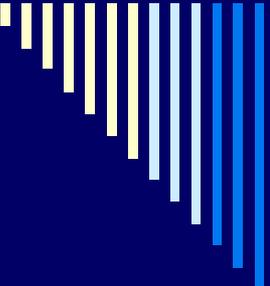
Альтернирующая терапия

- В меньшей степени подавляется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
 - Через день, доза в два раза больше, чем до перевода на альтернирующую терапию
 - ГК средней продолжительности
-



Пульс-терапия

- Кратковременное назначение сверхвысоких доз ГК
 - Метилпреднизолон 1-2 г в сутки в/в, капельно 3-5 дней
 - Тяжелые и опасные для жизни заболевания (системные коллагенозы)
-



Применение ГК у беременных и кормящих

- ГК хорошо проникают через плаценту
- Безопасны природные и нефторированные полусинтетические препараты
- Плохо проникают в грудное молоко
- Доза, эквивалентная 5 мг преднизолона, безопасна для ребенка.