



---

# **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.**



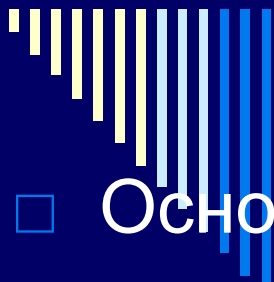
- Кортикостероиды оказывают специфическое действие на обмен веществ и играют важную роль в приспособительных реакциях организма.
- Контроль за продукцией ГК осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортикотропин-рилизинг-фактор, АКТГ)



---





# Механизм действия гормонов

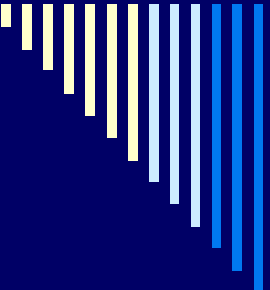
- Прохождение через мембрану клетки
  - Связывание со специфическим стероидным рецептором
  - Проникновение в ядро клетки
  - Влияние на синтез белков
-



- 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

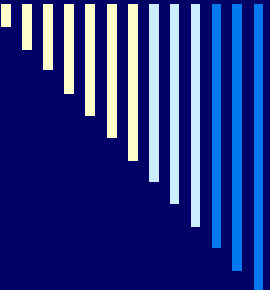
- Болезнь Аддисона.
  - Снижение функции коры надпочечников (туберкулез).
  - Миастения.
  - Астения, адинамия.
  - Гипохлоремия.
  - Гипотензия (связанная с потерей Na и H<sub>2</sub>O).
-





# Противопоказания

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

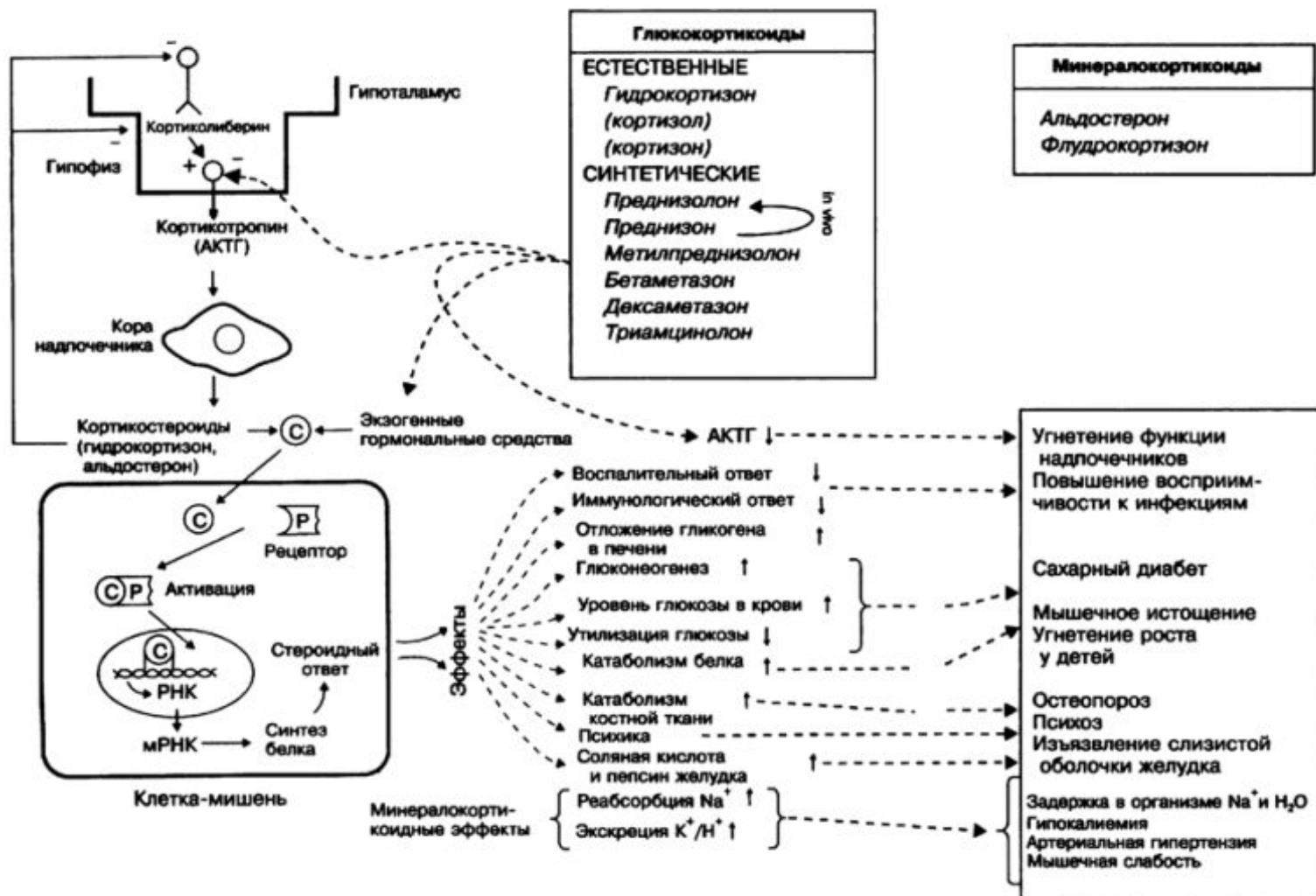


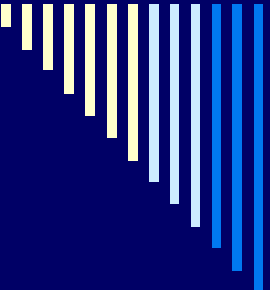
---

# Применение антагонистов минералокортикостероидов

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

# Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды)





# Препараты глюкокортикоидов

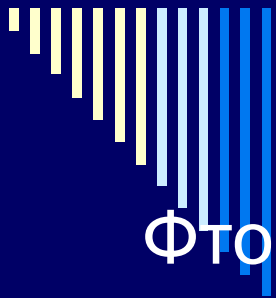
Аналоги естественных гормонов.

- 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

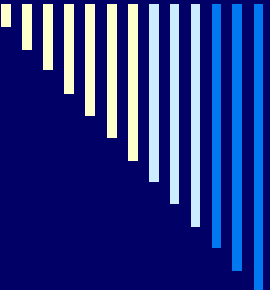
триамцинолон

- ГК длительного действия

дексаметазон

---



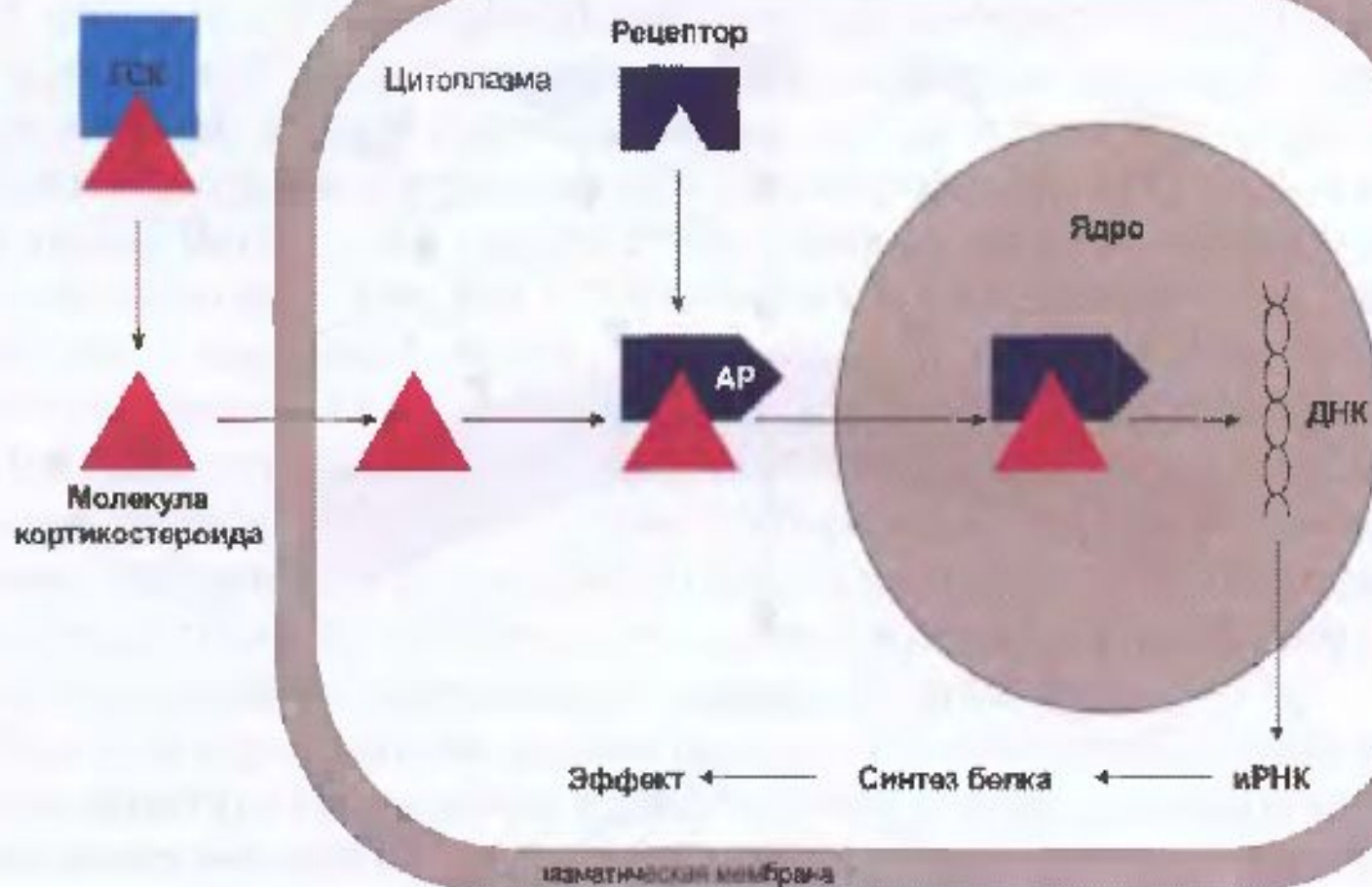


# Фармакокинетика глюкокортикоидов

- 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

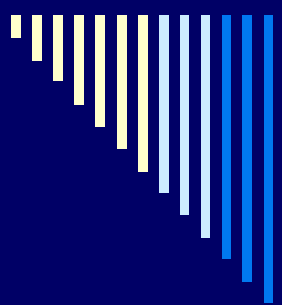
Противошоковое

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*

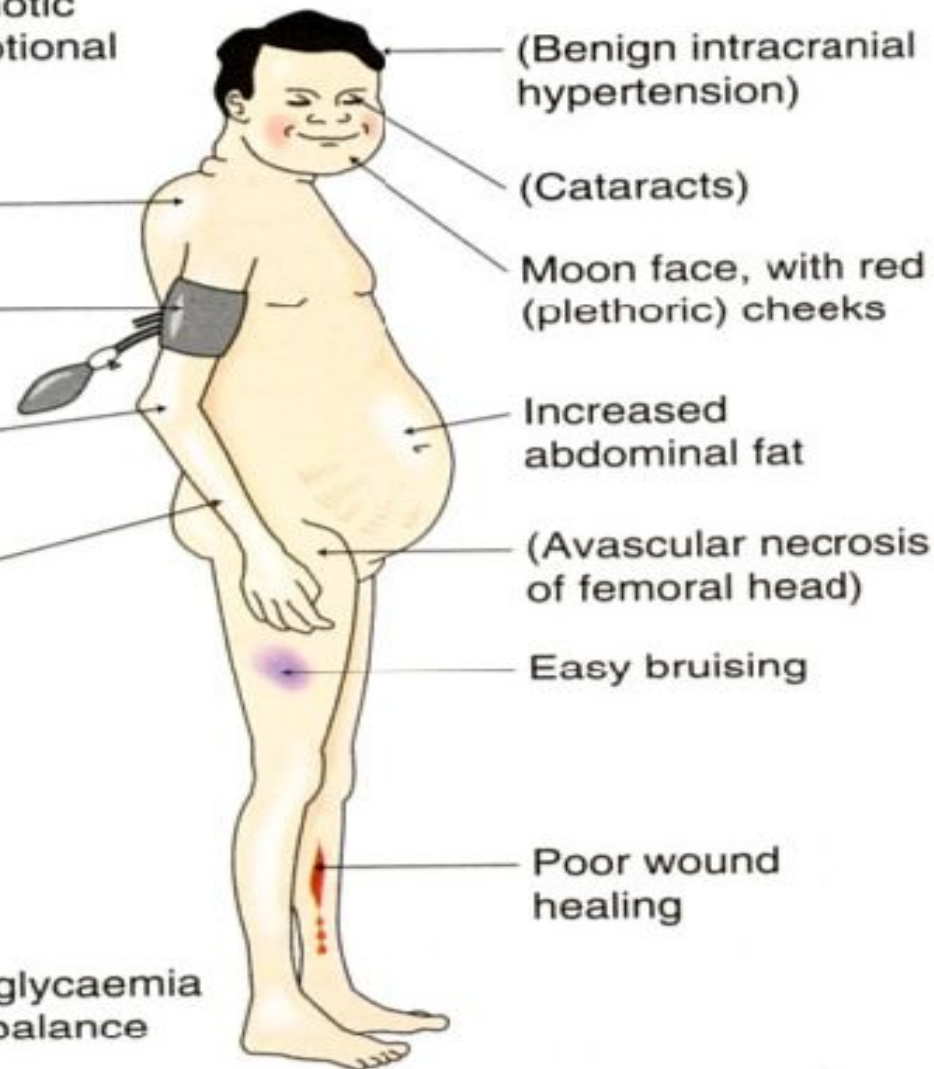
Tendency to hyperglycaemia

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.

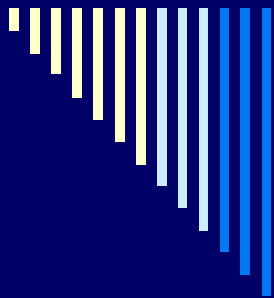
ПВ 5

- 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.
-