# Лекция 6

**Фармакология гормональных препаратов. Препараты гипофиза, гипоталамуса, эпифиза, щитовидной, паращитовидной, поджелудочной железы, надпочечников. Применение в медицине анаболических стероидов**.

Гормоны - это химические субстанции, являющиеся биологически активными веществами, продуцируемые железами внутренней секреции, поступающие в кровь и действующие на органы или ткани-мишени.

Термин "гормон" происходит от греческого слова "hormao" - возбуждать, заставлять, побуждать к активности. В настоящее время удалось расшифровать структуру большинства гормонов и синтезировать их.

По химическому строению гормональные препараты, как и гормоны, классифицируются:

а) гормоны белковой и пептидной структуры (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин);

б) производные аминокислот (йодсодержащие производные тиронина - препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников);

в) стероидные соединения (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез).

В целом, эндокринология сегодня изучает уже более 100 химических веществ, синтезируемых в различных органах и системах организма специализированными клетками.

Регуляция деятельности желез внутренней секреции:

1. рилизинг- факторы гипоталамуса
2. тропные гормоны гипофиза
3. отрицательная обратная связь периферических ЖВС с гипоталамо-гипофизарной Взаимодействие гормонов с рецепторами:
4. гормоны→рецепторы (мембрана клетки) - аденилатциклаза→повышение концентрации цАМФ→активация киназ→движение Ca2+
5. гормон (стероид, тироид)→внутриклеточные рецепторы→ядро, регуляция транскрипции РНК в ядре→образование специфических белков -стероидные ( ГКС МК ПГ) и тироидные (тироксин)

(например глюкокортикоиды вызывают выработку кортинов, в частности, липокортина)системой **Гормоны гипофиза.**

Гипофиз состоит из 3 долей: передней, задней и средней. В передней доле вырабатывается 6 тропных гормонов: адренокортикотропный, соматотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактотропный. Их образование регулируется либеринами и статинами гипоталамуса. В средней доле содержится меланостимулирующий гормон, в задней — окситоцин и вазопрессин. Передняя и средняя доли образуют аденогипофиз, задняя — нейрогипофиз.

Синтез и выделение гормонов гипоталамуса и аденогипофиза регулируются по принципу обратной связи: снижение содержания в крови гормонов стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение — угнетает. Благодаря этому функции эндокринных желез и содержание гормонов поддерживаются на оптимальном уровне.

1.Адренокортикотропный гормон (АКТТ) взаимодействует с рецепторами клеточных мембран в коре надпочечников, в результате чего повышается активность аденилатциклазы, возрастает содержание цАМФ в клетках и стимулируется синтез кортикостероидов из холестерина. АКТГ усиливает преимущественно синтез глюкокортикоидов, Эффекты АКТГ опосредуются через кортикостероиды и реализуются в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обмена.

Кортикотропин получают из гипофизов убойного скота, дозируют в ЕД, вводят парэнтерально. Действует около 6 ч. Назначают обычно после длительного применения глюкокортикоидов для восстановления функции коры надпочечников при синдроме отмены. Однако сам он также может угнетать синтез рилизинг-гормона, что приводит к снижению синтеза АКТГ. Улучшает мозговой кровоток.

Цинк- суспензия кортикотропина- пролонгированная форма кортикотропина.

ПЭ: аллергия- образование антител, отеки, повышение АД, похудение, задержка регенерации, бессонница. Противопоказан при тяжелой гипертонии, сахарном диабете, язвенной болезни, сердечной недостаточности.

Тетракозактрин- синтетический аналог кортикотропина- не вызывает аллергических реакций, отеков.

Соматрем- синтетический аналог гормона роста, содержит в составе метионин.  **Cоматотропный гормон (гормон роста)** - (соматотропин) обладает видовой специфичностью. МД связан со стимуляцией транспорта аминокислот, синтеза белка и распада жиров. Стимулирует рост скелета, хрящевой ткани и всего организма. Действие опосредовано через соматомедины- инсулиноподобные факторы роста, синтезируемые в печени. Гиперсекреция гормона в период роста приводит к гигантизму, а после прекращения роста — к акромегалии. Гипосекреция сопровождается нанизмом (карликовостью). Применяют в виде соматотропина при карликовости. Является антагонистом инсулина и может вызвать сахарный диабет.

Соматотропин и Соматрем: -анаболическое действие, активация липолиза, гипергликемия. Стимулирует гликогенолиз, является антагонистом инсулина.

Соматостатин синтезируется дельта-клетками панкреаса, из-за кратковременности действия мало пригоден для лечения гигантизма и акромегалии. Подавляет секрецию серотонина, дофамина, инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, пролактина, HCl. Является гемостатиком. Обладает системным действием, поэтому созданы окртеотид и ланреотид.

Октреотид (1-2 раза в день подкожная инъекция) и ланреотид ( 1 раз в 10-14 дней) - синтетические аналоги соматостатина. Применяются при акромегалии, для остановки кровотечений при язве желудка и 12-перстной кишки (октреотид), острый панкреатит.

Для подавления гиперсекреции гормона используют бромокриптин (Д2-

дофаминомиметик). Лечение акромегалии- октреотид, ланреотид, сандостатин- лар, бромокриптин/ Сандостатин-лар пролонгированная форма октреотида.

**Тиреотропный гормон (ТТГ)** (тиреотропин) стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы. Он влияет на все стадии синтеза тироксина, рост и развитие железы. Применяют тиротропин (очищенный экстракт передней доли гипофиза скота), который дозируют в ЕД и вводят п/к или в/м при гипофункции щитовидной железы и для дифференциальной диагностики микседемы.

Рилизинг-гормонам ТТГ является протирелин, который используют для дифференциальной диагностики гипофункции гипоталамуса или гипофиза при гипотиреозе. Рифатироин- стимулирует выделение тиреотропного гормона. Обладает психостимулирующим действием..

**К гонадотропным гормонам гипофиза** относятся фолликулостимулирующий и лютеинизирующий. (Пергонал- FS and LH) Половой специфичностью не обладают.

**Фолликулостимулирующий гормон** -у женщин стимулирует развитие фолликулов и синтез эстрогенов в яичниках, а у мужчин — развитие семенных канальцев и сперматогенез. Применяют при выраженном недоразвитии в фолликул, недостаточности эстрогенов, при гипогонадизме у мужчин. Вводят в/м по 500–1000 ЕД. Лютеинизирующий гормон стимулирует овуляцию и образование желтого тела в яичниках, синтез и освобождение прогестерона и эстрогенов. У мужчин стимулирует развитие интерстициальных клеток и синтез тестостерона.

Применяют в виде гонадотропина хорионического, получаемого из плаценты, назначают в/м при бесплодии у женщин, нарушениях менструального цикла, при половом недоразвитии и крипторхизме (задержка яичка в брюшной полости) у мужчин.

Из гипоталамуса был выделен и затем синтезирован гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и

фолликулостимулирующего) - гонадорелин. Синтетические аналоги гонадорелина- леупролид, гистрелин, нафарелин, леупрорелин.

**Даназол-** ингибитор секреции гонадотропных гормонов гипофиза, агонист андрогеновых рецепторов ЦНС (гипоталамус). Половой специфичностью не обладает. В высоких дозах обладает слабым андрогенным и анаболическим дейстием. Снижает функцию яичников. Применяют при эндометриозе, гинекомастии, доброкачественной опухоли молочной железы, меноррагиях, поликистозах, мастопатях.

**Лактотропный гормон** стимулирует развитие молочных желез и лактацию. Применяют в виде лактина для усиления лактации в послеродовом периоде. Секреция гормона возрастает под влиянием окситоцина.

Гормоном средней доли гипофиза является **меланостимулирующий** (препарат - интермедин), который повышает остроту зрения и адаптацию к темноте за счет действия на сетчатку глаза. Препарат интермедин назначают при дегенеративном ретините и куринной слепоте в глазных каплях в ЕД.

**Гормонами задней доли гипофиза** являются окситоцин и вазопрессин, представляющие пептиды.

Основной эффект **окситоцина** - его стимулирующее влияние на миометрий; особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последний период беременности и в течение нескольких дней после родов. Инактивируется в организме окситоциназой (аминопептидазой). Применяют для стимуляции родов и остановки послеродовых кровотечений, а также для стимуляции лактации. Окситоцин выпускается в чистом виде (дозируют в единицах действия - ЕД, вводят внутримышечно и внутривенно), а также содержится в препарате питуитрине (водный экстракт задней доли гипофиза).

Синтетическим производным окситоцина является дезаминоокситоцин (сандопарт, демокситоцин). В отличие от окситоцина он устойчив к действию ферментов и оказывает более длительный эффект. Применяют трансбуккально.

**Вазопрессин** — антидиуретический гормон, регулирующий реабсорбцию воды в почках и повышающий тонус гладких мышц, включая сосудистые. Увеличивает проницаемость эпителия дистальных канальцев для воды и уменьшает диурез. Вазопрессорный эффект проявляется под влиянием больших доз, в сотни раз превышающих антидиуретические. Применяют при несахарном диабете. С этой же целью назначают питуитрин и адиурекрин— экстракты из задней доли гипофиза, содержащие вазопрессин. Десмопрессин, терлипрессин—синтетические аналоги вазопрессина.

**Гормон эпифиза**- мелатонин, образование его из серотонина усиливается в темное время суток, Мелатонин обладает умеренным снотворным эффектом, снижает температуру тела, угнетает высвобождение лютеинизирующего гормона. У мелатонина выражено нормализующее влияние на суточный ритм (особенно на сон) при резком изменении временньгх поясов (например, при авиаперелетах на большие расстояния). Кроме того, у него обнаружены антиоксидантная активность, иммуностимулирующее действие. Аналог мелатонина – мелаксен применяется для нормализации ритмов сна на фоне длительных перелетов. Эффекты мелатонина проявляются при его взаимодействии со специфическими мелатониновыми рецепторами (Mel IA, IB, IC). MT1

**Гормоны щитовидной железы. Антитиреоидные средства.**

Щитоводная железа продуцирует трийодтиронин (T3), тироксин (T4) и кальцитонин.

Синтез гормонов:

1. поглощение йодидов из крови и окисление их до йода;
2. присоединение йода к аминокислоте тирозину и образование моно- и дийодтирозина
3. образование трийодтиронина и тироксина;
4. депонирование гормонов в составе белка тиреоглобулина.

Тиреолиберин→ ТТГ →щитовидная железа

В кровь они поступают под влиянием протеолитических ферментов, отщепляющих их от тиреоглобулина. Указанные процессы регулируются тиреотропным гормоном гипофиза.

Трийодтиронин и тироксин стимулируют основной обмен, потребление кислорода, распад белков, жиров, углеводов, холестерина, повышают температуру тела, усиливают действие адреналина. Регулируют рост и развитие организма. При недостатке гормонов у детей возникает кретинизм, у взрослых — микседема. Кретинизм характеризуется физическим и умственным недоразвитием, а микседема — снижением обмена веществ, работоспособности, вялостью, апатией, отеками, брадикардией.

Для лечения этих состояний используют :

Тироксин (L-левовращающий изомер), трийодтиронина гидрохлорид и тиреоидин.

Тироксин является прогормоном, так как в клетках он в основном превращается в трийодтиронин, который и взаимодействует со специфическими рецепторами в ядрах клетки. Действие тироксина (T4) развивается через 8–10 дней (латентный период длительный), трийодтиронина — через 1–2 дня. Он в 3–5 раз сильнее тироксина. Тиреоидин — препарат щитовидной железы, содержащий смесь гормонов. При передозировке препаратов возникают повышенная возбудимость, потливость, тахикардия, тремор, повышение температуры, снижение массы тела.

**Антитиреоидные средства** используют для лечения тиреотоксикоза ( болезнь Грейвс), связанного с гиперфункцией щитовидной железы, а также для подготовки больных к хирургическому удалению щитовидной железы (с целью улучшения их состояния).

Классификация:

1. ЛС, угнетающие выработку тиреотропного гормона гипофиза: препараты йода, дийодтирозин (бетазин), раствор Люголя
2. ЛС, угнетающие синтез гормонов щитовидной железы: мерказолил (метимазол), пропилтиоурацил, карбимазол
3. препараты, нарушающие поглощение йода щитовидной железой: калия перхлорат, калия тиоцианат
4. препараты, угнетающие митоз и разрушающие клетки фолликулов щитовидной желез:

радиоактивный йод

**Йод и дийодтирозин** по принципу отрицательной обратной связи снижают образование ТТГ, уменьшают массу щитовидной железы и ее васкуляризацию. **Метимазол и пропилтиоурацил** нарушают синтез тиреоидных гормонов непосредственно в железе, назначают внутрь под контролем состава крови, так как могут вызвать лейкопению и агранулоцитоз. Они вызывают также увеличение железы в связи с повышением синтеза ТТГ по принципу обратной связи. Для предупреждения “зобогенного эффекта” применяют препараты йода.

**Пропилтиоурацил**- аналог пиримидинов, нарушает синтез нуклеиновых кислот, - выраженное гематотоксическое действие.

**Карбимазол-** наиболее выраженное гематотоксическое действие- в организме превращается в мерказолил (метимазол)

**Калия перхлорат** захватывается щитовидной железой вместо иода, нарушая синтез гормонов, менее токсичен, чем мерказолил.

**Радиоактивный йод** используют для разрушения клеток железы и угнетения их митоза. Эффект развивается медленно (через 1–2 мес). При избыточном действии может возникнуть микседема.

**Кальцитонин** — полипептид щитовидной железы, участвующий в регуляции обмена кальция. Он способствует фиксации кальция в костях, снижая содержание кальция в крови. Угнетает остеолиз, стимулирует синтез остеобластов. Практически не влияет на всасывание Са в кишечнике, препятствует реабсорбции натрия, Са, фосфора, ускоряет их выведение с мочой. Применяют при остеопорозе и нефрокальцинозе.

Кальцитрин- получают из щитовидных желез свиней.

Миакальцик- синтетический аналог кальцитонина, получают из рыб.

**Гормон паращитовидной железы**.

**Паратгормон** - гормон паращитовидной железы регулирует обмен кальция и фосфора, повышая в крови содержание кальция и снижая содержание фосфора. Уровень кальция возрастает в результате декальцификации костей, улучшения всасывания кальция (опосредованно через повышение образования кальцитриола- активный метаболит витамина Д3) в кишечнике и реабсорбции в почках. Снижение фосфора связано с уменьшением реабсорбции в почках. Применяют паратиреоидин, получаемый из паращитовидных желез скота. Дозируют в ЕД и вводят п/к и в/м. Действие начинается через 4 ч и продолжается до 24 ч, поэтому при возникновении тетании, спазмофилии для быстрого эффекта вводят в/в кальция хлорид в сочетании с паратиреоидином.

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА:**

***Гормоны поджелудочной железы:***

Островки Лангерганса состоят из следующих эндокринных клеток:

А (а2)-клетки - продуцирующие глюкагон;

В (Р)-клетки - продуцирующие инсулин (а также полипептид амилин);

D (δ, а1)-клетки - продуцирующие соматостатин;

F (РР)-клетки - продуцирующие панкреатический полипептид.

***1.Инсулин:***

Две полипептидные цепочки, соединенные двумя дисульфидными связями.

Недостаточность инсулина вызывает сахарный диабет – заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена, глюкозоурией, полиурией, жаждой, ретинопатией, нефропатией, нейропатией, атеросклеротическим поражением сосудов гловного мозга, сердца

1. ***Глюкагон:***

***- синтезируется в α-клетках***

-повышает концентрацию глюкозы в крови

-секреция зависит от уровня глюкозы в крови (примерно обратно пропорционально)

-стимулирует гликогенолиз, снижает синтез гликогена

-повышает ЧСС, силу сердечных сокращений, проводимость, автоматизм (как β-АР)

-снижение тонуса бронхов

1. ***Соматостатин:***

-Рилизинг фактор гипоталамуса, регулирующий выработку СТГ (снижает).

Основные формы сахарного диабета:

1. сахарный диабет I (инсулин-зависимый)

2.СД II (инсулин-независимый) -без ожирения, -с ожирением

***Препараты инсулина (опасность развития аллергии увеличивается снизу вверх):***

-свиного происхождения

-полусинтетического (обработка свиного инсулина)

-рекомбинантный человеческий

**Классификация препаратов инсулина по продолжительности действия.**

* **короткого действия:** **Регуляр инсулин, Инсулин семиленте**
* **среднего действия:** **Изофан инсулин, Инсулин ленте**
* **длительного действия:** **Протамин цинк инсулин, инсулин ультраленте** Применяют препараты инсулина при сахарном диабете 1 типа.

Вводят препараты инсулина парентерально: обычно - подкожно и внутримышечно, реже - внутривенно (при приеме внутрь инсулин разрушается пищеварительными ферментами). Препараты инсулина пролонгированного действия медленно всасываются из места введения. Cекреция инсулина зависит от ионов кальция. Запускает этот механизм глюкоза. Проникая в В-клетки, глюкоза метаболизируется и способствует повышению внутриклеточного содержания АТФ. Последний, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы, вызывает деполяризацию клеточной мембраны. Это способствует вхождению в Вклетки ионов кальция (через открывающиеся потенциалзависимые кальциевые каналы) и высвобождению инсулина путем экзоцитоза. Продукцию инсулина стимулируют также аминокислоты. В печени инсулин инактивируется ферментом инсулиназой. Механизм гипогликемического действия инсулина: взаимодействие со специфическими рецепторами на поверхности клеток, состоящими из двух α- и βсубъединиц → образование комплекса «инсулин + рецептор» → посредством эндоцитоза поступает внутрь клетки →при взаимодействии с поверхностным рецептором активируются β-субъединицы, которые обладают тирозинкиназной активностью. Инсулин активирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны и ее утилизацию мышцами, жировой тканью. Возрастает гликогеногенез (инсулин активирует фермент гликогенсинтазу). В печени и скелетных мышцах он снижает гликогенолиз. Угнетает превращение аминокислот в глюкозу. Стимулирует синтез белков. Способствует депонированию триглицеридов в жировой ткани.

# СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

## I. УСИЛИВАЮЩИЕ ЭКЗОЦИТОЗ (секрецию) ИНСУЛИНА. (Средства,

**стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина)**

1. Производные сульфонилмочевины:

1. 1-е поколение: Карбутамид,Толбутамид Толазамид Ацетогексамид Хлорпропамид
2. 2-е поколение Глибурид (Глибенкламид) Глипизид (Глидиазинамид) Глиборнурид

Гликвидон Гликлазид Глимеприд Букарбан

2. Сульфанилмочевинаподобные средства Репаглинид Натеглинид

1. Инкретины: Экзенатид

## II. НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА В СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА

3. Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани-Бигуаниды: Фенформин, Глибутид, Метформин утилизация гликонеогенез- 4. Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину: Тиазолидиндионы

(розиглитазон, пиоглитазон)

1. Ингибиторы –глюкозидазы

(Препятствуют всасыванию глюкозы в тонком кишечнике) Акарбоза, Миглитол

1. Ингибиторы альдозредуктазы Толрестат Сорбинил Алрестатин
2. Растительные сборы:Арфазетин Мирфазин

**Производные сульфонилмочевины:** ***Механизм действия (последовательность): взаимодействие с SUR рецепторами→Блокада АТФ-зависимых K+-каналов βклеток→ деполяризация мембран β -клеток→ раскрытие потенциалзависимых Ca2+-каналов→ вхождение Ca2+ в клетку→ стимуляция высвобождения инсулина из β-клеток***

* снижение глюкагона в сыворотке крови
* повышенние чувствительности тканей-мишеней к инсулину

***Бигуаниды: Глибутид Метформин***

1. стимуляция гликолиза в периферических тканях с активацией процессов «удаления» глюкозы из крови
2. снижение глюконеогенеза в печени
3. снижение поглощения глюкозы в ЖКТ
4. снижение уровня глюкагона
5. повышение связывания инсулина с инсулиновыми рецепторами **Тиазолидиндионы:**

## ( пиоглитазон, розиглитазон, троглитазон)

-вызывают повышенную экспрессию инсулин-зависимых генов

-снижается резистентность к инсулину

-снижается глюконеогенез

-повышается транспорт глюкозы в мышцы и жировую ткань

-повышенная экспрессия генов, ответственных за метаболизм жирных кислот периферическими тканями *пиоглитазон*, *розиглитазон*- слабая *гепатотоксичность* ***Акарбоза*** -снижается активность кишечной α-глюкозидазы

-сижается всасываемость глюкозы

-снижается постпрандиальный уровень глюкозы(«постпрандиальный» уровень - сразу после приема пищи) побочное дейстие- диарея, метеоризм ***Арфазетин, мирфазин-*** растительные сборы.

Ингибиторы альдозредуктазы- ***толрестат, сорбинил, алрестатин***

Причиной ретинопатии, нефропатии, нейропатии является накопление в организме сорбитола- продукта окисления глюкозы. (**глюкоза- фруктоза- сорбитол**). Катализатором является альдозоредуктаза **Инкретиномиметики:**

**– агонисты глюкагоноподобного пептида GLP-1**, вырабатываемого в кишечнике во время еды- стимулирует выработку инсулина, тормозит выделение глюкагона, замедляет всасывание питательных веществ в кишечнике- инъекционные препараты- агонист GLP-1 рецепторов – **экзенатид, лираглутид-** пролонгированная форма

**-Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа- DPP IV-** ингибруют фермент, ответственный за расщепление глюкагоноподобного пептида GLP-1 – препарат LAF-237, таблетки, капсулы

**Кортикостероиды**  Глюкокортикоиды — стероидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников. Природные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги применяются в медицине при надпочечниковой недостаточности. Кроме того, при некоторых заболеваниях используются противовоспалительные, иммунодепрессивные, противоаллергические, противошоковые и другие свойства этих препаратов.

Действуют глюкокортикоиды внутриклеточно: →взаимодействуют со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток→ активация рецептора → «стероид+рецептор» проникает в ядро клетки→ связывается с ДНК →регулирует транскрипцию генов → это стимулирует образование специфических иРНК, которые влияют на синтез белков и ферментов.

**Влияние ГКС на обменные процессы (углеводный, белковый, жировой и минеральный).**

**Углеводный обмен**: стимулируют глюконеогенез в печени, повышают содержание глюкозы в крови (возможна глюкозурия), способствуют накоплению гликогена в печени. **Белковый обмен:** угнетение синтеза и ускорение катаболизма белков (отрицательный азотистый баланс), особенно в коже, в мышечной и костной ткани. Это проявляется мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, замедлением заживления ран.

**Жировой обмен:** вызывают перераспределение жира: повышают липолиз в тканях конечностей, способствуют накоплению жира преимущественно в области лица (лунообразное лицо), плечевого пояса, живота.

**Минералокортикоидная активность:** задерживают в организме натрий и воду за счет увеличения реабсорбции в почечных канальцах, стимулируют выведение калия. Эти эффекты более характерны для природных глюкокортикоидов (кортизон, гидрокортизон), в меньшей степени — для полусинтетических (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон). У фторированных глюкокортикоидов (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность практически отсутствует.

**Минеральный обмен:** ГКС снижают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костей и повышают выведение кальция почками, в результате чего возможно развитие гипокальциемии, гиперкальциурии, глюкокортикоидного остеопороза.

**Глюкокортикоиды оказывают:**

Противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, противошоковое действие

**Противовоспалительный эффект** глюкокортикоидов связан с их влиянием на образование медиаторов воспаления, на сосудистый компонент, а также на клетки, участвующие в воспалении. Под влиянием глюкокортикоидов суживаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости. Сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Уменьшается продукция простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Последнее обусловлено ингибированием фосфолипазы А2. В данном случае стероиды действуют опосредованно. Они индуцируют биосинтез в лейкоцитах специальных белков липокортинов (синоним: аннексины), которые и ингибируют указанный фермент. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию индуцированной циклооксигеназы (ЦОГ-

2).

**Противоаллергическое действие** развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и B-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

**Иммунодепрессивная активность:** подавления разных этапов иммунной реакции — торможения миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов, подавления активности Т- и B-лимфоцитов, а также угнетения высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ2, интерферона-гамма) из лейкоцитов и макрофагов. Кроме того, глюкокортикоиды снижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента, блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов, подавляют функции лейкоцитов и макрофагов.

**Противошоковое и антитоксическое** действие глюкокортикоидов связано с повышением АД (за счет увеличения количества циркулирующих катехоламинов, восстановления чувствительности адренорецепторов к катехоламинам и

вазоконстрикции), активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме эндо- и ксенобиотиков.

Глюкокортикоиды различаются по активности, фармакокинетическим параметрам (степень всасывания, T1/2и др.), способам применения.

 Системные глюкокортикоиды можно разделить на несколько групп.

По происхождению они подразделяются на:

* природные (гидрокортизон, кортизон);
* синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения можно разделить на 3 группы:

глюкокортикоиды короткого действия (T1/2. — 8–12 ч): гидрокортизон, кортизон; - глюкокортикоиды средней продолжительности действия (T1/218–36 ч): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;

* глюкокортикоиды длительногодействия (T1/236–54 ч): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

 ГКС местного действия: синафлан (флуоцинолона ацетонид), флуметазон, будесонид, беклометазон

**Преднизолон** (дегидрированный аналог гидрокортизона) по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза; в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия

**Дексаметазон** (дексазон) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влияние на водносолевой обмен минимальное. Применяют при отеке мозга, в качестве цитостатика, для стимуляции синтеза сурфактанта у плода при невынашивании беременности.

Сходным с дексаметазоном препаратом является бетаметазон.

**Триамцинолон** (полкортолон) фторированый ГКС, как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет. При его применении часто возникают нежелательные эффекты со стороны кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм) и мышц («триамцинолоновая» миопатия).

**Синафлан** (флуоцинолона ацетонид) и флуметазона пивалат - производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по 2 атома фтора.. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Применяют их только местно в мазях, кремах

**Беклометазона** дипропионат, флутиказона пропионат применяются в виде ингаляций при бронхиальной астме и вазомоторном рините (поллинозе), Побочное действие- кандидоз полости рта, ЖКТ

Мази «Синалар-Н», «Локакортен-Н» комбинация ГКС с антибиотиком (неомицин) **Показания к применению ГКС:**

1. Заместительная терапия - острая (синдром Уотерхауса-Фридрексена) и хроническая недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона)
2. Супрессорная терапия: подавления реакции отторжения трансплантата, химиотерапии злокачественных опухолей крови, рака молочной железы
3. Патогенетическая терапия:

а. Интенсивная терапия: анафилактический, травматический шок, астматический статус, токсический отек легких.

в. Долговременная терапия: болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.); болезнях ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, гепатиты);болезнях дыхательных путей (бронхиальная астма тяжелого течения); болезнях почек (хронический гломерулонефрит, нефротический синдром); болезнях крови

(тромбоцитопеническая пурпура); аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы

(аутоиммунный тиреоидит); аллергических заболеваниях (ангионевротический отек Квинке, поллиноз, атопический дерматит), псориазе, экземе; воспалительных заболеваниях сосудистой оболочки глаз.

**Побочные эффекты ГКС:**

* симптомокомплекс Иценко-Кушинга (задержка натрия и воды в организме с возможным появлением

отеков, потеря калия, повышение АД)

* гипергликемия вплоть до сахарного диабета (стероидный диабет)
* замедление процессов регенерации тканей, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищеварительного тракта, прободение нераспознанной язвы, геморрагический панкреатит
* понижение сопротивляемости организма к инфекциям
* гиперкоагуляцию с риском тромбоза
* отеки и гипокалиемия, артериальная гипертензия, которые обусловлены минералокортикоидным компонентом действия стероидов.
* усиленное выведение кальция и остеопороз (асептический некроз костей)
* изменения со стороны крови: лимфопения, моноцитопения, эозинопения, снижение количества базофилов в периферической крови, развитие нейтрофильного лейкоцитоза, повышение содержания эритроцитов.
* Возможны также нервные и психические расстройства: инсомния, возбуждение (с развитием в некоторых случаях психоза), эпилептиформные судороги, эйфория.  Тератогенное действие

**Лекарственное взаимодействие:**

Индукторы микросомальных ферментов печени снижают терапевтические и токсические эффекты глюкокортикоидов

Эстрогены и пероральные противозачаточные средства усиливают терапевтические и токсические эффекты глюкокортикоидов

Гликозиды наперстянки, диуретики (вызывающие дефицит калия), амфотерицин B, ингибиторы карбоангидразы повышают вероятность аритмий и гипокалиемии.

Алкоголь и НПВС повышают риск эрозивно-язвенных поражений или кровотечений в ЖКТ.

Иммунодепрессанты увеличивают вероятность развития инфекций.

Глюкокортикоиды ослабляют гипогликемическую активность противодиабетических средств и инсулина, натрийуретическую и диуретическую — мочегонных, антикоагулянтную и фибринолитическую — производных кумарина и индандиона, гепарина, стрептокиназы и урокиназы, активность вакцин (из-за снижения выработки антител)

При применении преднизолона и парацетамола повышается риск гепатотоксичности.

**Антагонисты ГКСтероидов.**

Митотан, метирапон, аминоглутетимид, кетоконазол, трилостан подавляют секрецию кортикостероидов корой надпочечников. Аминоглутетимид, метирапон и кетоконазол подавляют синтез стероидных гормонов вследствие ингибирования гидроксилаз (изоферменты цитохрома P450), принимающих участие в биосинтезе.

Кетоконазол - противогрибковое средство. Однако в высоких дозах он ингибирует несколько ферментов цитохрома Р450, вовлеченных в стероидогенез во всех тканях. Является эффективным ингибитором стероидогенеза при болезни Кушинга.

К антагонистам глюкокортикоидных рецепторов относится мифепристон.

Мифепристон — антагонист прогестероновых рецепторов, в больших дозах блокирует глюкокортикоидные рецепторы, препятствует угнетению гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы (по механизму отрицательнойобратной связи) и приводит к вторичному усилению секреции АКТГ и кортизола.

# МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ (МКК)

Минералокортикостероидные гормоны синтезируются в клубочковой зоне коры надпочечников. Основным минералокортикоидом организма человека является альдостерон, хотя надпочечники выделяют и незначительное количество дезоксикортикостерона.

Под влиянием минералокортикостероидов увеличивается задержка в организме ионов натрия и воды, повышается секреция в мочу ионов калия и протонов. Это связано с влиянием минералокортикоидов на клетки-мишени почек и ЖКТ. МКК активируют синтез пермеаз и работу Na+/K+-АТФазы, которая обеспечивает всасывание ионов натрия в ЖКТ ( реабсорбцию в собирательных трубках) и выведение ч ионов калия.

Для минералокортикоидов характерно гипертензивное действие: за счет задержки жидкости в организме увеличивается ОЦК и активации Na+/K+-АТФазы гладкомышечных клеток сосудов.

Основным показанием к применению:

* лечение хронической надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона).
* лечение миастении, адинамии, так как они повышают тонус и работоспособность мышц.
* лечения тяжелых форм артериальной гипотензии Нежелательные эффекты.
* Гипернатриемия, сопровождающаяся отеками, артериальной гипертензией, усугублением хронической сердечной недостаточности.
* Гипокалиемия, приводящая к нарушению сердечного ритма.
* Гипокалиемический алкалоз

Классификация средств с активностью минералокортикостероидных гормонов.

1. Средства, с активностью природных гормонов: дезоксикортикостерона (ДЗКС) ацетат и ДЗКС триметилацетат
2. Синтетические глюкортикоидные средства: флудрокортизон, флоринеф

Антагонисты минералокортикоидных гормонов: спиронолактон

**АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ**

По влиянию на обмен веществ сходны с андрогенами. Они стимулируют синтез белка, задерживают выведение азота, фосфора, кальция. Это сопровождается увеличением массы скелетных мышц, костной ткани, паренхиматозных органов, ускорением регенерации, повышением аппетита. К ним относятся ФЕНОБОЛИН (дураболин, иероболил), РЕТАБОЛИЛ И МЕТАНДРОСТЕНОЛОН (нерабол, дианобол). Феноболин действует 7–15 дней, ретаболил — 1 раз в неделю . Действие развивается простепенно (через 1–3 дня). Метандростенолон действует в течение 1 сут. и назначается 1–2 раза в день. Применяют при кахексии, астении, после лучевой болезни, при остеопорозе, для ускорения регенерации тканей (напр., при переломах), при длительном лечении глюкокортикоидами, при ишемической болезни сердца.

ПЭ: тошнота, отеки, маскулинизация у женщин, нарушение сперматогенеза, импотенция