

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

Кора надниркових залоз продукує близько 40 стероїдних гормонів кортикостероїдів — ГКС (глюкокортикоїдів), мінералокортикостероїдів (мінералокортикоїдів) і сполук з естрогенними і андрогенними властивостями.

Більшість з них має важливе біологічне значення, а гідрокортизон (кортизол), кортикостерон, альдостерон є життєво необхідними.

Основними природними глюкокортикоїдами є гідрокортизон (кортизол) і кортизон, а основними представниками мінералокортикоїдів є альдостерон і дезоксикортикостерон.

Біосинтез і виділення глюкокортикоїдів контролюються головним чином кортикотропіном. Продукція мінералокортикоїдів залежить від загального об'єму позаклітинної рідини, вмісту в крові K^+ , Na^+ , а також від системи ренін-ангіотензин. Кортикотропін при цьому має менше значення.

Виділення цих гормонів регулюється аденокортикотропним гормоном (АКТГ) в аденогіпофізі.

Глюкокортикоїди проявляють різнобічну дію, впливають на всі види обміну:

- білковий – зменшують вміст білка в організмі;
- вуглеводний – підсилюють синтез глюкози з амінокислот, збільшують надходження її в кров з печінки, сприяють всмоктуванню її в кишечнику, зменшують споживання її м'язами;
- жировий – збільшують в крові кількість вільних жирних кислот і використання їх як енергетичного матеріалу. Але іноді посилюють утворення жирів в нетипових місцях (на лобі, верхня половина плеча, черевна порожнина);

Глюкокортикоїди виявляють значний вплив на обмін речовин.

Молекулярний механізм дії кортикостероїдів є специфічним. Рецепторні білки їх містяться в цитоплазмі клітин. Завдяки добрій розчинності в жирах, гормони проникають через плазматичну мембрану клітин-мішеней, у цитоплазмі яких утворюють комплекс із специфічними білками-рецепторами.

Білково-стероїдні комплекси мають високу спорідненість до ядерного хроматину. Це зумовлює зміну активності хроматину, що спричиняє активацію біосинтезу специфічних мРНК, які впливають на синтез білків і ферментів, і відповідні фізіологічні ефекти.

Вплив на *вуглеводний обмін* — це збільшення вмісту глюкози в крові, затримка утилізації глюкози в тканинах, може виникати глікозурія. У печінці зростає вміст глікогену. Гіперглікемічна дія пов'язана з підвищенням активності гліконеогенезу в печінці за рахунок вільних амінокислот, що утворюються внаслідок катаболічної дії надмірної кількості глюкокортикоїдів.

Катаболічна дія добре виражена у м'язовій, жировій, лімфоїдній, сполучній тканинах, що проявляється негативним азотистим балансом, підвищеним виведенням із сечею амінокислот, аміаку, сечовини. Це є однією з причин затримки регенеративних процесів, пригнічення клітинної проліферації і фібробластичної функції. У зв'язку з цим сповільнюється загоєння ран, виразок, гальмується вироблення антитіл. У дітей порушується формування тканин, затримується ріст.

Глюкокортикоїди специфічно впливають на обмін нуклеїнових кислот. У більшості периферичних тканин, за винятком селезінки, пригнічується утворення РНК. У печінці вони стимулюють цей процес, викликаючи анаболічну дію.

Вплив на *жировий обмін* виявляється збільшенням продукції гліцерину і вільних жирних кислот у жировій тканині. У ділянці кінцівок відбувається місцева ліполітична дія, а в ділянці тулуба індукується ліпогенез. Цим пояснюється ожиріння тулуба при надлишку

глюкокортикоїдів без значного збільшення маси тіла, що особливо помітно на фоні атрофії м'язів кінцівок. Виникають такі ознаки, як «горб буйвола» та «місяцеподібне обличчя». Ліполітична дія глюкокортикоїдів може бути опосередкована через посилене виділення з мозкового шару надниркових залоз адреналіну і норадреналіну.

Глюкокортикоїди мають деяку *мінералокортикоїдну активність*: збільшують реабсорбцію у ниркових каналцях Na^+ і води, затримують їх в організмі і підвищують виведення K^+ , Ca^+ (особливо при підвищенні його вмісту в організмі).

Глюкокортикоїди *стимулюють функцію ССС*: під впливом ВД збільшується скоротлива функція міокарда, зростають систолічний і хвилинний об'єм крові, підвищується тонус артерій, зростає чутливість судинної стінки до пресорних амінів — адреналіну, норадреналіну, ренін-ангіотензину.

Глюкокортикоїди *збуджують* (або пригнічують) у здорових людей ЦНС (неспокій, дратливість, ейфорія або депресія), посилюють виділення пепсину, хлороводневої кислоти.

У легенях *стимулюють синтез сурфактанту*, який забезпечує розправлення альвеол.

Під впливом глюкокортикоїдів *змінюються процеси кровотворення*. Пригнічуючи проліферацію лімфоцитів, викликають лімфопенію, зниження вмісту в периферичній крові еозинофільних гранулоцитів, але підвищують продукцію еритроцитів, ретикулоцитів і нейтрофільних гранулоцитів, пригнічують імунні реакції.

Глюкокортикоїди мають значну *протизапальну дію*, гальмуючи усі фази запалення. Під впливом дії глюкокортикоїдів звужуються дрібні судини, знижується проникність стінки капілярів і зменшується ексудація.

У зоні запалення зменшується накопичення лейкоцитів, знижується активність макрофагів і фібробластів. Пригнічується синтез арахідонової кислоти і відповідно зменшується продукція простагландинів, тромбоксану, лейкотрієнів і фактора, що активує тромбоцити (ФАТ).

У вогнищі запалення погіршуються репаративні процеси, зменшується вrostання капілярів у зону ушкодження (в офтальмології використовують для запобігання ревазуляризації роівки і помутніння кришталика).

Імунодепресивна дія пов'язана з пригніченням активності Т-і В-лімфоцитів, зменшенням продукції інтерлейкінів та інших цитокінів, зниженням вмісту комплементу в крові, циркулюючих лімфоцитів та макрофагів, а також пригніченням фактора — інгібітора міграції (МІФ).

Протиалергічна дія глюкокортикоїдів зумовлена стабілізацією клітинних мембран базофільних гранулоцитів, які містять медіатори алергії.

Механізм *протишокової дії* глюкокортикоїдів полягає у збільшенні реакції судин на ендо- та екзогенні судинозвужувальні речовини, зростанні концентрації катехоламінів у тканинах, зменшенні вивільнення біогенних амінів, що перешкоджає подальшому розширенню судин, зниженню артеріального і венозного тиску, посиленні скорочень серця. Різновидом протишокової дії можна вважати антитоксичний ефект глюкокортикоїдів. Крім того, це важливий компонент антистресової дії препаратів.

Усі основні фармакологічні властивості гідрокортизону і кортизону однакові. Відрізняються вони між собою за активністю — гідрокортизон приблизно наполовину активніший. Інші глюкокортикоїди відрізняються від них співвідношенням протизапальної і мінералокортикоїдної активності.

Глюкокортикостероїди (ГКС) пероральні та ін'єкційні

- природні ГКС

Гідрокортизон (Кортизол)

Кортизон

- синтетичні ГКС

Преднізолон (Мазипредон)

Метилпреднізолон (Метипред)

Триамцинолон (Кеналог, Полькортолон)

Дексаметазон

Бетаметазон (Дипроспан)

Гідрокортизон

Форма випуску: мазь 0,5%-1%, 2,5% суспензія 1-2 мл.

За дією схожий до кортизону, за активністю в 5-6 разів активніший і менше впливає на мінеральний обмін.

0,5% очну мазь використовують при запальних процесах очей (блефарити, кон'юнктивіти); при контактному дерматиті, екземі, нейродерматиті використовують 1% мазь.

Не можна використовувати при інфікованих ранах!!

Преднізолон

Дегідрований аналог гідрокортизону, має у 3-4 рази активнішу протизапальну дію

Для в/в введення використовують водорозчинний препарат преднізолону — преднізолону гемісукцинат, що застосовується у невідкладній терапії для негайного підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові.

Метилпреднізолон є похідним преднізолону з незначною мінералокортикоїдною активністю і тривалішою дією. «Солу-Медрол» і «Депо-Медрол» — форми метилпреднізолону подовженої дії.

Ще сприятливіші співвідношення між протизапальною та мінералокортикоїдною активністю мають похідні преднізолону, які містять фтор — дексаметазон і триамцинолон.

Дексаметазон

Синтетичний глюкокортикостероїдний препарат, який містить у молекулі атом фтору, що зумовлює його більшу протизапальну та протиалергічну дію, порівняно з преднізолоном. По силі дії перевищує преднізолон в 7 разів і в 35 разів кортизон.

Має приблизно в 30 разів активнішу протизапальну дію, ніж гідрокортизон, за мінімального впливу на водно-сольовий обмін.

Застосування: РА, нефротичний синдром, алергічні захворювання (бронхіальна астма), лімфогранулематоз.

Побічна дія: добре переноситься, не затримує натрій в організмі, але це глюкокортикостероїд і побічні явища аналогічні преднізолону.

При важких станах в/в і в/м вводять натрієву сіль дексаметазону 1 мл. 0,1% розчину по 1 – 2 мл. на добу.

Очні краплі 0,1% - 10 мл. при алергічних кон'юнктивітах, кератитах, іритах. *Форма випуску:* таблетки по 0,5; 1,5 мг, в ампулах по 1 мл. 0,4-0,8 мг/мл розчину, в очних краплях – 0.1%, суспензія по 10 мл. у флаконах. очна мазь 1мг/г

Триамцинолон

Має майже у 5 разів активніший протизапальний ефект, ніж гідрокортизон, на водно-сольовий обмін практично не впливає. Проте він може викликати інші побічні ефекти: атрофію м'язів, втрату апетиту, депресивні явища.

Важливе практичне значення мають препарати, які погано абсорбуються при нанесенні на шкіру та слизові оболонки, що значно зменшує можливість виникнення побічних ефектів. Це похідні преднізолону, що містять у своїй молекулі два атоми фтору: синафлан (флуоцинолону ацетонід) і флуметазону півалат. Ці препарати мають високу протизапальну, протиалергічну активність, зменшують свербіння. Їх використовують у мазях, кремах, суспензіях тільки для місцевого застосування. Однак вони можуть знижувати опірність шкіри та слизових оболонок до інфекції.

До препаратів місцевого призначення належить також беклометазону дипропіонат. Його використовують у вигляді інгаляцій при бронхіальній астмі та вазомоторному риніті.

Глюкокортикоїдні препарати пригнічують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Внаслідок цього зменшується продукція кортикотропіну, порушується функція кори надниркових залоз.

Раптове припинення введення глюкокортикоїдів викликає синдром відміни. Припиняти введення кортикоїдів потрібно поступово, зменшуючи дози (на 0,5 таблетки преднізолону кожні 3-7 днів).

При деяких захворюваннях термін поступової відміни може тривати кілька місяців. За 3-4 дні до відміни препаратів призначають кортикотропін (по 10-20 ОД). Проте більшість спеціалістів вважають введення кортикотропіну недоцільним, оскільки при цьому може поглиблюватися пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Запобігти цьому ускладненню значною мірою можна призначенням препаратів згідно з циркадним (добовим) ритмом секреції цих гормонів, а саме: призначати їх між 6 і 8 год ранку. Саме в цей час у кров виділяється максимальна кількість глюко-кортикоїдів.

Показаний також препарат етимізол, який збуджує дихальний центр та системи активізації кортикотропної функції гіпофіза з одночасною седативною дією на кору великого мозку.

Введення глюкокортикоїдів повинно задовольняти фізіологічні потреби, а також імітувати добовий ритм. Тому приймають вранці 2/3 загальної дози, а решту — протягом дня.

Використовують для неспецифічної терапії, при цьому вводять дози препаратів, які набагато перевищують фізіологічну потребу в гормонах. Найширше їх застосовують як протизапальні, протиалергічні, десенсибілізуючі засоби при:

- БА, полінозі, вазомоторному риніті;
- аутоімунних захворюваннях;
- системних захворюваннях сполучної тканини (системний червоний вовчак, склеродермія, вузликовий периартерит, дерматоміозит, ревматоїдний артрит),
- ревматизм;
- захворювання печінки, нирок, крові (гіпохромна анемія, тромбоцитопенія, гострий лейкоз у дітей);
- деякі захворювання очей (ірит, кератит), запально-алергічні захворювання шкіри (екзема та ін.).

Слід пам'ятати, що обов'язковою умовою застосування глюкокортикоїдів як протизапальних засобів є ситуація, коли всі інші можливості терапії використані.

Абсолютних протипоказань немає, якщо користь лікування перевищує ризик ускладнень. Відносними протипоказаннями є стани, які входять до спектру побічних ефектів глюкокортикоїдів: вірусний кератит, виразкову хворобу, інфекційні захворювання, гіпертензивну хворобу, епілепсію, цукровий діабет, вагітність.

Побічна дія: набряки (збільшення реабсорбції Na^+ і зменшення — K^+), зміни з боку травного каналу — пригнічення проліферації (регенерації) слизової оболонки шлунка, утворення виразок (ульцерогенна дія), кровотечі, остеопороз, затримка росту кісток, погіршення зростання кісток після переломів, зниження опірності організму до інфекції, пригнічення утворення антитіл і активізація інфекції (туберкульоз, вірусні захворювання, пневмонія, краснуха, вітряна віспа), повільне загоєння ран, артеріальна гіпертензія, «стероїдний діабет» внаслідок впливу на процеси обміну і пригнічення активності (З-клітин острівців підшлункової залози, адинамія — різка слабкість м'язів, швидке втомлення — результат порушення структури і функції нервово-м'язових синапсів, збудження ЦНС, судоми, ожиріння, вірилізм, гірсутизм, порушення менструального циклу.

Описані побічні ефекти розвиваються за тривалого використання препаратів. Одноразове їх застосування або протягом 1-2 днів, навіть дуже великих доз, є нешкідливим. Зазначені ускладнення можуть спостерігатися не лише при системному застосуванні глюкокортикоїдів, а й при місцевому, зокрема у вигляді мазей, особливо за їх тривалого і безконтрольного застосування.

ГКС інгаляційні

Будесонід (Пульмікорт)
Беклометазон (Бекломет)
Флунізолід (Інгакорт)
Флутиказон (Фліксоназе)
Мометазон (Назонекс)

Оцінку ефективності інгаляційних ГКС проводять, починаючи з 2-3-го тижня лікування. Під час застосування ГКС терапії слід регулярно проводити загальний аналіз крові, визначати концентрацію глюкози в крові і сечі, вміст електролітів у плазмі крові.

З метою профілактики кандидозу обов'язковою умовою є полоскання горла теплою водою після кожної інгаляції ГКС і використання різних приставок до дозованих інгаляторів.

При призначенні інгаляційних ГКС побічні ефекти виникають рідше.

Пульмікорт

Форма випуску: аерозоль, мазь в тубах.

Глюкокортикостероїдний препарат. Мало всмоктується, тому не проявляє атрофічних змін шкіри при тривалому вживанні.

У вигляді мазі застосовується при дерматиті, псоріазі, екземі і алергічних захворюваннях шкіри.

Аерозоль застосовується при бронхіальній астмі.

Беклометазон (Beclometason)

Форма випуску: аерозольна упаковка на 200 інгаляцій.

Випускається у вигляді аерозолів для інгаляцій під назвами:

“Бекотид”

“Бекломет”

“Беклат”

Застосування: при бронхіальній астмі, коли неефективні бронхолітики і інтал.

Дають по 2 дози 3 – 4 рази на добу, максимально не вище 20 інгаляцій.

Препарат не проявляє купіруючої дії, ефект розвивається повільно на протязі першої неділі.

Побічна дія: дивись глюкокортикоїди, тому лікування під контролем лікаря.

Протипоказання: вагітність, активна форма туберкульозу.

Інгакорт

Форма випуску: аерозольна упаковка на 120 інгаляцій.

Фторвмісний глюкокортикостероїдний препарат для інгаляційної терапії бронхіальної астми.

Покращення функції легень настає через 1 – 4 тижні, а найбільш повний ефект настає через 4 – 6 тижнів.

ГКС для зовнішнього застосування

Будесонід

Триамцинолону ацетонід (Полькортолон, Трикорт)

Гідрокортизон (Дермакорт)

Мазипредон (Деперзолон, Преднізолон)

Бетаметазон (Целестодерм, Целестон)

Флуцар

Флунізолід (Синафлан, Флукорт, Флуцинар)

Клобетазол (Дермовейт)

Мометазон (Елоком)

Будесонід (Апулеїн, Ринокорт)

Застосовується при дерматиті, псоріазі, екземі, алергічних захворюваннях шкіри.

Фторокорт

Форма випуску: туба 15,0

Мазь, що містить 0.1% триамцинолона ацетоніда.

Проявляє протизапальну, протиалергічну, анти ексудативну, протисверблячу дію. Мало всмоктується в шкіру.

Гідрокортизон

За фармакологічною активністю значно ефективніший за кортизон.

Синафлан

Проявляє місцево виражену протизапальну, протиалергічну, протизудну дію.

Застосування: при місцевих запальних і алергічних захворюваннях шкіри і слизових оболонок при екземі, псоріазі.

Протипоказання: туберкульозні, грибкові, вірусні захворювання шкіри.

ГКС комбіновані

Ауробін

Мазь містить преднізолон і анестетик лідокаїн.

Застосування: при екземі, дерматиті, тріщинах заднього проходу, гемороїдальних вузлах (вводять в пряму кишку в невеликій кількості). Не можна застосовувати при вірусних інфекціях, вагітності.

Дермозолон

Містить преднізолон 0,5%, оксихінолін 3%.

Застосування: при інфікованих виразках, екземах і грибкових ураженнях шкіри. Змащують 1 – 3 рази на день.

Мікозолон

Містить міконазол 0,3, кортикостероїд деперзолон.

Застосування: при пошкодженнях шкіри і ногтів дерматоміцетами, мікозах з суперінфекцією, викликаною грам+ бактеріями. Курс лікування 2 – 6 тижнів.

Синалар – Н

Це синалар з неоміцином.

Застосування: при місцевих запальних і алергічних захворюваннях шкіри і слизових оболонок при екземі, псоріазі.

Тримістин (Преднікарб)

Комбінований засіб для місцевого застосування, володіє протизапальною, антиексудативною, протиалергійною, кератопластичною, бактеріостатичною та протисвербіжною дією.

МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ

Основним природним мінералокортикоїдним гормоном є альдостерон, отриманий у 1953 р.

У медицині застосовують синтетичний аналог його попередника — дезоксикортикостерону ацетат (прегнен-4-ол-21 -діона-3,20-ацетат).

Мінералокортикоїди регулюють водно-сольовий обмін: збільшують реабсорбцію натрію і води в ниркових каналцях, посилюють виведення калію і кальцію.

На реабсорбцію натрію мінералокортикоїди впливають шляхом стимуляції синтезу специфічного білка — активного носія натрію. Ефект розвивається через 2-6 годин. Разом з натрієм реабсорбується вода. На виділення калію мінералокортикоїди впливають безпосередньо і негайно. Натрій і вода затримуються в інтерстиціальній рідині, що позначається на поляризації клітинних мембран і функції тканин (підвищується реакція судин на судинозвужувальні речовини, артеріальний тиск, збільшується об'єм циркулюючої крові).

Альдостерон у 25-50 разів активніший, ніж дезоксикортикостерону ацетат.

Механізм контролю секреції альдостерону міститься в юктагломерулярному апараті нирок.

Аферентні артеріоли нирок є «рецепторами» об'єму, вони сприймають сигнал зменшеного розтягнення судин (зниження артеріального тиску). У відповідь юктагломерулярний апарат секретує ренін, який у плазмі крові сприяє утворенню ангіотензину II, що стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз.

Альдостерон потрапляє з кров'ю в нирки, де викликає затримку натрію і води, зумовлюючи збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення артеріального тиску і збільшення ниркового кровотоку.

Внаслідок надмірного виділення альдостерону (первинний альдостеронізм) затримуються в організмі натрій і вода, підвищується артеріальний тиск, з'являються набряки, виникає гіпокаліємія.

При тяжкій недостатності серця порушується кровообіг, печінка не спроможна інактивувати альдостерон, його вміст у тканинах збільшується (вторинний альдостеронізм). Найефективнішим методом боротьби з альдостеронізмом є введення антагоністів мінералокортикоїдів (спіронолактон, альдактон, верошпірон).

Недостатня секреція мінералокортикоїдів викликає ексікоз, зниження тонуусу скелетної мускулатури (адинамія, гіпотонія), порушення діяльності серця, різкі зміни активності ЦНС, порушення пігментного обміну (бронзова шкіра),

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА, ДОКА, дескортерон) вводять в/м або у вигляді таблеток під язик.

Триваліше діє дезоксикортикостерону триметилацетат, який вводять тільки в/м.

Показання: недостатність надниркових залоз, у тому числі хвороба Аддісона, артеріальна гіпотензія, виразкова хвороба шлунка (разом з гангліоблокаторами), міастенія, астенія, адинамія (підвищують тонус і працездатність організму).

Протипоказання: гостра і хронічна недостатність серця, гіпертензивна хвороба, атеросклероз, стенокардія, гломерулонефрит, нефросклероз, цироз печінки.

Побічна дія: надмірне накопичення в організмі натрію і води (набряки, артеріальна гіпертензія, втрата організмом калію і кальцію, лівошлуночкова недостатність серця з набряком легень).

.