

НАУЧНО–МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: в статье рассмотрены научно-методические основы преподавания фармакологии современных гормональных препаратов коры надпочечников, применяемых для лечения глюко- и минералокортикоидной недостаточности, воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, критерии выбора препаратов, фармакокинетические особенности, фармакодинамическая активность, особенности механизма действия, возможные осложнения и пути их профилактики

Ключевые слова: гормональные препараты, глюкокортикоидные средства, минералокортикоидные средства, кортикоидная недостаточность, стероидные противовоспалительные препараты .

Вступление

Кортикостероидные препараты широко применяются для лечения широкого круга острых и хронических заболеваний в т.ч. в ревматологии, пульмонологии, эндокринологии, дерматологии, офтальмологии, оториноларингологии. Данные препараты вызывают множество клинических эффектов, т.к. оказывают влияние на различные виды обмена, к ним чувствительны большинство клеток органов и систем организма (рецепторы к глюкокортикоидам присутствуют практически во всех видах клеток). Эти медикаменты обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием, противошоковыми и анти-токсическими свойствами /2, 5/.

При острой недостаточности функции коркового вещества надпочечных желез отмечается снижение артериального давления, температуры тела, нарушаются белковый, углеводный и липидный обмены, в результате чего может наступить летальный исход. При хронической недостаточности развивается болезнь Аддисона, проявляющаяся общей слабостью, апатией, гипотермией, гипотензией, гипогликемией, гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек, снижением основного обмена, уменьшением содержания натрия и хлора и увеличением содержания калия в жидкостях организма. При гиперфункции коркового вещества наступает преждевременное половое созревание, преимущественно мужского типа (адреногенитальный вирилизм), альдостеронизм, синдром Иценко-Кушинга [12].

Однако преподавание указанной темы ослож-

нено большим объемом исходной информации, необходимой для подготовки к занятию и которая была получена студентами ранее на кафедрах анатомии, гистологии, нормальной и патологической физиологии. С другой стороны, у студентов еще недостаточно знаний об особенностях патогенеза и клиники заболеваний, при которых используются указанные препараты, что затрудняет понимание места глюко-и минералокортикоидов в фармакотерапии гормоно-зависимых заболеваний, воспалительных, аллергических и аутоиммунных процессов. Межпрофильная координация с соответствующими кафедрами, несомненно, облегчает студентам самостоятельную подготовку и усвоение учебного материала на лекциях и практических занятиях, а также способствует эффективному использованию полученных знаний в последующем обучении на клинических кафедрах и в практической деятельности

Материалы и методы исследования

Проведен анализ соответствующих разделов учебников с фармакологии, используемых в педагогическом процессе в Украине, России и некоторых других зарубежных странах, учебники по анатомии, гистологии, нормальной и патологической физиологии, эндокринологии для студентов медицинских факультетов, а также содержание пособий-монографий и методических разработок для врачей, в которых освещаются современные подходы к лечению заболеваний, требующих фармакотерапию глюко- и минералокортикоидными препаратами. Проанализировано также программы по фармакологии для студентов медицинских факультетов, утвержденных

МОЗ України, робочі програми по указанной дисциплине, также тестовые задачи «Крок-1» с целью разъяснения студентам ключевых положений заложенных в них заданий.

Результаты исследования и их обсуждение

В лекциях и практических занятиях, с целью облегчения усвоения студентами раздела фармакологии, касающегося фармакологии глюкокортикоидных и минералокортикоидных препаратов, изложение материала целесообразно начинать с напоминания о строении надпочечников, физиологических механизмах регуляции их функции, влияния на обменные процессы в организме человека, функционирование органов и систем. Хотя механизм действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне до конца не выяснен, следует отметить, что, согласно современных представлений, их действие на клетки-мишени опосредуется взаимодействием со специфическими цитоплазматическими внутриклеточными рецепторами и реализуется путем стимуляции или ингибирования экспрессии генов, что приводит к изменению синтеза м-РНК и белков [11].

Освещая историю создания современных кортикостероидных препаратов следует отметить вклад таких ученых как Эдуард Кендалл, который в 1934 г сообщил, что смог выделить в кристаллическом виде вещество, какое он считал одним из кортикостероидов и назвал кортином. В 1936 году Э. Кендалл и сотрудники выделили из экстракта коры надпочечников кортизон. В 1937 году Тадеуш Райхштейн выделил гидрокортизон и в том же году синтезировал первый стероид — дезоксикортон. В сентябре 1948 года американский врач Филипп Хенч впервые успешно применил кортизон у больного с тяжелым ревматоидным артритом. В 1950 г Э. Кендалл, Ф. Хенч и Т. Рейхштейн были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за "открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологического действия".

Биосинтез **глюкокортикоидов** осуществляется в корковой и сетчатой зонах коры надпочечных желез. Их синтез регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и подчиняется циркадным ритмам, что необходимо учитывать при назначении терапии: максимум приходится на утренние часы (6-8 ч) и снижается в вечернее и ночное время. Регулирующее воздействие на синтез и выделение главным образом оказывает гормон передней части гипофиза (аденогипофиза) — адренокортикотропин (АКТГ) выделение которого происходит при снижении кон-

центрации циркулирующего в крови гидрокортизона либо же в ответ на стресс [14]. Основными природными глюкокортикоидами являются кортизол (гидрокортизон) и кортизон.

Биосинтез минералокортикоидов осуществляется в клубочковой зоне коры надпочечных желез. Основным минералокортикоидным гормоном у человека является альдостерон, образующийся в клубочковой зоне коры надпочечников. Его синтез и поступление в кровь регулируется преимущественно ангиотензином-II, что позволяет считать альдостерон частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обеспечивающей регуляцию водно-солевого обмена и гемодинамики. Кроме того, уровень альдостерона по типу обратной связи регулируется содержанием в крови ионов натрия и калия [9].

Спектр гормональной активности глюкокортикоидов охватывает различные звенья углеводного, жирового, белкового и, в меньшей мере, водно-электролитного обмена, функционирования органов и систем организма. Глюкокортикоиды уменьшают потребление глюкозы тканями, усиливают гликогеногенез в печени, что приводит к развитию гипергликемии. Воздействие на липидный обмен проявляется увеличением продукции свободных жирных кислот и перераспределением отложений жира на теле. Характерной особенностью их влияния на обмен липидов является перераспределение жира с верхних и нижних конечностей (индукция местного липолиза) на туловище и лицо (стимуляция липогенеза), при незначительном увеличении массы тела. Внешне это проявляется округлением и покраснением лица (луноподобное лицо), накоплением жира на туловище и появлением багровых полос растяжения кожи на животе. Этот синдром в 1924 году был описан украинским неврологом Н.М. Иценко, и независимо от него в 1912 году американским врачом Х. Кушингом. Индуцированный глюкокортикоидами выход липидов из депо может способствовать развитию кетоацидоза, усугубляя нарушения углеводного обмена. Глюкокортикоиды понижают синтез и повышают катаболизм белков в мышечной, жировой, лимфоидной, соединительной тканях, проявляющееся отрицательным азотистым балансом, повышением выведения с мочой аминокислот, аммиака, мочевины. Снижение синтеза белка приводит к угнетению регенеративных процессов с нарушением синтеза антител, замедлению заживления ран и снижению общего и местного иммунитета вплоть до развития мышеч-

ной дистрофии и поражений кожных покровов [18].

Глюкокортикоиды увеличивают реабсорбцию в почечных канальцах ионов натрия и воды, что может способствовать появлению отеков. При этом они повышают экскрецию ионов калия вплоть до гипокалиемии. Повышенное выведение ионов кальция с мочой, наряду со снижением активности кальциферола, приводящее к задержке всасывания ионов кальция в кишечнике и его выходу из костной ткани обуславливает развитие остеопороза, а у детей - задержку роста костей [8].

Глюкокортикоиды оказывают непосредственное влияние на функцию органов и систем организма: центральную нервную, сердечно-сосудистую, бронхо-легочную, эндокринную, желудочно-кишечный тракт, кроветворение и пр. К числу неметаболических эффектов при применении глюкокортикоидов относятся: противовоспалительный, иммуносупрессивный и противоаллергический, противошоковый [17].

Вазоконстрикторное воздействие глюкокортикоидов на капилляры в очаге воспаления способствует снижению экссудации жидкости. Глюкокортикоиды предотвращают выход лизосомальных ферментов, подавляют миграцию моноцитов в очаг воспаления и тормозят пролиферацию фибробластов, проявляя антипролиферативное действие. Угнетают активность коллагеназы, препятствуя деструкции хрящей и костей при ревматоидном артрите [15].

Противоаллергическое действие основано на снижении синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможении высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина, а также других биологически активных веществ, подавлении пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшении числа циркулирующих базофилов, уменьшении количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижении чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетении антителообразования, подавлении иммунного ответа организма. Существенным аспектом фармакодинамики глюкокортикоидов – угнетение иммуногенеза и торможение реакции между антигеном и антителом. Эти свойства обусловлены подавлением синтеза белка (в том числе антител), уменьшением количества комплимента в крови, активности Т- и В- лимфоцитов, цитокинов, макрофагов, эозинофилов и др. Отмечается снижение клеточного иммунитета, реакции «хозяин против транс-

плантата» [2].

Механизм противошокового действия глюкокортикоидов связан с уменьшением синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатор шока), а также с уменьшением экстранейронального захвата и повышением прессорного действия катехоламинов, подавлении высвобождения биогенных аминов, что предотвращает избыточное расширение сосудов, приводящее к резкому снижению артериального и венозного давления, а также, ухудшению насосной функции миокарда. Антиоксическое действие глюкокортикоидов обусловлено их активацией печеночных ферментов, участвующих в метаболизме эндо- и ксенобиотиков [16].

На лекциях и практических занятиях внимание студентов акцентируется, что глюкокортикоидные препараты подразделяют по происхождению и химическому строению, продолжительности действия, способу применения.

По происхождению и химическому строению:

1. Натуральные (гидрокортизон, кортизон).
2. Синтетические:
 - 2.1. Негалогенизированные производные (преднизолон, метилпреднизолон, беклометазон дипропионат, будесонид);
 - 2.2. Содержащие 1 атом фтора (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, флунизолид);
 - 2.3. Содержащие 2 атома фтора (флуметазон пивалат, флуоцинолона ацетонид - синафлан) или хлора (мометазон).
 - 2.4. Содержащие 3 атома фтора (флутиказон)

По продолжительности действия:

Короткого: гидрокортизон, кортизон

Среднего: преднизолон, метилпреднизолон

Длительного: триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон

По способу применения:

- Для системного использования:
 - o Пероральные (кортизон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);
 - o Инъекционные (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, дипропан) для введения:
 - o внутрикжно (в рубцы), внутривенно, *внутримышечно;
 - o *интраартикулярно, периартикулярно;
 - o *эпидурально;
- Топические:
 - o Дермальные (клобетазол, флуоцинолон,

- флутиказон, мометазон, бетаметазон, гидрокортизон триамцинолон) ;
- о Офтальмологические (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон фосфат);
- о Ушные (дексаметазон, мометазон) ;
- о Интраназальные (будесонид, мометазон, флутиказон, флунизолид, флуоцинолон) ;
- о Ингаляционные (беклометазона дипропионат, будесонид, мометазона фураат, флунизолид, флутиказона пропионат и триамцинолона ацетонид) ;

Основные показания к применению глюкокортикоидов: ревматизм, ревматоидный артрит, коллагенозы, бронхиальная астма, острый лимфобластный и миелобластный лейкоз, инфекционный мононуклеоз, экзема и другие кожные заболевания, различного происхождения аллергические состояния. Применяют глюкокортикоиды также при гемолитической анемии, гломерулонефрите, остром панкреатите, вирусном гепатите, хроническом обструктивном бронхите в фазе обострения, пневмонии тяжелого течения, интерстициальных болезнях легких, остром респираторном дистресс-синдроме и других заболеваниях. В связи с противошоковым эффектом глюкокортикоиды назначают для профилактики и лечения шока (посттравматического, операционного, токсического, анафилактического, ожогового, кардиогенного и др.). Глюкокортикоиды назначают при трансплантации органов и тканей для угнетения реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях [2,5].

Излагая особенности применения глюкокортикоидных препаратов следует остановиться на следующих положениях: относительной активности различных препаратов, способах и путях их назначения, суточном режиме дозирования (хронофармакология), путях снижения осложнений фармакотерапии.

Эквивалентными дозами глюкокортикоидов по противовоспалительному эффекту считаются: 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Обращается внимание студентов на хронофармакологическое влияние глюкокортикоидов. В утренние часы снижается риск подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку утром она наименее чувствительна к угнетающему действию экзогенных глюкокортикоидов. В большинстве случаев препара-

ты назначают в виде одной утренней дозы в период с 6 до 8 часов. В случае необходимости допускается назначение основной дозы препарата (2/3-3/4) утром и оставшейся - около полудня.

Выделяют следующие виды глюкокортикоидной терапии: заместительная, супрессивная, фармакодинамическая. Заместительная – употребляется при надпочечниковой недостаточности физиологическими дозами глюкокортикоидов. Супрессивная – назначается при аденогипофизарном синдроме – врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. патогенетическая - используется наиболее часто, в т.ч. при лечении воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний [7].

В свою очередь патогенетическую терапию подразделяют на интенсивную, лимитирующую и долговременную.

Интенсивная назначается при острых, угрожающих жизни состояниях, когда глюкокортикоиды вводят в вену, начиная с больших доз (5 мг/кг/сут) в течение 1-2 дней до выхода больного из острого состояния после чего их сразу же отменяют [20,28]. Лимитирующую назначают в течение нескольких месяцев при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматическая полимиалгия, бронхиальная астма тяжелого течения, гемолитическая анемия, острый лейкоз и др.). Для уменьшения угнетающего влияния глюкокортикоидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложены следующие схемы прерывистого назначения глюкокортикоидов:

- альтернирующая терапия – применяют препараты короткой либо средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), однократно, утром (около 8 ч), каждые 48 ч;

- интермиттирующая схема – глюкокортикоиды назначают короткими курсами (3–4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами;

- пульс-терапия – быстрое введение большой дозы препарата (не менее 1 г) в вену. Препарат выбора для пульс-терапии – метилпреднизолон (лучше других поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты). Показаниями к проведению пульс-терапии служат тяжёлые и опасные для жизни заболевания - системные коллагенозы, васкулиты, тяжёлый ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, рассеянный склероз.

Долговременную патогенетическую терапию применяют в течение нескольких лет при лече-

нии заболеваний с затяжным хроническим течением [23]. Глюкокортикоиды назначают внутрь, при этом дозы превосходят физиологические (2,5–10 мг/сут). Отмена глюкокортикоидов при этом виде терапии проводится очень медленно. Для длительной терапии не рекомендуется использовать дексаметазон и бетаметазон, поскольку при самом сильном и длительном, по сравнению с другими глюкокортикоидами, противовоспалительном действии они вызывают и самые выраженные побочные эффекты, в т.ч. угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную функцию гипофиза.

Способ введения глюкокортикоидов должен обеспечивать максимальный лечебный эффект и не ухудшать качество жизни больного. Ингаляционные глюкокортикоиды в настоящее время широко применяются для лечения бронхиальной астмы. Среди них наиболее часто в клинической практике используются беклометазона дипропионат, будесонид, мометазона фураат, флунизолид, флутиказона пропионат и триамцинолона ацетонид. Наружно глюкокортикоиды применяются в виде мазей, кремов, гелей, лосьонов [6, 10, 13]. Приоритет имеют препараты, содержащие в молекуле действующего вещества 2 и более атома фтора или хлора. Глюкокортикоиды для инъекционного введения, например, сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты хорошо растворяются в воде и при парентеральном применении оказывают быстрое, но сравнительно кратковременное действие. Ацетаты и ацетониды представляющие собой мелкокристаллические суспензии плохо растворимы в воде и их действие развивается на протяжении нескольких часов и продолжается в течение нескольких суток или даже недель. Водорастворимые эфиры глюкокортикоидов, в отличие от мелкокристаллических суспензий, можно применять внутривенно.

При наличии выраженных признаков воспаления сустава нередко прибегают к интра- и периартикулярному введению глюкокортикоидов. В этих случаях используют плохо растворимые в воде инъекционные препараты. При этом достигается высокая концентрация глюкокортикоидов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, максимальное местное противовоспалительное действие с минимумом риска системных эффектов. По продолжительности противовоспалительного эффекта препараты можно расположить в следующем порядке: **Гидрокортизона ацетат < Преднизолона ацетат < Метилпреднизолона ацетат < Бетаметазона фос-**

фат < Триамцинолона ацетонид.

Рассматривая особенности лекарственных препаратов из группы глюкокортикоидов целесообразно остановиться на следующих:

Кортизон и гидрокортизон относятся к числу натуральных глюкокортикоидов. Кортизон является пролекарством: активируется в печени, превращаясь в гидрокортизон. Обладает кратковременным действием. Имеет наиболее выраженную минералокортикоидную активность, используется для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности у больных с нормальной функцией печени. **Гидрокортизон** так же, как и **кортизон**, применяется, главным образом, для заместительной терапии при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности. Препарат не рекомендуется применять у больных с отеками, гипертонией, сердечной недостаточностью. При острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях препаратом выбора является гидрокортизона гемисукцинат.

Преднизолон это дегидрированный аналог гидрокортизона и содержит двойную связь между атомами углерода в 1' и 2' положении. По противовоспалительной активности он в 3-4 раза превосходит гидрокортизон, но в меньшей степени задерживает в организме ионы натрия. Хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки. Является эталонным препаратом при проведении патогенетической терапии.

Метилпреднизолон (добавлена 6 -метильная группа) при сопоставимой с преднизолоном противовоспалительной активности, превосходит его по способности накапливаться больше в воспаленных тканях чем в здоровых. По глюкокортикоидной активности в 5 раз превосходит кортизол. Практически не обладает минералокортикоидной активностью, что обеспечивает его лучшую переносимость. Препарат первого ряда при проведении пульс-терапии, когда его назначают в дозе не менее 1000 мг внутривенно в течение 30-60 мин раз в сутки на протяжении 3 дней.

Беклометазона дипропионат является наиболее распространенным ингаляционным глюкокортикоидом. Его применяют главным образом при бронхиальной астме и вазомоторных ринитах (поллинозах). Обладает минимальным системным действием, однако, при длительном применении в дозах 1000-2000 мкг/сутки у взрослых пациентов возможно развитие остеопороза, сопоставимое с длительным приемом преднизолона в суточных дозах внутрь по 5-10 мг [21].

Будесонид входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Обладает приблизительно в 200 раз большей аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам и в 1000 раз большей местной противовоспалительной активностью чем гидрокортизон. При ингаляционном применении будесонид оказывает несколько более сильный эффект, чем беклометазон. Используется в сопоставимых с беклометазона дипропионатом дозах. Обладает высоким соотношением местной и системной активности, что объясняется почти полным метаболизмом абсорбированного препарата при первом прохождении через печень (85–95%) и низкой активностью метаболитов. На функцию надпочечников оказывает меньшее влияние, нежели беклометазон [4].

Отмечена высокая эффективность будесонида у детей с тяжелой формой острого ларинготрахеобронхита ("ложный круп").

Бетаметазон - фторированный глюкокортикоид, по активности в 8 раз превосходящий преднизолон, по силе и длительности действия приближающийся к дексаметазону (структурно идентичен дексаметазону, за исключением метильной группы в положении 16'), но меньше влияющий на углеводный обмен [31]. Не имеет минералокортикоидных свойств. Поскольку бетаметазон меньше других глюкокортикоидов влияет на внутриглазное давление, он является препаратом выбора в офтальмологической практике. Особый интерес представляет комбинированный препарат бетаметазона, содержащий соли натрия фосфата и дипропионата - Дипроспан: суспензия для инъекций бетаметазона дипропионата - 6,43 мг (эквивалентно 5 мг бетаметазона) и натрия фосфата - 2,63 мг (эквивалентно 2 мг бетаметазона) по 1 мл в ампулах) предназначенный для внутримышечного, внутрисуставного и периартикулярного введения в виде мелкокристаллической суспензии. Дипроспан состоит из двух эфиров, один из которых - фосфат - активно всасывается из места введения и вызывает быстрый (в течение 30 минут) эффект, а другой - дипропионат - всасывается медленно, но обеспечивает пролонгированное действие - до 4 недель и более [34]. Препарат нельзя вводить внутривенно и подкожно.

Триамцинолон (в молекуле дексаметазона заменена метильная группа на гидроксильную в положении 16') - обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем преднизолон, при незначительной

минералокортикоидной активности (21,25). По сравнению с кортизоном и гидрокортизоном меньше влияет на выделение ионов калия и задержку натрия хлорида и воды в организме. В высоких дозах может повышать возбудимость тканей мозга и понижать порог судорожной готовности, вызывать нежелательные реакции со стороны мышечной ткани ("триамцинолоновая" миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм).

Дексаметазон (метилированное производное фторпреднизолона) - является один из наиболее мощных глюкокортикоидов, превосходя преднизолон в активности более чем в 7 раз, не оказывая значимого минералокортикоидного действия (в отличие от своего предшественника - 15-флудрокортизона). Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому на длительный срок его рекомендуется назначать с особой осторожностью. Препарат широко используют для борьбы с шоком. Имеет отдельные показания к применению: в неврологии - бактериальный менингит, отек мозга; в офтальмологии - кератит, увеит и другие; в наркологии - лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме; в неонатологии - профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких). При остром лимфобластном лейкозе дексаметазон значительно реже преднизолона вызывает поражения центральной нервной системы. Дексаметазон и бетаметазон избегают назначать для продолжительной терапии, поскольку при самом сильном и длительном, по сравнению с другими глюкокортикоидами, противовоспалительном действии они вызывают и самые выраженные побочные эффекты, в т.ч. угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную активность гипофиза [17].

Флунизол - фторированный ингаляционный глюкокортикоид. Применяется при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, аллергических ринитах. Не предназначен для купирования приступов бронхиальной астмы. По местной активности уступает беклометазону, поэтому используется в более высоких дозах. Вследствие высокого пресистемного метаболизма биодоступность при приеме внутрь очень низкая - около 40%. Не кумулирует даже при приеме максимальных доз. Период полувы-

ведення складає приблизно 1,8 год.

Мометазон — синтетический глюкокортикостероид, содержащий 2 атома хлора, для местного применения в виде крема, мази, лосьона и спрея интраназального использования [32,36]. В форме фууроата он не всасывается в кровь и не оказывает системного действия. При интраназальном применении биодоступность составляет менее 0,1% дозы. Через нормальную кожу из 0,1% крема всасывается не более 0,4% дозы за 8 ч после аппликации без повязки. При воспалении или повреждении кожи абсорбция ускоряется. При местном применении оказывает непосредственный сосудосуживающий эффект. Реже фторированных глюкокортикостероидов вызывает развитие вторичной инфекции и атрофии кожи при назначении в сопоставимых по эффективности дозах и непродолжительных курсах лечения (до 6 недель).

Клобетазол - сильнодействующее глюкокортикостероидное средство для наружного использования [33]. В своей структуре содержит 1 атом хлора и 1 фтора. Рекомендуется для кратковременного применения, поскольку длительное и интенсивное лечение препаратом может вызывать такие изменения как атрофические полосы на коже и истончение кожи, дилатация поверхностных кровеносных сосудов, особенно при использовании герметических повязок или втирании препарата в складки кожи. При нанесении на обширные участки кожи возможно всасывание в системный кровоток. Не следует наносить клобетазол на периорбитальную область, т.к. это может вызвать развитие глаукомы.

Производные преднизолона, содержащие в своей структуре 2 атома фтора **флуоцинолона ацетонид** (синафлан, флуцар, флуцинар) и флуметазон пивалат (локакортен, лоринден) - практически не оказывают системного действия, так как плохо всасываются с поверхности кожи. Эти препараты применяют наружно в виде мазей и кремов при экземах, нейродермите, зуде, воспалительных реакциях кожи и слизистых оболочек. В некоторых случаях (при снижении местного иммунитета) их целесообразно комбинировать с противомикробными средствами (неомицином) для предотвращения развития суперинфекции.

Флутиказон (кутивейт) - синтетический трифторированный глюкокортикостероид с высокой аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам, превосходящей будесонид вдвое. Обладает выраженным местным противовоспалительным действием, в два раза превосходя беклометазон, при этом значительно меньше понижает плот-

ность костей [27]. Имеет несколько большую системную активность, чем будесонид, однако даже в дозе 2000 мкг/сутки не влияет на уровень кортизола в крови.

Учитывая высокую активность глюкокортикостероидов необходимо уделить внимание возможным осложнениям при их применении. Так, в начале лечения часто отмечаются повышение аппетита, увеличение массы тела, эмоциональная лабильность, нарушения сна. Наиболее характерными осложнениями длительной терапии, являются синдром Иценко-Кушинга («луноподобное» лицо в сочетании с накоплением жира на туловище), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки («стероидные язвы»), остеопороз, гипокалиемия и гипергликемия. У лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией могут наблюдаться отеки, развиваться тяжелая гипертензия и недостаточность сердца [19].

К осложнениям ингаляционной кортикостероидной терапии относят местный кандидоз и дисфонию. Рост дрожжеподобных грибов в полости рта и глотке является результатом угнетающего действия на состояние местного иммунитета слизистой оболочки, а дисфония обуславливается дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок [26].

Андрогенные эффекты глюкокортикостероидов проявляются у женщин аменореей, гирсутизмом и затруднением имплантации оплодотворенной яйцеклетки. У детей, применение глюкокортикостероидов может приводить к замедлению роста, задержке полового созревания.

Непрерывное назначение больших доз кортикостероидов приводит к гипофункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и к «стероидной адреналэктомии». Возможно развитие инфекционных осложнений, ухудшение заживления ран, поражение суставов в виде «стероидных некрозов», жировое перерождение печени, миопатия, атрофия кожи.

Внезапное прекращение лечения глюкокортикостероидами вызывает астенический синдром, или синдром отмены. В легких случаях наступает обострение основного заболевания, в тяжелых - острая недостаточность надпочечных желез с симптомо-комплексом бронзового диабета. Поэтому прекращение терапии требует постепенное снижение дозы препарата (например преднизолон уменьшают на 5 таблеток каждые 3-7 дней). В некоторых случаях период отмены может затянуться на несколько месяцев. Иногда прибегают к назначению дыхательного аналептика этимизо-

ла, оказывающего стимулирующее влияние на дыхательный центр и вместе с тем активирующего адренокортикотропную функцию гипофиза, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов в крови.

С целью профилактики осложнений при лечении глюкокортикоидами в диете больных уменьшают содержание натрия и воды и увеличивают количество калия и белков. Учитывая диабетогенные свойства глюкокортикоидов, у больных целесообразно периодически мониторировать уровень сахара в крови.

Переходя к изложению фармакологии минералокортикоидов следует напомнить о физиологические эффектах естественных минералокортикоидов, направленных преимущественно на обмен электролитов. Они способствуют задержке в организме натрия, хлоридов и воды и ускоряют выведение калия, кальция и в меньшей мере магния, повышают выход жидкости и натрия из сосудистого русла в ткани и увеличивают их гидрофильность. Конечным результатом действия минералокортикоидов является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. Глюкокортикоидная активность, а также способность влиять на обмен углеводов, жиров и белков у естественных минералокортикоидов незначительны [1,30].

Механизм действия альдостерона, как и всех стероидных гормонов, реализуется путем связывания со специфическими внутриклеточными рецепторами и цепью последующих изменений на уровне генома клетки, приводящих к стимуляции синтеза соответствующих РНК, активации синтеза транспортирующих катионы белков и энзимов, а также повышению проницаемости мембран для аминокислот. Глюкокортикоидная активность альдостерона приблизительно соответствует 1/3 кортизона [3,35].

Одними из главных органов-мишеней гормона являются почки, где альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в конечной части дистальных почечных канальцев и корковом отделе собирательных трубок, вызывая его задержку в организме, при этом стимулируя выведение калия с мочой. Происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выделение Н-ионов и аммония, увеличивается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза. В патологических случаях это приводит к развитию отеков, гипернатриемии, гипокалиемии, гиперволемии,

артериальной гипертензии и иногда - застойной сердечной недостаточности.

Снижение уровня минералокортикоидов приводит к обезвоживанию организма (эксикоз), понижению тонуса и работоспособности скелетной мускулатуры (миастения, гипотония и гиподинамия), нарушениям сердечной деятельности (гипотензия), изменениям активности центральной нервной системы (астения), нарушениям пигментного обмена и др.

Поскольку альдостерон в медицинской практике не используется, в фармакотерапии применяется его синтетический предшественник дезоксикортикостерон, уступающий ему в активности в 25-50 раз и в 100—200 раз — в способности поддерживать соотношение натрий/калий в плазме [24,25].

Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) является синтетическим аналогом минералокортикоида коры надпочечника, содержит дезоксикортон - активное вещество. Оказывает стимулирующее влияние на синтез в эпителиальных клетках почечных канальцев белков-переносчиков (пермеаз), задерживает в организме Na⁺ и выводит K⁺; повышает гидрофильность тканей, увеличивает объем плазмы, повышает АД, тонус и работоспособность мышц /9/.

При болезни Аддисона вводят в зависимости от тяжести заболевания от трех и более раз в неделю до уменьшения выраженности симптомов заболевания, затем дозу снижают до 5 мг 1 - 2 раза в неделю. При внутримышечном введении действие развивается через 20-40 мин. Высшие дозы для взрослых: разовая 0,01 г (2 мл 0,5 % раствора), суточная 0,025 г (5 мл 0,5 % раствора).

В сочетании с глюкокортикоидами и натрия хлоридом (4 - 10 г в день - в облатках или в виде водного раствора 10 г натрия хлорида с 5 г натрия цитрата и фруктовым соком) препарат назначают при болезни Аддисона и после удаления надпочечных желез. Они показаны также при преходящей гипофункции надпочечных желез (аддисонизм), при миастении (повышают тонус и работоспособность мышц), шоке и травмах. Дезоксикортикостерона ацетат можно также применять при гипокортицизме в виде таблеток под язык (за щеку): назначают по 1/2 - 1 таблетке (2,5 - 5,0 мг) 1 раз в день или через день. Таблетку держат до полного рассасывания, не разжевывая и не проглатывая.

Дезоксикортикостерона ацетат противопоказан при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности с отеками, стенокардии, атерос-

клерозе, болезнях печени (циррозе), почек (гломерулонефрит). При передозировке могут развиваться отеки (вследствие задержки натрия и воды), повышение артериального давления.

Дезоксикортикостерона триметилацетат отличается химически от дезоксикортикостерона ацетата тем, что атомы водорода метильной группы в положении С 21, заменены на три метильные группы. Вводят препарат внутримышечно в виде водной 2,5 % суспензии по 1 мл, обеспечивающей более длительный эффект. Инъекции производят 1 раз в 2 недели.

К синтетическим аналогом минералокортикоидных гормонов относится **флудрокортизон** [22]. По химическому строению является фторированным производным гидрокортизона ацетата (добавлен атом фтора в 9' положение). Превосходит кортизол как по своей глюкокортикоидной активности (в 12 раз), так и по минералокортикоидной активности (в 125 раз). Минералокортикоидное действие препарат оказывает в малых терапевтических дозах, однако в высоких дозах способен проявлять выраженные глюкокортикоидные эффекты [29]. Препарат назначают при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, адреногенитальном синдроме с выраженной потерей электролитов; местно в офтальмологической практике при кера-

тите, аллергических заболеваниях и травмах глаз.

Выводы

Таким образом, при изучении фармакологии кортикостероидных препаратов следует обратить внимание студентов на основных фармакологических свойствах, механизме их действия, показаний к назначению, эффективности и безопасности применения, а также возможных путей снижения риска развития осложнений. Это позволит привлечь внимание студентов и актуализировать важность усвоения учебного материала данного раздела фармакологии. Анализ фармакологических особенностей глюко- и минералокортикоидных препаратов позволяет существенно углубить понимание студентами основных подходов к терапии указанными препаратами, объективизировать критерии выбора лекарств, режима и путей их введения. Преподавание студентам фундаментальных данных касательно механизма лечебного воздействия кортикостероидов, фармакодинамических эффектах, рисках осложнений при их применении будет способствовать формированию фундамента для последующего изучения таких терапевтических дисциплин как ревматология, трансплантология, дерматология, пульмонология, гематология, офтальмология, оториноларингология и прочих.

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ КОРИ НАДНИРНИКІВ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Бондур В.В., Чекман І.С.

Резюме: у статті висвітлені науково-методичні основи викладання фармакології сучасних гормональних препаратів кори наднирників, що застосовують для лікування глюко- та мінералокортикоїдної недостатності, запальних, алергічних та аутоімунних захворювань, критерії вибору препаратів, фармакокінетичні особливості, фармакодинамічна активність, особливості механізму дії, можливі ускладнення та шляхи їх запобігання.

Ключові слова: гормональні препарати, глюкокортикоїдні засоби, мінералокортикоїдні засоби, кортикоїдна недостатність, стероїдні протизапальні препарати.

Список использованной литературы

1. Антонов Е. В. Альдостерон и стрессзависимая артериальная гипертония / Е. В. Антонов, А. Л. Маркель, Г. С. Якобсон // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – № 8. – С. 148–151.
2. Бабанов С. А. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов // Справочник фельдшера и акушерки. – 2011. – № 7. – С. 11–19.
3. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Альдостерон при артериальной гипертонии: новые терапевтические возможности // Consilium medicum. – 2013. – № 10. – С. 18–23.
4. Влияние монтелукаста, будесонида, в также их комплексной терапии на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой // Астма та алергія. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
5. Дрогвовоз С.М. Фармакология на допомогу лікарю, провізору, студенту. – Х.: ВЦ ХАІ, 2006. – 480 с.
6. Клеменова И. А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике / И. А. Клеменова, С. А. Есенин // Клин. дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 46–50.

7. Клиническая фармакология. Национальное руководство // Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепяхина В.К., Петрова В.И.. - Москва - «Гэотар-Медиа»-2009.
8. Кочеткова Е.А., Суровенко Т.Н., Петешова Е.Е., Гельцер Б.И. Влияние ингаляционных и системных глюкокортикоидов на плотность костной ткани у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. № 9. С. 33-37.
9. Павлова М. Г. Минералокортикоиды в клинической практике / М. Г. Павлова // Фарматека. – 2006. – № 17. – С. 60–63.
10. Попович В. І. Застосування інтраназальних кортикостероїдів з позиції отоларинголога // Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2012. – № 4. – С. 67–71.
11. Сергеев П. В. Галенко-Ярошевский П. А., Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Очерки биохимической фармакологии // М. : Фармединфо, 1996. – Гл. 6 : Биохимическая фармакология гормонов коры надпочечников. – С. 266–280.
12. Скакун М.П., Посохова К.А. – Фармакологія – Тернополь: Укрмедкнига, 2003 -740 с
13. Топические кортикостероиды в современном лечении больных полипозными риносинуситами / В. И. Диденко, И. А. Раскин, В. В. Диденко, Н. А. Коляда // Ринология. – 2010. – № 4. – С. 49–57.
14. Фармакология / Под ред. Р.Н.Аляутдина.- 2-е изд., испр.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 592 с.: ил.
15. Фармакология: учебник /Д.А.Харкевич.- 11-е изд., испр. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 760 с.: ил.
16. Фармакологія: підручник / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, В.А.Туманов та ін..; За ред.. І.С.Чекмана.- К.: Вища шк., 2001.- 598 с. : іл.
17. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.
18. Фармакология спорта / Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др. – К.: Олимп л-ра, 2010. – 640 с.
19. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Галенко-Ярошевський П.А. и др. Фармакологія. Рецептурса. Практические занятия: Учеб. для иностранных студентов / Под ред. И.С. Чекман. – К: ООО «Рада», 2009. – 832 с.
20. Annane D. Corticosteroids for patients with septic shock // JAMA. – 2003. – 289. – 43-44.
21. Boland J, Brooks D. Topical application of a beclometasone steroid inhaler for treatment of stoma inflammation. Palliat Med. 2012 Dec;26(8): 1055-6.
22. Brown G. Fludrocortisone for heparin-induced hyperkalemia / Brown G. // Can. J. Hosp. Pharm. – 2011. – Vol. 64, N 6. – P. 463–464.
23. Chen Y. Кортикостероиды при пневмонии / Y. Chen, K. Li, T. Wu // Укр. терапевт. журнал. – 2011. – № 2. – С. 115–116.
24. Correlation between platelet-derived growth factor signaling pathway and inflammation in desoxycorticosterone-induced salt-sensitive hypertensive rats with myocardial fibrosis / B. Fan, L. Ma, Q. Li [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6, N 11. – P. 2468–2475.
25. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, via downregulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, mediates sex differences in desoxycorticosterone acetate-salt hypertensionvascular reactivity / F. R. Giachini, J. C. Sullivan, V. V. Lima [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, N 1. – P. 172–179.
26. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression / Bruni F. M., De Luca G., Venturoli V. et al. // Neuroimmunomodulation. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 353 – 362.
27. Liu Z, Jiang T, Wang Y, Wang X. Fluocinolone acetonide promotes the proliferation and mineralization of dental pulp cells // J Endod. 2013, Feb.- Vol. 39(2) – P. 217-222.
28. Loriax L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit //N. Engl. J. Med. – 2004. – 350. – 1601-1602.
29. Low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, on vascular responsiveness to phenylephrine in healthy volunteers / B. Laviolle, E. Donal, P. Le Maguet [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 75, N 2. – P. 423–430.
30. Minireview: aldosterone biosynthesis: electrically gated for our protection / N. A. Guagliardo, J. Yao, C. Hu, P. Q. Barrett // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153, N 8. – P. 3579–3586.
31. Necrotizing faciitis after shoulder mobilization and intra-articular infiltration with betametasone/ Bento-Rodrigues J, Judas F, Pedrosa Rodrigues J, Oliveira J, Simxes P, Lucas F, Pais Lopes A. // Acta Med Port. 2013 Jul-Aug; 26(4):456-459.
32. The Clinical Efficacy of Mometasone Furoate in Multi-Lamellar Emulsion for Eczema: A Double-blinded Crossover Study / Duk Han Kim, Hyun Jong Lee, Chun Wook Park, Kyu Han Kim, Kwang Hoon Lee, Byung In Ro, Sang Hyun Cho // Ann Dermatol Vol. 25, No. 1, p.17-22
33. Wai Ling Au, Michael Skinner, Isadore Kanfer. Comparison of Tape Stripping with the Human Skin Blanching Assay for the Bioequivalence Assessment of Topical Clobetasol Propionate Formulations // J. Pharm. Pharmaceut. Sci 2010. Vol. 13(1). – P. 11-20
34. Wang Y, Li X, Cao L, Tian Y. Analgesic effect of diprospan in rats with trigeminal neuralgia // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2011 Jun; 31(3): 395-399.