

Харківський національний медичний університет  
Кафедра інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб,  
фтизіатрії та пульмонології

Комунальне некомерційне підприємство  
«Міська клінічна лікарня № 13»  
Харківської міської ради

# **ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Навчальний посібник для самостійної роботи студентів  
та лікарів різних спеціальностей**

Харків  
«Право»  
2023

Авторський колектив:  
*Е. М. Ходош, В. М. Лісовий, М. Г. Щербань, П. В. Нартов,  
А. І. Безродна, І. М. Асоян*

Рецензенти:

*Дзюблік О. Я.* – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського, НАМН України;  
*Конюкіна Л. І.* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету

*Обговорено та затверджено на засіданні Вченої ради  
Харківського національного медичного університету  
(протокол № 5 від 25.05.2023 р.)*

**Теорія та практика глюкокортикоїдної терапії** : навч. посіб. для са-  
Т33 мост. роботи студентів та лікарів різних спец. / [Е. М. Ходош, В. М. Лісо-  
вий, М. Г. Щербань та ін.] ; Харків. нац. мед. ун-т, Каф. інфекц. хвороб,  
дитячих інфекц. хвороб, фізіатрії та пульмонології ; Комун. некомерц.  
підприємство «Міська клініч. лікарня № 13» Харків. міськ. ради. – Хар-  
ків : Право, 2023. – 148 с. : іл.

ISBN 978-966-937-532-3

У посібнику наведено сучасні відомості щодо походження, геномного та неге-  
номного механізмів дії глюкокортикоїдів, застосування при різних нозологіях із метою  
лікування запалень, аутоімунних захворювань і раку. Особливу увагу, незважаючи  
на незамінність та успіх у лікуванні, приділено виникненню побічних ефектів і ре-  
зистентності глюкокортикоїдних рецепторів. Розширення знань про біологію глюко-  
кортикоїдів та глюкокортикоїдних рецепторів пов'язане з кращим розумінням моле-  
кулярних механізмів, що лежать в основі побічних ефектів, стало необхідним для  
покращення розробки дозувань та терапії загалом. Представлено загальний огляд  
сучасних уявлень про біологію глюкокортикоїдів з акцентом на синтез, регуляцію  
та фізіологію. Також того, розглянуто нові й селективні терапевтичні стратегії, що  
ґрунтуються на визначенні молекулярних механізмів глюкокортикоїдів.

**Theory and practice of glucocorticoid therapy** / Е. М. Khodosh, V. M. Lisovyi,  
M. G. Shcherban, P. V. Nartov, A. I. Bezrodna, I. M. Asoyan.

The tutorial provides up-to-date information on the origin, genomic and non-genomic  
mechanisms of action of glucocorticoids, their use in various nosologies for the treatment of  
inflammation, autoimmune diseases, and cancer. Despite the indispensability and success in  
treatment, special attention is paid to the occurrence of side effects and resistance of glucocorticoid  
receptors. Increasing knowledge of the biology of glucocorticoids and glucocorticoid receptors  
is associated with a better understanding of the molecular mechanisms underlying adverse  
effects and has become necessary to improve the development of dosages and therapy in general.  
A general overview of the current understanding of glucocorticoid biology is presented, with  
an emphasis on synthesis, regulation, and physiology. New and selective therapeutic strategies  
based on recognized molecular mechanisms of glucocorticoids are also reviewed.

УДК 615.357(075.8)

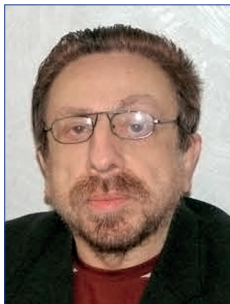
© Ходош Е. М., Лісовий В. М.,  
Щербань М. Г., Нартов П. В.,  
Безродна А. І., Асоян І. М.,  
2023

# ЗМІСТ

Авторський колектив .....	5
Список умовних скорочень .....	7
Словник термінів та понять .....	9
Завдання для слухачів .....	19
Питання та відповіді для первинного контролю знань .....	21
Відповіді на тестові завдання .....	27
Від авторів .....	28
Вступ .....	32
<b>Розділ 1. Історична та наукова логіка відкриття глюкокортикоїдів .....</b>	<b>33</b>
<b>Розділ 2. Визначення, термінологія та класифікації глюкокортикоїдів .....</b>	<b>44</b>
<b>Розділ 3. Будова, функція та захворювання надниркових залоз .....</b>	<b>49</b>
3.1 Відкриття в галузі нормальної та патологічної фізіології гіпофіза та надниркових залоз .....	49
3.2 Ідентифікація стероїдних рецепторів .....	51
3.3 Анатомічна будова та функція надниркових залоз .....	52
3.4 Мозковий шар надниркових залоз та пов'язана з ним патологія .....	58
3.5 Гостра надниркова недостатність .....	59
3.6 Первинна хронічна недостатність надниркових залоз .....	59
3.7 Вторинна хронічна недостатність надниркових залоз .....	60
3.8 Ятрогенна гіпофункція надниркових залоз .....	61
3.9 Захворювання, пов'язані з гіперфункцією надниркових залоз .....	61
<b>Розділ 4. Стероїдні гормони, природні та синтетичні глюкокортикоїди .....</b>	<b>63</b>
<b>Розділ 5. Фармакокінетика та фармакодинаміка глюкокортикоїдів .....</b>	<b>67</b>
<b>Розділ 6. Функція глюкокортикоїдних рецепторів, метаболізм та біохімія глюкокортикоїдів. Геномні та негеномні дії глюкокортикоїдів .....</b>	<b>74</b>
6.1 Функція глюкокортикоїдних рецепторів .....	74
6.2 Метаболічна функція глюкокортикоїдів .....	76
6.3 Біохімічна оцінка глюкокортикоїдів .....	77
6.4 Геномні та негеномні дії глюкокортикоїдів .....	79
<b>Розділ 7. Медичні спеціальності та глюкокортикоїди .....</b>	<b>79</b>

<b>Розділ 8. Особливості застосування глюкокортикоїдів у клінічній практиці</b> .....	92
8.1 Клініко-фармакологічна характеристика окремих системних глюкокортикоїдних препаратів .....	96
8.2 Фармако-терапевтична тактика підбору доз системних глюкокортикоїдів .....	99
8.3 Основні терапевтичні ефекти глюкокортикоїдів .....	101
<b>Розділ 9. Ускладнення при застосуванні глюкокортикоїдів</b> .....	104
9.1 Клінічний випадок .....	106
9.2 Клінічний випадок .....	107
9.3 Клінічний випадок .....	108
9.4 Актуальні питання та попередні відповіді про появу ускладнень внаслідок глюкокортикоїдної терапії .....	109
<b>Розділ 10. Показання, дози, час та умови виникнення побічних реакцій під час використання системних глюкокортикостероїдів</b> ....	112
<b>Розділ 11. Інгаляційні глюкокортикостероїди при хронічних обструктивних захворюваннях легень</b> .....	117
11.1 Співвідношення між дозою та ефектом ІГКС. ....	122
11.2 Побічні ефекти ІГКС .....	122
<b>Розділ 12. Антагоністи глюкокортикоїдів, визначення функції надниркових залоз з метирапоном та дексаметазоном</b> .....	125
12.1 Мітотан.....	125
12.2 Амфенон В .....	126
12.3 Визначення функції надниркових залоз: метирапонова проба.....	126
12.4 Дексаметазонова проба.....	127
12.5 Кетоконазол.....	128
12.6 Міфепрістон.....	128
12.7 Аміноглютететимід.....	128
12.8 Міфепрістон.....	129
<b>Розділ 13. Клініко-фармакологічна оптимізація глюкокортикоїдної терапії</b> .....	130
<b>Висновки</b> .....	143
<b>Рекомендована література</b> .....	144

## Авторський колектив



**Ходош Едуард Михайлович** – доцент кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фізіятрії та пульмонології ХНМУ. Завідувач 1-им пульмонологічним відділенням КНП «МКЛ № 13» ХМР, член Європейського Респіраторного співтовариства, канд. мед. наук, доцент.

e-mail: gen.khodosh@gmail.com



**Лісовий Володимир Миколайович** – завідувач кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза ХНМУ, член-кореспондент НАМН України, лауреат Державної премії України, Заслужений лікар України, д. мед. н., професор



**Щербань Микола Гаврилович** – в. о. директора Науково-дослідного інституту гігієни праці та профзахворювань ХНМУ, доктор медичних наук, професор, Заслужений професор ХНМУ, Заслужений працівник ХНМУ



**Нартов Павло Вікторович** – в. о. завідувача кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ, д. мед. н., професор



**Безродна Анастасія Ігорівна** – канд. біолог. наук за спеціальністю біохімія, асистент кафедри біологічної хімії ХНМУ



**Асоян Ірина Миколаївна** – доцент кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ, канд. мед. наук

## Список умовних скорочень

АГ –	артеріальна гіпертензія
АТ –	артеріальний тиск
ANCA –	антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
АКТГ –	адренокортикотропний гормон, кортикотропін
БА –	bronхіальна астма
БУД –	будесонід
БДП –	беклометазону дипропіонат
ЗЗК –	запальні захворювання кишківника
ВООЗ –	всесвітня організація охорони здоров'я
ГГНС –	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
ГК –	глюкокортикоїди
ГКС –	глюкокортикостероїди
ДКА або ДОКС –	дезоксикортон, 11-дезоксикортикостерон
ШВЛ –	штучна вентиляція легень
IgE –	імуноглобулін Е
EULAR –	European League Against Rheumatism
ІГКС –	інгаляційні глюкокортикостероїди
ГКТ –	глюкокортикоїдна терапія
КРГ –	кортикотропін-релізінг-гормон, або кортиколіберин
КТ ОГК –	комп'ютерна томографія органів грудної клітки
КЛР –	кисотно-лужна рівновага
MDI –	meter dosis inalation (пер. – дозований інгалятор)
МФ –	міфепристон
ОФВ1 –	обсяг форсованого видиху за 1-у секунду
ПЕТ –	позитронно-емісійна томографія
ПОШ –	пікова об'ємна швидкість
ПФС –	порушення функції суглобів
РА –	ревматоїдний артрит
СГКС –	системні глюкокортикостероїди
СЧВ –	системний червоний вовчак
T½ –	період напіввиведення
ТАА –	тріамцинолона ацетонід
ТТГ –	тиреотропний гормон
ФЗД –	функція зовнішнього дихання
ФГДС –	фіброгастроуденоскопія

FDA –	food and drug administration (пер. – управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у США)
ФЗД –	функція зовнішнього дихання
ФЗГД –	фіброгастроуденоскопія
ФЛУ –	флунізолід
ФП –	флютиказону пропіонат
ХНН –	хронічна ниркова недостатність
ХОЗЛ –	хронічне обструктивне захворювання легень
ц-ГМФ –	циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС –	центральна нервова система



## Словник термінів та понять

**Агоніст** – речовина, яка стимулює або активує рецептор і викликає певний ефект (наприклад, допамін агоніст  $\alpha, \beta$ -адреноренорецепторів). Повний агоніст викликає максимальний фармакологічний ефект при стимуляції рецептора. Частковий агоніст викликає фармакологічний ефект менше максимального незалежно від дози, що вводиться, але при цьому запобігає будь-якій його попередній стимуляції природним агоністом (наприклад, піндолол – частковий агоніст  $\beta_1$ -адренорецепторів). Антагоніст – блокує дії агоніста, але сам не викликає жодного ефекту (наприклад, фамотидин – антагоніст  $H_1$ -рецепторів гістаміну). Кількість рецепторів на , неоднакова і залежить від багатьох чинників. Адаптація – процес пристосування організму до мінливих умов середовища; міжнародний термін, що означає пристосування організму до загальноприродних, виробничих та соціальних умов. Адаптацією називають всі види вродженої та набутої пристосувальної діяльності організмів з процесами на клітинному, органному, системному та організмовому рівнях.

**Адаптація** – процес пристосування організму до мінливих умов середовища; міжнародний термін, що означає пристосування організму до загальноприродних, виробничих та соціальних умов. Адаптацією називають всі види вродженої та набутої пристосувальної діяльності організмів з процесами на клітинному, органному, системному та організмовому рівнях. Адаптацією позначають явища пристосування, які можна порівняти за тривалістю з життям індивіда і зрушення в організмах популяцій протягом декількох поколінь.

**Аддісона хвороба** (morbus Addisoni; бронзова хвороба) – захворювання, що виникає внаслідок хронічної недостатності кори надниркових залоз, найчастіше при туберкульозному ураженні. Хвороба описана 1855 року Т. Аддісоном. Розрізняють первинну та вторинну недостатність кори ниркових залоз. Первинна обумовлена ураженням самих надниркових залоз, а вторинна – недостатньою стимуляцією їх адренкортикотропним гормоном гіпофіза. Найбільш характерними симптомами хвороби є адинамія, астенія, пігментація шкіри, особливо, на відкритих місцях у шкірних складках та місцях тертя одягу, низька

скорочувальна здатність серцевого м'яза, гіпотонія, ахілія та інша шлунково-кишкова патологія, нервово-психічні відхилення. Частота, приблизно, 4:100 000. Жінки страждають частіше за чоловіків.

**Аденогіпофіз** (adenohypophysis; грец. aden, adenos залоза + гіпофіз) – передня залозиста частка гіпофіза, яка складається з хромофобних клітин. Хромофобні або головні клітини, які складають 55–60% всіх клітин аденогіпофіза, є попередниками хромофільних клітин і гормонів. Хромофільні клітини ділять на ацидофільні та базофільні. Ацидофільні клітини продукують соматотропін і пролактин, а базофільні виробляють кортикотропін, тиреотропін і гонадотропін (фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони). Соматотропін впливає на процеси росту та обмін речовин в усіх органах і тканинах, останні (крінотропні гормони) стимулюють розвиток інших залоз внутрішньої секреції та їх функцій. Всі гормони аденогіпофіза є білковими речовинами. Виділення гормонів аденогіпофіза відбувається під впливом продуктів нейросекреції ядер гіпоталамуса, так званих вільняючих факторів.

**Адреналін** (adrenalinum; adrenalis наднирковий, відноситься до надниркової залози; синонім епінефрин) – гормон мозкового шару надниркових залоз похідне амінокислоти тирозину; його фізіологічна дія аналогічна ефекту подразнення адренергічних (симпатичних) нервів. Адреналін впливає на багато функцій організму, викликає посилення та збільшення частоти серцевих скорочень, збільшує серцевий викид, розширює коронарні судини, звужує артеріоли та капіляри шкіри, черевних органів та скелетних м'язів, що перебувають у спокої, підвищує систолічний артеріальний тиск, розслабляє мускулатуру бронхів, тормозить моторику травного тракту, підвищує працездатність скелетних м'язів, посилює розщеплення глікогену та збільшує вміст цукру в крові. Таким чином, адреналін сприяє покращенню взаємодії організму із зовнішнім середовищем та мобілізації його функцій для екстрених дій у надзвичайних умовах. Адреналін руйнується ферментом моноамінооксидазою.

**Адренкортикотропний гормон, кортикотропін** – це гормон, що складається з амінокислот та виділяються в передній частці гіпофіза і стимулює зростання надниркових залоз та стероїдогенез.

**Альдостерон** – гормон кори надниркових залоз, що відноситься до мінералокортикоїдів, утворюється в клубочковій зоні, бере участь переважно в регуляції обміну калію і натрію в організмі.

**Анаболізм** (від грецького підйом) – сукупність процесів синтезу тканинних і клітинних структур, а також необхідних для життєдіяльності сполук.

**Анаболічні стероїди** – лікарські засоби, що імітують діяльність тестостерону в організмі. Вплив анаболічних стероїдів прийнято розділяти на два види: анаболічний вплив, що допомагає збільшити м'язову масу, і андрогенний, що розвиває та посилює чоловічі статеві ознаки.

**Ангіотензиноген** – поліпептид, синтезований у печінці, що розщеплюється ферментом реніном на декапептид ангіотензин. Останній після відщеплення двох амінокислот перетворюється на ангіотензин, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором виділення альдостерону та каналцевої реабсорбції натрію.

**Андрогени** – загальна збірна назва групи стероїдних чоловічих статевих гормонів, що виробляються статевими залозами (насіниками у чоловіків і яєчниками у жінок) і корою надниркових залоз і властивістю в певних концентраціях викликати андрогенез, вірилізацію організму – розвиток чоловічих вторинних і третинних статевих ознак.

**Беклометазону дипропіонат** – інгаляційний засіб, проліки. Під дією естераз він перетворюється на активний метаболіт – беклометазону-17-монопропіонат (Б-17-МП), який має виражений місцевий протизапальний ефект.

**Будесонід** – активний синтетичний глюкокортикоїд, відноситься до препаратів пролонгованої дії; інгаляційний засіб.

**Гідрокортизон** – це фармацевтичний термін, що означає кортизол, який використовується при пероральному введенні, внутрішньовенній ін'єкції або місцевому застосуванні.

**Гіпоталамічні рилізинг-гормони** – група нейрогормонів, мішенями яких є ендокринні клітини передньої частки гіпофіза. З функціональної точки зору рилізинг-гормони поділяють на ліберини (рилізинг-гормони, що сприяють посиленню синтезу та секреції відпо-

відного гормону в ендокринних клітинах передньої частки гіпофіза) та статини (рилізінг гормони, що пригнічують синтез та секрецію гормонів у клітинах-мішенях). До гіпоталамічних ліберинів відносяться соматоліберин, гонадоліберин, тиреоліберин і кортиколіберин, а статини представлені соматостатином і пролактиностатином.

**Глюконеогенез** – синтез глюкози за рахунок амінокислот, лактату і жирних кислот тобто, неуглеводних субстратів.

**Гормони** – це біологічно активні речовини, що вивільняються з одних клітин та змінюють метаболізм інших. Спочатку під гормонами розуміли лише ті речовини, які діють ендокринно, тобто досягають віддалених органів із кров'ю. Пізніше поняття «гормони» розширилося і тепер включає у собі речовини, які мають паракринну дію, тобто дію на сусідні клітини у тому ж органі чи тканині; аутокринну дію, тобто дію на клітину, що виділяє, і нейрокринну дію, тобто дію на після синаптичне закінчення після виходу з нейрона. Гормони також розглядаються як міжклітинні гуморальні хімічні регулятори, які секретуються у внутрішнє середовище організму, переважно в кров, із спеціалізованих ендокринних клітин і діють на клітини-мішені, що містять молекули рецепторів до них. Така, дистантна, через кровотік, взаємодія між клітинами-продуцентами гормонів і клітинами-мішенями, відомо як ендокринне регулювання.

**Гормони тканинні** (син. Гістогормони, аукоїди) – біологічно активні речовини, які секретуються різними клітинами як під час внутрішньоутробного періоду розвитку, так і в дорослому організмі, беруть участь у регуляції диференціації клітин. Гістогормони розглядаються як ліганди хеморегуляції, які виробляються неендокринними клітинами та оказують місцеву регульовану дію.

**Дезоксикортон, 11-дезоксикортикостерон** – другорядний мінералокортикостероїдний гормон кори надниркових залоз у людини. Є попередником альдостерону.

**Дистрес** (англ. горе нещастя нездужання) негативний вид стресу, що призводить до порушення гомеостазу в організмі.

**Загальний адаптаційний синдром (стрес)** – неспецифічна нейрогуморальна реакція організму на дію неадекватних факторів стресів довкілля (за Г. Сельє).

**Імуноглобулін Е** – клас антитіл, що є тільки у ссавців. Молекула IgE складається з двох важких ланцюгів (ε-ланцюга) і двох легких ланцюгів κ- або λ-типів. Вміст IgE в плазмі крові дуже малий, а їхня основна роль полягає у розвитку алергічних реакцій, крім того, вони беруть участь в імунній відповіді на паразитів, таких як гельмінти.

**Імунодепресанти** – фармакологічні засоби, що пригнічують імуногенез (пригнічують переважно клітинний імунітет). До них відносять глюкокортикоїди, циклоспорин, такролімус та цитотоксичні засоби.

**Катаболізм** (грец. скидання вниз) – сукупність процесів розпаду тканинних та клітинних структур, а також розщеплення складних сполук для енергетичного чи пластичного забезпечення процесів життєдіяльності.

**Катехоламіни** – гормони мозкової речовини надниркових залоз, медіатори симпатичної та ЦНС. Катехоламіни є найважливішими регуляторами пристосувальних реакцій організму, що забезпечують можливість швидкого та адекватного переходу із спокою у стан збудження з тривалим збереженням цього стану.

**Кломіфен** – антиестрогенний засіб вибірково блокує зв'язування естрадіолу з рецепторами в гіпоталамусі та яєчниках, що призводить до стимуляції овуляції за рахунок пригнічення зворотного негативно зв'язку та посилення продукції гонадотропінів (ФСГ, ЛГ, пролактину).

**Контринсулярний ефект** – ефект, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові.

**Кон'югація** – біосинтетичний процес, що супроводжується приєднанням до лікарської речовини або її метаболітів низки хімічних угруповань або молекул біогенних сполук.

**Кортиколиберин** – гіпоталамічний пептид, що діє на аденогіпофіз і стимулює секрецію адренкортикотропного гормону.

**Кортикостероїди** – гормони, що виробляються в пучковій (глюкокортикоїди) та сітчастій (мінералокортикоїди) зоні кори надниркових залоз.

**Кортикотропін** (адренкортикотропний гормон, або АКТГ, адренкортикотропін, кортикотропний гормон) – тропний гормон,

що виробляється базофільними клітинами передньої частки гіпофіза. За хімічною будовою АКТГ є пептидним гормоном.

**Кумуляція** – накопичення в організмі лікарських речовини.

**Ліганд** (від лат. ligare «зв'язувати») – атом, іон або молекула, пов'язані з іншим атомом (акцептором) за допомогою донорно-акцепторної взаємодії. Поняття застосовується в хімії комплексних сполук, позначаючи приєднані до одного або кількох центральних (комплексоутворюючих) атомів металу частинки.

**Ліпофільність** – властивість речовини, що означає її хімічну спорідненість до органічних сполук, що є синонімом гідрофобності. Також – характеристика інтенсивності молекулярної взаємодії речовини із жировими середовищами.

**Метаболізм** (біотрансформація) лікарських препаратів – комплекс їх перетворень в організмі, внаслідок яких утворюються полярні водорозчинні речовини – метаболіти. У більшості випадків метаболіти менш активні та менш токсичні вихідних сполук. Але з правила є винятки, коли метаболіти активніші за вихідні сполуки.

**Метаболічна трансформація** – метаболітичне перетворення речовин в організмі за рахунок окислення, відновлення та гідролізу за участю ензимів.

**Метандростенолон** (сленгова назва: Метан) – застосовуваний всередину анаболічний стероїд спочатку синтезований доктором Джоном Зіглером і випущений в США на початку 60-х років минулого століття компанією Siba.

**Міфепристон** – стероїдний препарат

**Норадреналін** – медіатор, що виділяється мозковим шаром надниркових залоз і міститься в адренергічних нейронах. Чинить пряму стимулюючу дію на альфа-адренорецептори.

Органи та тканини, що входять до ендокринної системи: деякі відділи ЦНС, зокрема, гіпоталамус (1); залози внутрішньої секреції – гіпофіз, щитовидна залоза, паращитовидні залози, надниркові залози (2); органи, що містять значний внутрішньосекреторний компонент – яєчники, яєчка, підшлункова залоза (3); дифузна ендокринна система слизових оболонок дихальних шляхів та органів травлення.