

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;
Конопкіна 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-
ТЗЗ 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 глюको-
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 / E. M. 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)

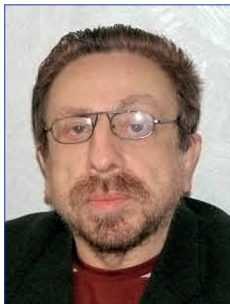
© Ходош Е. М., Лісовий В. М.,
Щербань М. Г., Нартов П. В.,
Безродна А. І., Асоян І. М.,
2023

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
Розділ 1. Історична та наукова логіка відкриття глюкокортикоїдів	33
Розділ 2. Визначення, термінологія та класифікації глюкокортикоїдів	44
Розділ 3. Будова, функція та захворювання надниркових залоз	49
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
Розділ 4. Стероїдні гормони, природні та синтетичні глюкокортикоїди	63
Розділ 5. Фармакокінетика та фармакодинаміка глюкокортикоїдів	67
Розділ 6. Функція глюкокортикоїдних рецепторів, метаболізм та біохімія глюкокортикоїдів. Геномні та негеномні дії глюкокортикоїдів	74
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
Розділ 7. Медичні спеціальності та глюкокортикоїди	79

Розділ 8. Особливості застосування глюкокортикоїдів у клінічній практиці	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
Розділ 9. Ускладнення при застосуванні глюкокортикоїдів	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
Розділ 10. Показання, дози, час та умови виникнення побічних реакцій під час використання системних глюкокортикостероїдів	112
Розділ 11. Інгаляційні глюкокортикостероїди при хронічних обструктивних захворюваннях легень	117
11.1 Співвідношення між дозою та ефектом ІГКС.	122
11.2 Побічні ефекти ІГКС	122
Розділ 12. Антагоністи глюкокортикоїдів, визначення функції надниркових залоз з метирапоном та дексаметазоном	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
Розділ 13. Клініко-фармакологічна оптимізація глюкокортикоїдної терапії	130
Висновки	143
Рекомендована література	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 –	фіброгастроудоденоскопія

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 α, β -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 β_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 вивільняючих 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 (насінниками 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.

Кортиколіберин – 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.

Паракринна регуляція передбачає ефекти гормонів, що впливають шляхом дифузії на сусідні клітини-мішені, а аутокринна – безпосередньо на клітини, що секретують ці гормони.

Період напіввиведення – це час, потрібний речовині, наприклад, метаболіту, біологічно активній речовині, радіонукліду тощо, для втрати половини його фармакологічної, фізіологічної або радіоактивної дії.

Пермісивна дія гормонів – це те, що сам гормон не викликає фізіологічного ефекту, але створює умови для реакції клітини чи органа на дію іншого гормону.

Ревматоїдний артрит – аутоімунне захворювання, що характеризується хронічним прогресуючим запаленням суглобів кінцівок, їх деструкцією, можливим ураженням сполучної тканини та судин на фоні імунних комплексів, що циркулюють у крові.

Рецептор – це специфічна макромолекула (частіше білок), з якою може зв'язуватися специфічна група ліків або природні речовини (нейромедіатори та гормони).

Сенсибілізація – посилення дії лікарських речовин при їх повторному введенні, що супроводжується підвищенням чутливості організму.

Синдром Кушинга – стан будь-якого походження, що характеризується підвищеним рівнем глюкокортикоїдів.

Синдром Лайєлла (токсичний епідермальний або гострий епідермальний некроліз) – серйозна алергічна хвороба, яка проявляється великим омертвінням тканин та відшаруванням епідермісу.

Синдром Уотерхауза – Фрідериксена – клінічний синдром, зумовлений гострою наднирничковою недостатністю внаслідок крововиливів у обидва надниркові залози – є наслідком гострого зниження або повного припинення продукції глюко- та мінералокортикоїдних гормонів без попередньої хронічної надниркової недостатності.

Синдром Чарджа-Стросса – це рідкісне захворювання, також відоме як еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом. Захворювання являє собою системний некротизуючий васкуліт, який вражає переважно судини маленького та середнього калібру та асоціюється з астмою та еозинофілією.

Синдром Яриша-Герксгеймера – шокоподібний стан у відповідь на протимікробну терапію внаслідок вивільнення токсинів з мікробних тіл, що розпадаються. Реакція виникає переважно у хворих на спірохетози, рідше при бруцельозі, бартонельозі, рикетсіозах, можлива також при сепсисі та менінгококцемії.

Синдром нейроендокринний (адипозогенітальна дистрофія) або синдром Пехкранца – Бабинського – Фреліха, який характеризується прогресуючим ожирінням з переважним відкладенням жиру в плечовому поясі, молочних залозах, на животі, сідницях, стегнах. Він супроводжується недорозвиненням (недостатнім функціонуванням) статевих органів.

Синдром Шісна (Шіхана) (післяродовий інфаркт гіпофіза, післяпологовий некроз гіпофіза) – виникає у випадках ускладнення родового акту масивною кровотечею з розвитком артеріальної гіпотонії

Стероїдні гормони, пептидні гормони та похідні амінокислот (біогенних амінів). Пептидні гормони та біогенні аміни зазвичай заступаються клітинами-продуцентами в нейроендокринних гранулах, помітних при електронній мікроскопії через високу електронну щільність. Рецептори до цих гормонів завжди розташовані на поверхні клітинної мембрани та пов'язані з цитоплазматичними сигнальними системами, тому від клітинної мембрани до ДНК сигнал передається за допомогою вторинних месенджерів. Стероїдні гормони, навпаки, не накопичуються в гранулах, виробляються у відповідь на дію тропних гормонів (наприклад, синтез глюкокортикоїдів відбувається у відповідь на дію АКТГ) і одночасно виділяються з клітин-продуцентів. Своїх рецепторів, що лежать усередині ядер, стероїдні гормони досягають самостійно, без допомоги вторинних цитоплазматичних месенджерів.

Сурфактант – поверхнево-активна речовина, що вистилає зсередини тонким шаром альвеоли, що надає їм еластичність і складається переважно з ліпопротеїнів.

Транскортин – білок, який бере участь у транспорті глюкокортикоїдів у крові.

Триамцинолона ацетонід – синтетичний високоактивний кортикостероїд. Має більш виражений протизапальний ефект і меншу мі-

нералокортикоїдну активність. Чинить виражену протизапальну, протиалергічну та імуносупресивну дію. У терапевтичних дозах не викликає затримки натрію та рідини в організмі, практично не підвищує артеріальний тиск, не збільшує екскрецію іонів калію.

Фармакодинаміка – розділ фармакології, який містить відомості про ефекти, типові для даних речовин, а також про локалізацію та механізм їх дії.

Фармакокінетика – розділ фармакології про всмоктування, розподіл в організмі, метаболізм та виведення речовин.

Хвороба Грейвса (базедова хвороба або дифузний токсичний зоб) – гіпертиреоз, що супроводжує це аутоімунне захворювання та викликається зв'язуванням антитіл з рецепторами тиреотропного гормону (ТТГ) на поверхні фолікулярних клітин щитовидної залози. Ці антитіла мають стимулюючу дію на фолікулярні клітини, і ті у відповідь починають продукувати тиреоїдні гормони.

Хвороби залоз внутрішньої секреції можуть проявлятися:

1. Зниженням функції залоз, тобто недостатнім виробленням певних гормонів.
2. Підвищенням функції залоз, тобто надмірним виробленням певних гормонів.
3. Об'ємним утворенням, тобто збільшенням розмірів залоз через його гіперплазію або пухлину. Функція збільшеної залози може бути надмірною, нормальною або зниженою. Наприклад, щитовидна залоза: її збільшення при хворобі Грейвса супроводжується гіпертиреозом, вузловий зоб, як правило, не відображається на її функції, а анапластичний рак, що руйнує нормальну тканину залози, спричиняє гіпотиреоз.

Хвороба Іценко-Кушинга розвивається внаслідок підвищеної секреції гіпофізом АКТГ (наприклад, при аденомах, що виробляють АКТГ).

Хвороба Симмондса (синдром Симмондса, гіпофізарна кахексія, дієнцефально-гіпофізарна кахексія) – гіпоталамо-гіпофізарна недостатність – захворювання, що характеризується специфічними симптомами гормональної недостатності аденогіпофіза та різноманітними нейровегетативними проявами, на тлі різкого зниження маси тіла та порушень інших функцій організму, пов'язаних із роботою гіпофіза.

Флуметазо – глюкокортикоїдний препарат (що містить гормони кори надниркових залоз, що впливають на вуглеводний або білковий обмін) для місцевого застосування.

Холестерол – ліпід представник стероїдів є вихідною сполукою для синтезу глюкокортикоїдів.

Шаперон (від shaperon – супутник, що наглядає) – внутрішньоклітинний білок, що здійснює правильну просторову упаковку поліпептидів. До шаперонів належать нуклеоплазміни, шапероніни, білки теплового шоку та деякі інші групи білків.

Ятрогенія – погіршення фізичного чи емоційного стану людини, ненавмисно спровоковане медичним працівником.

Завдання для слухачів

Слухач повинен знати:

1. Визначення та класифікацію глюкокортикоїдів.
2. Методи обстеження хворих із захворюваннями надниркових залоз, системними васкулітами та захворюваннями сполучної тканини, ревматологічною патологією, хронічними обструктивними захворюваннями легень: рентгенографія суглобів та органів грудної клітини, комп'ютерна томографія, визначення ревматоїдного фактора, цитрулінового виментину, протеїнази-3, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), функція зовнішнього дихання.
3. Основні симптоми захворювань легень, суглобів, м'язів, артерій, що проявляються лихоманкою, скутістю, деформацією та болями в суглобах, задишкою та дихальною недостатністю.
4. Правила побудови діагнозу відповідно до прийнятих класифікацій, відмінність глюкокортикоїдів від мінералокортикоїдів.
5. Принципи вибору доз та схем введення глюкокортикоїдів, їх токсичність, метаболічні та катаболічні ефекти, протизапальна та імунодепресивна дія, протипоказання та застереження при призначенні глюкокортикоїдів.

Слухач має вміти:

1. Виявляти та правильно інтерпретувати скарги хворих із захворюваннями надниркових залоз, системними васкулітами та системними захворюваннями сполучної тканини, ревматологічною патологією, хронічними обструктивними захворюваннями легень.
2. Зібрати анамнез у хворого з передбачуваним захворюванням.
3. Провести огляд та правильно провести фізикальне обстеження пацієнта (оцінити опорно-руховий апарат, шкірні покриви, аускультацию, функцію зовнішнього дихання, пульсоксиметрію тощо).
4. Формулювати попередній діагноз, оцінивши виявлені під час обстеження симптоми.
5. Скласти план лабораторних та інструментальних методів обстеження для підтвердження передбачуваного діагнозу.
6. Формулювати остаточний розгорнутий клінічний діагноз на основі правильного трактування результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження.

7. Вибрати та обґрунтувати тактику та способи лікування захворювання, визначити показання до призначення глюкокортикоїдів, скласти прогноз перебігу захворювання.

Слухач повинен опанувати:

1. Методикою фізикального обстеження хворого – аускультация, пальпація, зовнішній огляд.

2. Методикою оцінки гемодинамічних та лабораторних показників, променевих симптомів – плевральний випіт, осередки деструкції легені, дексаметазоновий пригнічуючий тест, визначення функції надниркових залоз за допомогою метирапону, бронходилатаційний тест.

3. Методикою технічно правильного використання спеціальних лікарських форм: ІГКС (дозовані інгалятори), місцеві препарати при захворюваннях шкіри, внутрішньосуглобові ін'єкції, офтальмологічних лікарських форм, оцінки ФЗД та КЩР.

Питання та відповіді для первинного контролю знань

1. Який гормон регулює виділення глюкокортикоїдів?

1. Окситоцин.
2. Пролактин.
3. Гормон росту.
4. АКТГ.

2. Глюкокортикоїди виконують такі функції:

1. Регулюють вміст кальцію та фосфору.
2. Регулюють водно-сольовий обмін.
3. Діє на вуглеводний та жировий обмін.
4. Беруть участь у підтримці концентрації калію та натрію.

3. Основним джерелом АКТГ є:

1. Надниркові залози.
2. Гіпофіз.
3. Гіпоталамус.
4. Печінка.

4. З якого з'єднання синтезуються глюкокортикоїди:

1. Гістамін.
2. Холестерин.
3. Гепарин.
4. Глюкозаміноглікани.

5. Найпотужніший ендогенний глюкокортикоїд:

1. Кортизол.
2. Кортикостерон.
3. Дексаметазон.
4. Тестостерон.

6. Щодо імунної системи глюкокортикоїди виявляють ефект:

1. Імуностимулятори.
2. Імунодепресантів.
3. Ефект залежить від дози.
4. Не впливають.

7. У стресових ситуаціях синтез глюкокортикоїдів

1. Посилюється.

2. Послаблюється.

3. Припиняється.

4. Стрес на рівень глюкокортикоїдів не впливає.

8. Під впливом глюкокортикоїдів рівень глюкози у крові:

1. Зменшується.

2. Збільшується.

3. Стає нестабільним.

4. Стабілізується

9. У фізіологічних умовах максимальна концентрація кортизолу у крові спостерігається:

1. У середині дня.

2. У вечірні години.

3. Близько опівночі.

4. У ранні ранкові години.

10. Механізм дії глюкокортикоїдних гормонів пов'язаний з:

1. Дією на рецептори мембран клітин.

2. Проникненням у ядро клітин.

3. Проникненням у мітохондрії.

4. Зв'язуванням із білком транскортином.

11. Оцініть взаємодію глюкокортикоїдів з катехоламінами:

1. Взаємодія відсутня.

2. Гормони – антагоністи.

3. Гормони ідентичної дії.

4. Виявляють пермісивну дію до катехоламінів.

12. Вплив підвищеної концентрації глюкокортикоїдів на артеріальний тиск:

1. Підвищення.

2. Зниження.

3. При зниженому – підвищують, при підвищеному – знижують.

4. Впливу немає.

13. При тривалому високому рівні глюкокортикоїдів спостерігається:

1. Негативний азотистий баланс, катаболізм м'язів кінцівок.

2. Позитивний азотистий баланс, анаболізм м'язів кінцівок.

3. Негативний баланс азоту, м'язи кінцівок без змін.

4. Позитивний азотистий баланс, катаболізм м'язів кінцівок.

14. У період внутрішньоутробного розвитку основний вплив глюкокортикоїдів:

1. Формування надниркових залоз.

2. Утворення гастрину.

3. Забезпечення розвитку печінки.

4. Утворення сурфактанту.

15. У яких випадках глюкокортикоїди виявляють властивості мінералокортикоїдів:

1. Завжди.

2. При великих концентраціях.

3. При низьких концентраціях мінералокортикоїдів.

4. Не виявляють.

16. Основний механізм впливу глюкокортикоїдів на рівень глюкози:

1. Інактивація інсуліну.

2. Стимуляція рецепторів до інсуліну.

3. Стимуляція глюконеогенезу.

4. Блокування всмоктування глюкози.

17. Дексаметазон у порівнянні з кортизоном:

1. Більш потужний глюкокортикоїд.

2. Більш слабкий глюкокортикоїд.

3. Ідентичні за силою.

4. Це дві назви однієї речовини.

18. Шляхи введення глюкокортикоїдів:

1. Перорально.

2. Внутрішньовенно.

3. Інгаляційно.

4. Все перераховане.

19. Первинною мішенню дії глюкокортикоїдів є:

1. Нервова тканина.

2. М'язова тканина.

3. Епітеліальна тканина.

4. Сполучна тканина.

20. Період напіврозпаду кортизолу дорівнює:

1. менше 1 години.
2. 1,5–2 години.
3. 2–2,5 години.
4. 2,5–3 години.

21. Який із цих препаратів засвоюватиметься гірше при інтраназальному введенні:

1. Флунізолід.
2. Беклометазон дипропіонат.
3. Мометазону фураат.
4. Будесонід.

22. Преднізолон:

1. Мінералокортикоїд.
2. Глюкокортикоїд.
3. Анаболічний стероїд.

23. Глюкокортикоїди, діючи на кровотворення, викликають:

1. Зменшення кількості еозинофілів та лімфоцитів.
2. Збільшення кількості еозинофілів та лімфоцитів.
3. Зменшення кількості нейтрофілів.
4. Збільшення кількості нейтрофілів.

24. Як протизапальні та протиалергічні засоби застосовують:

1. Мінералокортикоїди.
2. Глюкокортикоїди.
3. Анаболічні стероїди.
4. Гестагени.
5. Андрогени.

25. Які гормональні препарати застосовують при аутоімунних захворюваннях:

1. Мінералокортикоїди.
2. Естрогени.
3. Глюкокортикоїди.
4. Андрогени.

26. Показання для застосування преднізолону:

1. Бронхіальна астма.
2. Виразкова хвороба.

3. Ревматизм

4. Цукровий діабет

5. Для придушення реакції відторгнення при пересадці органів та тканин

6. Гостра та хронічна недостатність надниркових залоз.

27. Показання для застосування гідрокортизону:

1. Гостра та хронічна недостатність надниркових залоз.

2. Бронхіальна астма.

3. Кахексія.

4. Недостатність функції жовтого тіла.

5. Безпліддя.

6. Системні захворювання сполучної тканини.

28. Глюкокортикоїд, що використовується інгаляційно при бронхіальній астмі та алергічних ринітах:

1. Преднізолон.

2. Сінафлан.

3. Дексаметазон.

4. Беклометазон.

5. Флуметазон.

6. Тріамцинолон.

29. Які глюкокортикоїди застосовують тільки при запальних захворюваннях шкіри та слизових оболонок:

1. Преднізолон.

2. Сінафлан.

3. Флуметазон

4. Гідрокортизон.

30. При хронічній недостатності надниркових залоз застосовують:

1. Дезоксикортикостерон

2. Преднізолон

3. Метилтестостерон

4. Прогестерон

5. Кломіфен

6. Гідрокортизон

31. Які побічні явища спостерігаються під час терапії преднізолоном:

1. Загострення інфекційних захворювань.
2. Виразка слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.
3. Зниження артеріального тиску.
4. Гіперглікемія.
5. Остеопороз.
6. набряки.

32. Глюкокортикоїди протипоказані:

1. При цукровому діабеті.
2. При ревматизмі та колагенозах.
3. При хронічній недостатності надниркових залоз.
4. При виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.
5. При остеопорозі.

33. Функціональна активність надниркових залоз при тривалій терапії глюкокортикоїдами:

1. Підвищується.
2. Не змінюється.
3. Знижується.

34. Зниження опірності до інфекцій, виразка слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, перерозподіл жирової тканини можуть викликати:

1. Ретаболіл.
2. Континуїн.
3. Дексаметазон.
4. Прегнін.
5. Гідрокортизон.
6. Кортизон.
7. Метандростенолон.

35. Побічні ефекти глюкокортикоїдів:

1. Виразка слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.
2. Зниження артеріального тиску.
3. Остеопороз.
4. Зниження опірності до інфекцій.
5. Перерозподіл жирової тканини.
6. Гіпоглікемія.

===== Відповіді на тестові завдання

1-4	11-4	21-3	31-1,2,4,5,6
2-3	12-1	22-2	32-1,4,5
3-3	13-1	23-1	33-3
4-2	14-4	24-2	34-3,5,6
5-1	15-2	25-3	35-1,3,4,5
6-2	16-3	26-1,3,5	
7-1	17-1	27-1,2,6	
8-2	18-4	28-4	
9-4	19-2	29-2,3	
10-2	20-1	30-1,2,6	

Від авторів

Придбання міцних теоретичних знань – невід’ємна складова у підготовці майбутнього і вже дипломованого лікаря. Однак не завжди є можливість приділити достатньо уваги деяким вузьким питанням доклінічних дисциплін, що мають велике значення у лікарській практичній діяльності. Одним із таких питань є гормональне регулювання функцій організму, залоз внутрішньої секреції та застосування препаратів, виділених на їх основі. Сьогодні лікар практично будь-якої спеціальності використовує у своїй роботі глюкокортикоїди. Для грамотного та своєчасного призначення таких препаратів необхідні знання про роль цих гормонів в організмі, їх вплив на функції та обмін речовин, особливості синтетичних гормонів та варіанти їх застосування.

Актуальність даної тематики полягає і в тому, що стероїдні препарати та їх антагоністи широко застосовуються в медицині як для специфічної терапії (лікування захворювань, що виникають при дефіциті або надлишку певних гормонів), так і як засоби неспецифічного медикаментозного лікування, коли їх використовують для терапії захворювань, не пов’язаних із ендокринною патологією. Однак, усі препарати цих груп (глюкокортикоїди, анаболічні засоби стероїдної структури та ін.) є далеко небезпечними засобами, особливо при їх нераціональному застосуванні. Їх призначення має бути суворо обґрунтованим на клініко-лабораторних дослідженнях гормонального фону. Враховуючи, що препарати цієї групи широко застосовуються у клінічній практиці, лікар будь-якої спеціальності повинен досконально знати їхню клініко-фармакологічну характеристику.

Орієнтовано цей практичний посібник на терапевтичну клініку в широкому значенні цього слова, оскільки включає внутрішні хвороби, сімейну медицину, загальну лікарську практику, пульмонологію, кардіологію, гастроентерологію, нефрологію, ревматологію, ендокринологію.

Слід зазначити, що оволодіння клінічною фармакологією передбачає глибокі знання у сфері медичних, фармацевтичних і суміжних наук.

Дане видання розраховане на підготовлених, з цієї проблеми, лікарів та менш підготовлених колег, оскільки містить завдання та тести

для самоконтролю. Таким чином, запропонований посібник признається як студентам, так і лікарям багатьох спеціальностей.

У першому розділі описується історія вивчення та синтезу природних глюкокортикоїдів, їх роль в обміні речовин, природній регуляції та секреції. Також розповідається історія першого застосування глюкокортикоїдів у клінічній практиці. Автори вважали за необхідне описати історичну спадщину, оскільки «історія завжди навчала і вчить нас, як уникати старих і не робити нових помилок» (І. В. Троїцький, 1923).

У другому розділі розповідається про властивості глюкокортикоїдів, завдяки яким вони широко застосовуються у медичній практиці. Виділено роль цих гормонів у стресових станах, описано механізми протизапальної, імунодепресивної дії. Знання цих аспектів дозволяє зрозуміти причини призначення глюкокортикоїдних препаратів, передбачати ускладнення, вибрати схему призначення.

Третій розділ присвячений фармакологічним аспектам застосування глюкокортикоїдів. У ній підкреслюються відмінності синтетичних глюкокортикоїдів у порівняльному аспекті із природними, розглядаються варіанти застосування.

У четвертому розділі розповідається про використання глюкокортикоїдів у різних сферах медичної практики. Теоретичні відомості з попередніх трьох розділів переходять тепер на новий рівень, де теорія та практика перевіряють та доповнюють один одного. Цей розділ містить практичні рекомендації щодо використання в роботі глюкокортикоїдних препаратів.

Розділ п'ятий присвячений фармакодинаміці та фармакокінетиці глюкокортикостероїдів, що виключно важливо у з'ясуванні причин неефективності лікування, їх поганій переносимості, ускладненнях тощо. Фармакокінетика є одним із найсуворіших розділів клінічної фармакології, і оперує чіткими кількісними критеріями. Також у клінічній оцінці дії глюкокортикоїдів використовуються всі необхідні показники, що в сукупності характеризують не тільки особливості перебігу патологічного процесу, а й відбивають його фармакодинаміку.

Шостий розділ присвячений геномним і негеномним механізмам глюкокортикоїдів, тобто ефектам у вигляді протизапальної дії, які дуже складні і пов'язані з проникненням препарату в цитоплазму

та ядро клітини, що реалізується шляхом трансформації синтезу протизапальних білків та зменшення синтезу білків, що володіють прозапальними властивостями.

Широті застосування кортикостероїдів у клінічній медицині присвячений розділ 7. І якщо поставити питання: «Яка фармакологічна група препаратів найчастіше застосовується в клініках?», то багато хто в аудиторії назвуть антибіотики. Це неправильна відповідь, оскільки найчастіше застосовуються глюкокортикостероїди. Ці препарати є одними з провідних засобів терапії при більш ніж 9-ти медичних спеціальностях, а якщо врахувати, наприклад, ту область пульмонології, яка займається інтерстиціальними захворюваннями легень, а їх понад 200, то важко назвати нозологічну форму або синдром, при яких не використовуються глюкокортикостероїди.

Особливість практичного застосування ГК відображена в розділі 8. На сучасному етапі використовуються, переважно, синтетичні молекули, що мають виражену протизапальну та імуносупресивну дію при слабкій мінералокортикоїдній активності. Біологічний період напіввиведення відображає тривалість їхнього впливу на тканини-мішені і, приблизно, корелює з протизапальною активністю.

Розділ 9 присвячений ускладненням глюкокортикостероїдної терапії. У цьому плані слід розуміти проблему, яка полягає в тому, що позитивний ефект лікування стає очевидним негайно, а побічні ефекти проявляються пізніше. З метою більш безпечного застосування кортикостероїдів у повсякденній клінічній практиці у 2007 році групою експертів під егідою EULAR було розроблено низку рекомендацій, які вимагають проведення моніторингу показників маси тіла, артеріального тиску, внутрішньоочного тиску, рівня ліпідів та глюкози в крові, наявності набряків, задишки.

У 10-му розділі проаналізовано можливі дозування СГКС, які представлені в еквіваленті преднізолону. Використання преднізольного еквівалента було зумовлене історично – саме цей препарат був першим синтетичним кортикостероїдом, введеним у клінічну практику. Запропонована градація доз заснована на різному ступені насичення глюкокортикостероїдних-рецепторів, враховує частоту розвитку та вираженість побічних ефектів, а також негеномні ефекти, які

починають виявлятися в дозі понад 100 мг за преднізолоновим еквівалентом. Говорячи про системну терапію кортикостероїди признають щодня, у дозі яка відповідає активності патологічного процесу. Надалі рекомендовано поступове зниження дози до повної відміни препарату або переходу на підтримуючу дозу.

Одинадцятий розділ присвячений ГКС з точки зору їх місцевої протизапальної активності, яка незамінна при базисному веденні хворих з бронхіальною астмою, і меншою мірою при ХОЗЛ та саркоїдозі. Розглянуто показання та протипоказання, еквівалентність різних топічних ГК у дозованих інгаляторах, виникаючі ускладнення та їх профілактика, запропоновано градацію доз на низькі, середні та високі. Активність топічних стероїдів зумовлена їхньою фракцією, що надходить у системний кровотік. Активність складається з кількості препарату, що осідає в ротовій порожнині, проковтується і всмоктується в кишечнику, а також з тієї частини, яка всмоктується з легень.

12-й розділ розглядає спектр препаратів, які пригнічують синтез кортикостероїдів: метирапон, трилостан, аміноглютетинід. Ці препарати використовуються як для діагностики захворювань надниркових залоз, так і для лікування хворих з метою зниження надлишкової продукції кортикостероїдів, наприклад, при пухлинах, коли причина не може бути усунена. Більш того. Їх слід застосовувати з великою обережністю, оскільки можливий розвиток гострої надниркової недостатності.

У 13-му, останньому, розділі цього видання підкреслюється, що на сучасному етапі використовуються, переважно, синтетичні молекули, що мають виражену протизапальну та імуносупресивну дію при слабкій мінералокортикоїдній активності. Розглядається номенклатура та широкий спектр доз, ефективність яких обумовлюється механізмом дії ГК, шляхами їх введення та біологічного періоду напіввиведення, що відображає тривалість впливу на тканини-мішені та, приблизно, корелює із протизапальною активністю.

Наприкінці автори звертають увагу, що всі зауваження та пропозиції щодо покращення даного видання, з теоретичних та практичних аспектів глюкокортикоїдної терапії, будуть прийняті з щирою подякою.

Вступ

Безперечно, що для клініко-фармакологічного розуміння глюкокортикоїдів період їхнього біосинтезу та відкриття представляє винятковий інтерес. А водночас і великі труднощі, оскільки сьогодні глюкокортикостероїди стали глюкокортикостероїдами. Це не означає, що вони не розвиваються. Навпаки, вони стрімко розвивалися як у періоді їхнього біосинтезу, так і в подальшому клінічному періоді. Великий був стрибок глюкокортикоїдів від їхнього первісного застосування при ревматоїдному артриті до широкого практичного використання, при якому клініки все що можна було зважити та виміряти, зважила та виміряла.

Дане видання має на меті надати ту широту розуміння та тонкість клінічного застосування глюкокортикоїдних препаратів, яка необхідна для сучасної клініки. У той самий час, в авторів є природне побоювання: якою мірою усе, що буде викладено, правильно сприйметься читачем і чітко перенесеться у практичну діяльність, яка, найчастіше, ведеться по трафарету, без достатніх знань і сміливості клінічного мислення. Адже багатьом лікарям видається, що на своєму віку вони встигли багато побачити, ще більше почути, і їм здається, що вони досить знають і вже нічого не зможе їх вразити. І ці хибні погляди є гальмом розвитку, оскільки підмінюють прагнення вивчення того чи іншого розділу клінічної медицини псевдороздумами, тобто роздумами, не заснованими на логістиці і знаннях. Однак знання здобують у завзятій та постійній боротьбі.

Тому в цьому виданні ми постаралися в доступній формі розкрити та підсумувати основні етапи, які призвели до ідентифікації так званої сполуки E (кортизону), вперше застосованої F. Sh. Hench при ревматоїдному артриті. Також нами розглянуто розвиток кортикостероїдної терапії в терапевтичній практиці за рахунок введення нових молекул з меншим мінералокортикоїдним ефектом, таких як преднізолон та зовсім недавно дефлазакорт. Завдяки клінічній фармакології глюкокортикоїдів ми визначили основні принципи їхнього розуміння, а в приватній – їх додаток до конкретних напрямів клінічної практики до рівня окремих нозологічних форм та клінічних синдромів. Інакше кажучи, ми показали, що: «Теорія без практики суха, а практика без теорії сліпа».

*«Пам'ять про великих людей
має для нас не менше значення,
ніж їхня жива присутність.»*

Луцій Анней Сенека
(Сенека Молодший)

Розділ 1

ІСТОРИЧНА ТА НАУКОВА ЛОГІКА ВІДКРИТТЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

«Історія нічому не вчить, а тільки карає за незнання уроків» (В. О. Ключевський). Ми згадали цей вислів, щоб відтворити цілісну картину видатного відкриття глюкокортикоїдів, що вплинуло на розвиток клініки та медицини. Перший урок перемоги з глюкокортикоїдної терапії відноситься до 1930 року, коли з'ясувалося, що екстракт адренкортикальної тканини тварин може протидіяти недостатності надниркових залоз у людини. У міру того, як хімічні аналізи кортикальних екстрактів продовжували досліджуватися, особливо в лабораторіях Е. Кендалла в клініці Мейо і Т. Рейхштейна в Цюріху, стало очевидним, що немає жодного кортикального гормону, ні кортикостероїдів в цілому.

В даний час, оглядаючись на минуле, важко навіть зрозуміти ту послідовність та взаємозв'язок різних відкриттів, які дозволили окремим вченим та клініцистам дійти спільного розуміння проблеми. І це не просто викладення питань певних розділів біохімії та клініки у звичній формі, це сучасний дидактичний інструментарій, що представляє систему понять з відкриття глюкокортикоїдів та їх застосування в клініці.

У наукових дослідженнях шанси успіху часто стоять у прямій залежності від ступеня їх новизни, які не пропущені за своєю значимістю.

Так, 166 років тому британський терапевт Т. Addison (1855) описав клінічну картину ураження надниркових залоз, звернувши пильну увагу фізіологів на кірковий шар цього органу. Цей патологічний стан описаний у публікації, під назвою «Конституційні та місцеві наслідки захворювань кори надниркових залоз». Всього через рік (1856 р.) Ch.-E. Brown-Sequard встановив, що після видалення обох надниркових залоз піддослідні тварини швидко гинуть «при явищах прогресуючої слабкості, утруднення дихання та загального паралічу». Введення витяжки надниркових залоз викликало у тварин значне підвищення артеріального тиску, скорочення судин та збільшення тривалості скорочення кістякових м'язів. До 1891 р. відносяться перші спроби лікування хвороби Аддісона витяжкою з надниркових залоз тварин.

Виділення та синтез самих гормонів надниркових залоз відбулися вже у XX столітті. Першим у чистому вигляді в 1901 р. було виділено адреналін, проте самі кортикостероїдні гормони були виділені та синтезовані через кілька десятиліть. У 1929 р. американський ревматолог Ph. Hench спостерігав ремісію ревматоїдного артриту під час жовтяниці, а 1930 р. відзначив той самий ефект у жінок із артритом під час вагітності. Ці спостереження дозволили Ph. Hench припустити, що під час вагітності та при жовтяниці виробляється протизапальна речовина, що отримала назву «субстанція X». Надалі було доведено, що «субстанція X» накопичується в організмі під час жовтяниці, оскільки уражена печінка не здатна вивести її з організму. У 1948 р. біохіміком E. Kendall і доктором L. Sarett з жовчі був виділений 17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон, названий субстанцією E. Після введення цієї субстанції хворому на ревматоїдний артрит був отриманий позитивний ефект. З цього моменту стався безперечний прорив у терапії багатьох захворювань, у тому числі тих, що раніше вважалися невиліковними.

Отже, розв'язка наближалася. 1940 рік також став уроком, оскільки стало відомо, що є дві категорії надниркових гормонів: ті, які викликають затримку натрію і рідини, і ті, які протидіють шоку і запаленню. Вкрай важливе значення мало наявність гідроксильної групи (ОН) в 11-му положенні стероїдної структури, що зумовлювало протизапальний ефект кортизону та його похідних (рис. 1).

В 1948 році кортизоном пролікували першого пацієнта з ревматоїдним артритом (РА). Незабаром після цього у ревматологічних хворих стали виявляти кортизон, що послужило стимуляцією до нативного вироблення кортизону та пептидного адренокортикотропного гормону (АКТГ).

Пероральне та внутрішньосуглобове введення гідрокортизону та кортизону почалося у 1950–51 рр. Але це лише практичний наслідок. Насправді в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону і використовувався в медицині раніше, нині він замінений більш ефективними синтетичними кортикостероїдами.

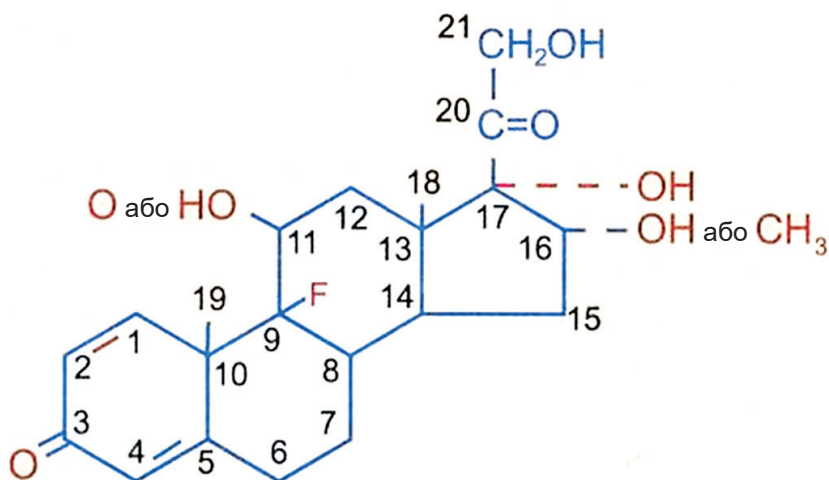


Рис. 1. Хімічна структура глюкокортикоїдів (-ОН в 11-му положенні)

До 1952 року було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону. Між 1954 та 1958 рр. для системної протизапальної терапії було введено шість синтетичних стероїдів. До 1960 були виявлені всі ефекти хронічного токсичного впливу кортикостероїдів, а також протоколи відміни таких препаратів для мінімі-

зації кортикальної недостатності. Для використання більш низьких доз кортикостероїдів наприкінці 1950-х років почалося паралельне використання нестероїдних протизапальних препаратів, першим з яких був фенілбутазон. У 1970-х введення метотрексату та інших антиметаболітів ще більше обмежило дозування та призначення кортикостероїдів при ревматичних захворюваннях. До 1952 року було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону.

Немає жодного сумніву, що при проведенні та аналізі будь-якого дослідження вноситься особистий елемент. І саме цей так званий суб'єктивізм створює особливий індивідуальний і неповторний відтінок вченого. І до такої категорії дослідників, які присвятили себе клінічній ідеї, належить лікар Філіп Шоуолтер Хенч. Будучи завідувачем ревматологічного відділення клініки Мейо (Mayo Clinic) в Рочестері, штат Міннесота (США), він у 1948 році вперше ввів пацієнту, який страждає на ревматоїдний артрит, кортикостероїдну сполуку Е, яка була названа згодом кортизоном. І загалом таких хворих було 14.

І це не була порожня гра розуму завідувача відділенням, оскільки у своїй практичній діяльності Ф. Ш. Хенч звернув увагу на те, що ревматоїдний артрит легше протікає при вагітності та жовтяниці, пояснюючи це тим, що при вагітності збільшується кількість жіночих статевих гормонів, а при жовтяниці – вміст жовчних кислот, тобто монокарбонових гідроксикислот із класу стероїдів. Хворий із важким ревматоїдним артритом розповів Ф. Ш. Хенчу, що під час нещодавно перенесеної ним жовтяниці зменшився біль у суглобах та обсяг руху в них збільшився. Дане клінічне спостереження виявилось видатним, тому що холестерин, як виявилось, будучи попередником жовчних кислот, необхідний організму для вироблення гормонів, вітаміну D та будівництва клітинних мембран.

Безумовно, випадковістю такі клінічні спостереження не назвеш, тому що ще з 1929 Ф. Хенч досліджував роль речовин, що виділяються наднирниками при ревматоїдному артриті. Віддаючи належне Ф. Ш. Хенчу не викликає жодного сумніву і те, що дослідженням структури та властивостей різних біологічно активних сполук (в т. ч. серцевих глікозидів, вітамінів та гормонів) займалися й інші вчені. Розглядаючи цей дослідницький напрямок у ширшому організаційному аспекті слід знати, що в тій же клініці Мейо в Рочестері, але в ла-

бораторії працював професор біохімік Едвард Кендалл, який синтезував у 1934 році, у кристалічному вигляді, речовини «А» та «В», які він вважав, і небезпідставно, кортикостероїдами і назвав одну з них кортином. Потім Е. Кендалл зі співробітниками в 1936 році виділили з екстракту кори надниркових залоз 22 стероїдних гормони, серед яких були біологічно неактивні біохімічні попередники глюкокортикоїдів і кілька активних форм гормонів кори надниркових залоз, що включають і кортизон. Усього Е. Кендалл вивчив 30 із 38 етапів біосинтезу кортизону. Тобто клініка Мейо в науково-практичному плані готувала завтрашній день, затверджуючи та зміцнюючи сьогоднішній. Їхня наукова творча думка ніколи не застигала, а практична пильність не заспокоювалася.

Говорячи про велику європейську мірку, слід зазначити, що незалежно від Е. Кендалла і Ф. Хенча, ще один видатний біохімік, який народився у Вроцлавек (Польща) і в юності жив у м. Києві, Тадеуш Рейхштейн в 1937 році отримав з надниркових залоз гідрокортизон і в тому ж році синтезував перший стероїд – дезоксикортон або дезоксикортикостерон, що є другорядним мінералокортикостероїдним гормоном кори надниркових залоз людини. У деяких видів тварин дезоксикортикостерон є основним природним мінералокортикоїдом, але у людини дезоксикортикостерон відносно малоактивний, і основним мінералокортикоїдом людини є альдостерон. Дезоксикортикостерон, на відміну від альдостерону, і від глюкокортикоїдів, підвищує силу і витривалість скелетних м'язів. Механізм цієї дії дезоксикортикостерону маловивчений.

Як відомо, на початку досліджень Т. Рейхштейн зробив одну помилку. Точніше – дві. По-перше, він вирішив, що надниркові залози секретують лише один гормон. А по-друге, він вирішив, що цей гормон – нестероїдний. Втім, досить швидко група Т. Рейхштейна зрозуміла свою помилку і зробила відповідні зміни. Вже у 1935 року вони виділили альдостерон (основний мінералокортикостероїдний гормон кори надниркових залоз у людини), хімічна формула якого залишиться загадкою до 1952 року. А потім почали «підбирати» речовини за Едуардом Кендаллом. Незалежно від Едуарда Кендалла, Т. Рейхштейн виділив кортизон та встановив його хімічну будову (1936–1940 рр.) (рис. 2). Кортизон виявився біологічно неактивною сполукою, яка

в печінці перетворюється на гідрокортизон і впливає на вуглеводний, ліпідний та білковий обмін. У свою чергу, в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону. У промисловості кортизон одержують із стероїдів рослинного та тваринного походження.

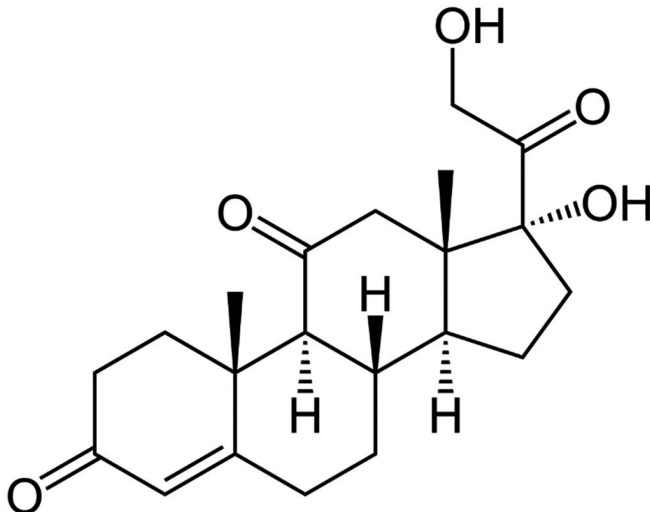


Рис. 2. Хімічна структура кортизона є спільною для всіх холестериноподібних молекул. Вони складаються з 4 сплавлених вуглецевих кілець і, отже, мають дуже жорстку структуру.

Він має мінералокортикостероїдну активність, але більш слабку, ніж справжні мінералокортикостероїди. В організмі людини бере участь у регуляції метаболізму – стимулює синтез вуглеводів із білків, пригнічує роботу лімфоїдних органів, підвищує стійкість організму до стресу. Також сприяє накопиченню глікогену в печінці, підвищує концентрацію глюкози в крові, спричинює збільшення виведення азоту із сечею.

Кортизон є основним метаболітом кортизолу зі слабкою глюкокортикоїдною активністю. Кортизон також розглядають як «тимчасове» депо для швидкого заповнення потреб організму в кортизолі. Кортизол зворотно метаболізується системою 11-гідроксистероїддегідрогеназою (11-HSD), в кортизон і назад.

Різниця між кортизолом та кортизоном полягає у різниці функціональних груп, присутніх у двох молекулах (рис. 3).



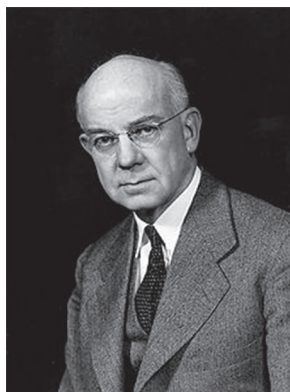
Рис. 3. Хімічна структура кортизолу.

Цікаво, що Рейхштейн міг стати другим в історії двічі нобелівським лауреатом, оскільки 1933 року він разом із колегами незалежно від сера Уолтера Нормана Хоурса синтезував у лабораторії аскорбінову кислоту. Проте Нобелівську премію 1937 року у галузі хімії отримав лише У. Н. Хоурс, зате синтетичний процес, який дозволяє отримати аскорбінову кислоту з D-глюкози комбінованим хімічним та мікробіологічним способом, і досі називається процес Рейхштейна.

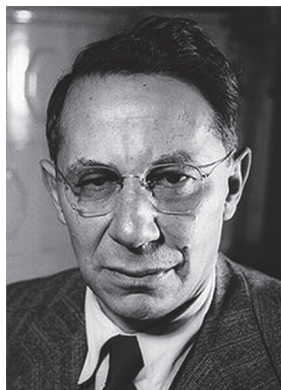
За «відкриття, що стосуються гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів», завідувач ревматологічного відділення, професор Ф. Ш. Хенч (США) разом з біохіміками професором Едвардом Келвіном Кендаллом (США) та професором Тадеушем Рейхштейном (Швейцарія) отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини у 1950 році.



Філіп Шоултер Хенч
(1896–1965)



Едвард Келвін Кендалл
(1886–1972)



Тадеуш Рейхштейн
(1897–1996)

За існуючих на той час методів аналізу безпосереднє структурне з'ясування було неможливо. Тому Едварду К. Кендаллу та його колегам довелося взяти залози з 1,25 мільйона голів великої рогатої худоби на бійнях. З екстракту вони виділили, зокрема, вісім стероїдів, які спочатку називалися «Сполуки А-Н». Потім Кендалл дав своїй «Сполуці Е» назву кортизон. «Сполука F» пізніше була названа кортизолом.

В свою чергу Тадеуш Рейхштейн зміг з'ясувати хімічну структуру і конфігурацію хіральної сполуки, яка формально може бути отримана зі стероїдного вуглеводню прегнану, що дає нумерацію атомів вуглецю (рис. 4), який містить три гідроксильні групи і дві кетогрупи, одна з яких α , β -ненасичена (кон'югована), енонова структура. Гідроксильні групи класифікуються як первинні, вторинні та третинні, що відображається в реакційній здатності.

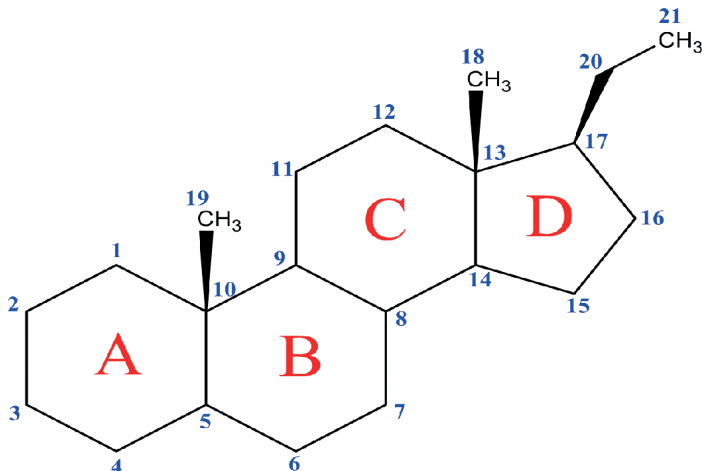


Рис. 4. Прегнан – стероїд C₂₁ з гонановим ядром, попередник прогестерону. Прегнани є похідними стероїдів з вуглецьми, які присутні в положеннях з 1 по 21.

Отже, у сухому пилу наукових архівів, літературних та електронних джерелах, доступних кожному, можна встановити «велику ціну досягнень» у галузі відкриття глюкокортикоїдів.

В історії людства було чимало вчених, які зробили істотний внесок у розвиток низки галузей знань, але лише небагатьом з них вдалося глибоко осмислити результати всіх досліджень своєї епохи та синтезувати, об'єднавши їх у єдину наукову картину світу. Творчість таких вчених двомірна: вони одночасно дослідники природи і мислителі. Їх відкриття мають не тільки енциклопедичний, а й світоглядний характер.

Небагато вчених-природознавців удостоїлися настільки великої історичної слави. «Потрібні зовсім виняткові обставини, щоб ім'я вченого потрапило з науки в історію людства» (О. Бальзак). Ми й надалі перерахуємо першовідкривачів глюкокортикоїдів, імена яких надруковані в золотій книзі медицини поряд з іншими блискучими вченими, які є великими борцями за здоров'я людства.

Так, ще в 30-х роках минулого століття американські та європейські дослідники незалежно один від одного вивчали активні речовини, секретовані залозами надниркових залоз. Вміст цих речовин у органах вкрай низький. За існуючих на той час методів аналізу безпосереднє структурне з'ясування було неможливо. З екстракту вони виділили, зокрема, вісім стероїдів, які спочатку називалися «Сполуки А-Н». Потім Кендалл дав своїй «Сполуці Е» назву кортизон, а «Сполука F» пізніше була названа кортизолом. Тадеуш Райхштейн зміг з'ясувати хімічну структуру та конфігурацію цих речовин.

В 1934 р. отриману субстанцію Е назвали кортизоном, а субстанцію F, в 1936 р. – кортизол.

У 1950 році гормон кортизол отримав назву гідрокортизон, який використовується як ліки.

Щодо синтетичних преднізону та преднізолону, то вони вперше виділені та ідентифіковані в 1950 році американським мікробіологом Артуром Нобайлом разом із групою співробітників. Перший успішний синтез преднізону здійснив також Артур Нобайл у 1955 році у лабораторії компанії «Schering-Plough». За хімічною структурою преднізон є похідним кортизону та не містить фтору.

У 1952 р. Sulzberger та Witten вперше повідомили про успішне застосування 2,5% гідрокортизонової мазі для зовнішнього лікування шкірного дерматозу. Природний гідрокортизон – історично перший глюкокортикоїд, застосований у дерматологічній практиці, згодом став стандартом порівняння сили різних глюкокортикоїдів. Однак гідрокортизон недостатньо ефективний, особливо при тяжких дерматозах, внаслідок відносно слабкого зв'язування зі стероїдними рецепторами клітин шкіри та повільного проникнення через епідерміс.

Мінералокортикоїд флудрокортизон синтезовано у 1955 році.

Триамцинолон – синтетичний препарат із групи глюкокортикоїдних гормонів для парентерального, перорального, інгаляційного

та місцевого застосування. За хімічною структурою він є фторованим похідним гідрокортизону та додатково містить у положенні 16 стероїдного кільця оксигрупу, що забезпечує вищу протизапальну активність та вдвічі нижчу мінералокортикоїдну активність препарату в порівнянні із преднізолоном. Триамцинолон розроблений компанією «Astellas» та вперше схвалений FDA у 1957 році.

Синтетичний глюкокортикоїд із тривалим періодом напіврозпаду дексаметазон уперше синтезований у компанії Merck Філіпом Шоу-олтером Хенчем у 1957 році. Дослідники виявили потенціал дексаметазону для терапії надниркової атрофії, зниження надмірної ваги, зміни балансу глікогену. Незабаром після створення препарату він був успішно випробуваний під час лікування ревматоїдних захворювань. Препарат був схвалений для медичного застосування в США в 1961 році. Потім він був включений до рекомендацій ВООЗ і у 1960-ті роки став використовуватися у всіх країнах.

Синтетичний глюкокортикоїд середньої тривалості дії метилпреднізолон (метипред, медрол, солу-медрол) був уперше синтезований та виготовлений компанією Upjohn (нині Pfizer) та схвалений FDA у США 2 жовтня 1957 року. Патент з того часу минув і тепер доступні дженерики. У 2021 році він зайняв 153-є місце серед найчастіше призначених ліків у Сполучених Штатах, маючи понад чотири мільйони рецептів. З 2017 року він піднявся на чотири позиції в рейтингу.

Нобелівської премії 2017 р. у галузі фізіології та медицини удостоєні генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш та Майкл Янг за відкриття так званого клітинного годинника – молекулярних механізмів, що регулюють циркадні ритми організму.

Такою була дійсність. «Що можна проти цього заперечити?». Із найважчого дослідницького випробування, з яким зіткнулися вчені, вони вийшли з честю завдяки титанічній експериментальній роботі, величезній проникливості, широкому історичному світогляду та мужності думки.

*«Там, де всі думають однаково,
ніхто не думає занадто
багато»*

Уолтер Ліпшман

Розділ 2

ВИЗНАЧЕННЯ, ТЕРМІНОЛОГІЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

До ендокринної системи належать органи та тканини, клітини яких виділяють гормони, а саме: 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 (4).

Чи може бути сумнів, що загальні питання ендокринології слід розглядати з визначення гормонів, під якими розуміють біологічно активні речовини, що вивільняються з одних клітин і змінюють метаболізм інших. Спочатку гормонами вважалися лише ті речовини, які діють ендокринно, тобто досягають віддалених органів із кров'ю. Пізніше поняття «гормони» розширилося і зараз включає в себе речовини, що володіють: паракринною дією, тобто дією на сусідні клітини в тому ж органі або тканині (1); аутокринною дією, тобто дією на клітину, що їх виділяє (2) і нейрокринною дією, тобто дією на постсинаптичне закінчення після виходу з нейрона (3).

Стероїдні гормони, що синтезуються корою надниркових залоз, називаються глюкокортикоїди або глюкокортикостероїди.

Основним і найбільш активним глюкокортикоїдом, що утворюється в організмі людини, є гідрокортизон (кортизол), інші менш активні представлені кортизоном, кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегідрокортикостероном.

Глюкокортикоїди розрізняються за активністю, фармакокінетичними параметрами (ступенем всмоктування, $T_{1/2}$ та ін.), способами застосування.

Системні глюкокортикоїди можна класифікувати на кілька груп.

За походженням вони поділяються на: природні (гідрокортизон, кортизон) та синтетичні (преднізолон, метилпреднізолон, преднізон, тріамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

За хімічною структурою гормони класифікуються на: білково-пептидні (інсулін, пролактин, паратгормон) (1); похідні амінокислот, або біогенні аміни (адреналін, гістамін, серотонін) (2) та стероїдні гормони (кортикостероїди, естрогени, андрогени) (3).

Номенклатура та класифікація ГК.

У свою чергу, за хімічним складом ГК поділяються на нефторовані (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон) та фторовані (бетаметазон, дексаметазон, тріамцинолон, флуметазон та ін.). Наявність у молекулі фтору зменшує мінералокортикоїдні властивості, але асоціюється з ризиком розвитку міопатії. На цьому ґрунтується рекомендація уникати застосування дексаметазону, тріамцинолону та бетаметазону у пацієнтів з дерматоміозитом або з відомою міопатією.

Тривалість дії глюкокортикоїдів залежить від шляху/місця введення, розчинності лікарської форми (мазіпредон – водорозчинна форма преднізолону), дози, що вводиться. Після прийому внутрішньо або внутрішньовенного введення тривалість дії залежить від $T_{1/2}$ біол., при внутрішньом'язовому введенні – від розчинності лікарської форми та $T_{1/2}$ біол., після локальних ін'єкцій – від розчинності лікарської форми та специфічного шляху/місця введення.

Який термін має використовуватися для опису цього класу препаратів: стероїди, кортикостероїди, кортикоїди, глюкокортикостероїди, глюкокортикоїди? 7 квітня 2001 року в Берліні під егідою European League Against Rheumatism (EULAR) відбувся Європейський Симпозіум, присвячений глюкокортикоїдній терапії. Група експертів з Ні-

меччини, Великобританії, Італії, Португалії, Швейцарії та Нідерландів розробила та прийняла консенсус щодо термінології та номенклатури доз та режимів застосування глюкокортикостероїдів. Відповідно до матеріалів симпозиуму, рекомендовано використовувати терміни «глюкокортикоїди» або «глюкокортикостероїди» (ГКС). Інші терміни – «стероїди», «кортикостероїди», «кортикоїди» мають занадто широке трактування або недостатньо точні, у зв'язку з чим застосовувати їх не рекомендується.

Термін «стероїди» надто розпливчастий, оскільки він містить хімічні сполуки, що характеризують загальну структуру з численними кільцями, які включають такі молекули, як холестерин, статеві гормони та кортикостероїди. Такого роду біологічний процес, при якому стероїди утворюються з холестерину і перетворюються на інші стероїди називається стероїдогенез, шляхи якого відрізняються у різних видів і кінцеві продукти включають: андрогени, тестостерон, естрогени і прогестерон, кортикоїди, кортизол і альдостерон. Стероїди, як клас органічних сполук, відносяться за хімічною природою до ізопреноїдів. Різні види стероїдів широко поширені в живій природі та зустрічаються у мікроорганізмів, рослин та тварин. Один з основних напрямків хімічної еволюції стероїдів – їх спеціалізація у якості біологічних регуляторів – гормонів та ін.

Всі стероїди формально є похідними гіпотетичного вуглеводню стерану ($I, R = H$), а біогенетично походять від сквалену, який перетворюється на найближчі поліциклічні попередники стероїдів – ланостерин (у тварин) або циклоартенол (у рослин), що містять 30 атомів вуглецю (C_{30}). Майже всі стероїди – кристалічні речовини, які мають оптичну активність і краще розчиняються в органічних розчинниках, ніж у воді.

У свою чергу, терміни кортикостероїди та кортикоїди недостатньо точні, оскільки кора надниркових залоз синтезує два класи стероїдів, які складаються з 21-го атома вуглецю, а інші – андрогени мають 19 атомів вуглецю. Кортикостероїди надниркових залоз у більш вузькому діапазоні значень мають високий ступінь відносної глюкокортикоїдної (регулюючої обмін вуглеводів) і мінералокортикоїдної (регулюючої електролітний баланс) активності і тому історично описувалися як глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

І тепер неважко зрозуміти, що ефективність стероїдів, обґрунтована впливом на метаболізм глюкози, але не на затримку Na^+ , охарактеризувала протизапальну їхню дію. Це спричинило використання терміну глюкокортикоїди в тих випадках, коли протизапальний ефект є терапевтично провідним. І як часто буває, послідовна чіткість та обґрунтованість наукових даних надали глюкокортикоїдам, не лише термінологічну, а й особливу незамінну клінічну вагу.

Обстановка складалася досить сприятливо, оскільки стало доведеним, що глюкокортикоїди впливають на всі види обміну: вуглеводний, білковий, жировий і мінеральний. З боку вуглеводного обміну це проявляється тим, що вони стимулюють гліюконеогенез з амінокислот у печінці, підвищують вміст глюкози в крові (можлива глюкозурія), гальмують захоплення та утилізацію глюкози клітинами периферичних тканин, пригнічують активність ключових ферментів гліколізу (шлях Ембдена-Мейергофа-Парнаса, тобто процес окислення глюкози, при якому з однієї молекули глюкози утворюються дві молекули піровиноградної кислоти), сприяють накопиченню глікогену в печінці та скелетних м'язах, посилюють катаболізм білків та зменшують їх синтез. Вплив на вуглеводний обмін (відкладення глікогену в печінці та процес утворення організмами глюкози із сполук, відмінних від вуглеводів, тобто гліюконеогенез) та протизапальну дію.

Ми противники зневажливого ставлення до питань теорії і практики тому понятійно підкреслюємо, що глюкокортикостероїди (глюкокортикоїди) відобразили загальну збірну назву підкласу стероїдних гормонів, що виробляються виключно корою надниркових залоз, але не статевими залозами, та які не мають ні прогестогенної, ні андрогенної, ні естрогенної дії, проте володіють тією чи іншою мірою або глюкокортикоїдною, або мінералокортикоїдною активністю.

Отже, глюкокортикоїд! Цей термін не зустрів суттєвих заперечень, оскільки поняття глюкокортикоїд або глюкокортикостероїд є коректними з наукової точки зору і представлені для опису препаратів при лікуванні багатьох захворювань, при яких досягається протизапальний, імуномодулюючий та багато інших терапевтичних ефектів. Більше того, термін «глюкокортикостероїди» використовується не так часто (усього 368 посилань у Medline 1994–2000) порівняно з термі-

ном «глюкокортикоїди» (11 178 посилань). Підсумовуючи, ми пропонуємо частіше використовувати термін «глюкокортикоїд(и)».

В даний час глюкокортикоїди, які застосовуються в терапевтичних цілях для протизапальної, імунодепресивної, фармакодинамічної і т.д. дії, використовуються виключно синтетичні молекули, що мають виражену протизапальну активність порівняно з відносно слабкою або навіть нульовою Na^+ – зберігаючою активністю.

Розділ 3

БУДОВА, ФУНКЦІЯ ТА ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

В історії вивчення анатомії та фізіології надниркових залоз було чимало дослідників, які зробили істотний внесок у розуміння структури та фізіологічної ролі цих парних ендокринних залоз, які відіграють важливу роль у регуляції обміну речовин та адаптації організму до несприятливих умов (стресу). Характеристика цих науково-практичних відкриттів мають не тільки енциклопедичний, а й світоглядний, методологічний характер.

Перед авторами цього видання стояло дуже складне завдання – викласти в стислій та змістовній формі творчу та методичну сторону цих відкриттів, охопити всі наукові напрями, які призвели до сучасного розуміння значущості цих адреналових залоз у нормі та патології.

3.1 Відкриття в галузі нормальної та патологічної фізіології гіпофіза та надниркових залоз

У 1855 р. була опублікована монографія Томаса Аддісона (Thomas Addison) «Загальні та місцеві прояви при хворобі надниркових капсул». Наступного року фізіолог Шарль Едуард Броун-Секар (Charles Edouard Brown-Séguard), зробивши двосторонню адреналектомію у тварин, показав їхню життєву необхідність.

Наприкінці XIX століття були зроблені неодноразові спроби лікувати осіб із хворобою Аддісона (бронзовою хворобою) екстрактами з надниркових залоз. У 1896 р. William Osler лікував хворих гліцериновими екстрактами зі свіжоотриманих надниркових залоз свині. Стан, одного з них, покращився. Екстракти хворі одержували per os.

Фізіологічна дія екстрактів надниркових залоз на серцево-судинну систему була вперше описана в статтях англійців Олівера та Шефера та поляка Наполеона Цибульського, що вийшли майже одночасно. Англійці опублікували свою статтю англійською мовою в журналі *J. Physiol*, а Наполеон Цибульський описав свої дослідження польською в препринті Ягеллонського університету, тому його робота мало кому відома. В обох дослідженнях йшлося про «фізіологічно активні екстракти надниркових залоз», активну речовину ідентифіковано не було.

Через кілька років Джон Джейкоб Абель, якого до кінця життя стануть називати батьком американської фармакології, отримав з цих екстрактів кристалічну речовину, що мала властивість підвищувати кров'яний тиск. Абель дав йому ім'я епінефрін (пер. грец. «Зверху нирки»). Одночасно німець фон Фрют теж виділив з надниркових залоз сполуку, яку він назвав супрареніном. Однак обидві ці речовини трохи відрізнялися за фізіологічним впливом від самого екстракту. Через кілька років японець Такаміне Дзйокіті після відвідування лабораторії Абеля в Університеті Джона Хопкінса здогадався використовувати додаткову стадію очищення і запатентував виділену ним речовину, а фармацевтична компанія Parke-Davis випустила її у продаж під торговим найменуванням «Адреналін» (1901).

На загальний подив адреналін виявився нездатним захищати від загибелі адреналектамованих тварин і не виявляв терапевтичної дії при хворобі Аддісона.

У 1927 р. було показано, що після видалення гіпофіза у тварин агрофується кора надниркових залоз.

В 1929 р. проведені перші клінічні випробування екстракту з кори надниркових залоз, які виявили його високу терапевтичну ефективність при хворобі Аддісона.

У 1933 р. виявили, що екстракти гіпофіза викликають у тварин його гіпертрофію.

У 1936 р. з екстрактів кори надниркових залоз були виділені кристалічні стероїди, проте кількість їх була недостатньою для проведення клінічних випробувань.

Першим синтезованим в 1937 р. стероїдом був дезоксикортон (ДОКА, ДКА), причому синтезували його раніше, ніж він був виділений у чистому вигляді з екстрактів надниркових залоз.

У 40-ві роки з гіпофізу був виділений у чистому вигляді кортикотропін (АКТГ). Природний кортикотропін являє собою поліпептид, що складається з 39 амінокислот, який секретується передньою частиною гіпофіза.

У 1948 р. з жовчних кислот було отримано кортизон у кількостях, достатніх для проведення клінічних випробувань, а в 1949 р. з'явилися публікації щодо його високої ефективності при РА.

У 1950 р. стало зрозумілим, що кортизон – біологічно інертна сполука (проліки), а активним природним гормоном є гідрокортизон (кортизол). З того часу синтезовано та введено в клінічну практику велику кількість синтетичних стероїдів. При синтезі нових кортикостероїдів зусилля були спрямовані на пошук препаратів з більш вибірковою дією, ніж у гідрокортизону, що викликає багато ефектів, у тому числі небажаних, особливо у хворих без надниркової недостатності.

Майже в той же час, коли в практику було введено кортизон, для клінічного застосування став доступний і кортикотропін.

══════ 3.2 Ідентифікація стероїдних рецепторів

Глюкокортикоїдні препарати зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами (GR), які є членами сімейства внутрішньоклітинних ядерних рецепторів (NR), що містять також рецептори естрогену (ER), рецептори прогестерону (PR), андрогенні рецептори (AR) і рецептори мінералокортикоїдів (MR). У той же час зберігається кілька рецеп-

торів-сирит, тобто без відомого ліганду. У 1966 році рецептор гормона росту (ГР) був ідентифікований як основний рецептор, відповідальний за дослідження та фармакологічні ефекти ГК. Знадобиться ще майже два дослідження, щоб ген, що кодує GR людини, NR3C1, був клонований. GR дуже тісно пов'язаний з MR, і ці рецептори виявляють перехресну реактивність, зокрема, MR активуються як власні ліганди мінералокортикоїдів (МС), так і ГК, але GR активуються лише GR. MR спостерігаються у багатьох аспектах біології ссавців, включаючи різні метаболічні функції, серцеву функцію, репродукцію та (ембріональний) розвиток, а також імунну систему.

3.3 Анатомічна будова та функція надниркових залоз

Надниркові залози являють собою парний орган, розташований заочередивно в жировій клітковині між листками ниркової фасції над верхнім полюсом нирки і на рівні XI–XII грудних хребців (рис. 5).

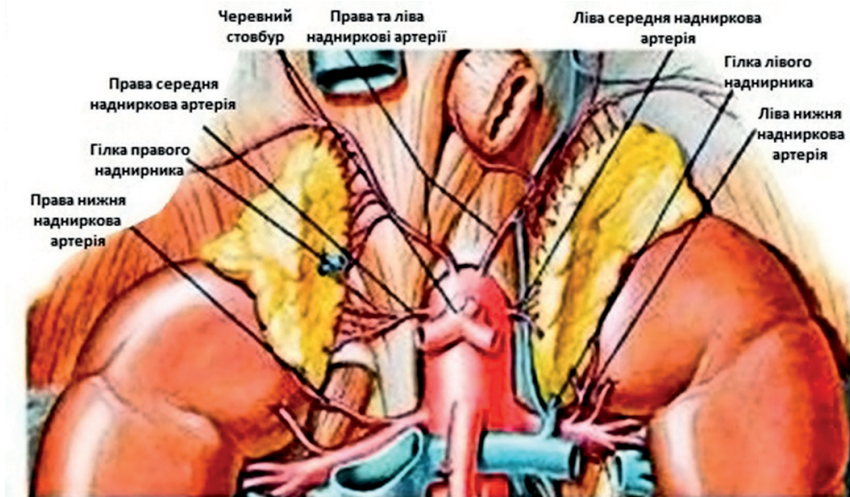


Рис. 5. Надниркові залози

Складаються надниркові залози з двох морфофункціональних самостійних ендокринних залоз – коркової та мозкової речовин, що мають різне ембріональне походження та фізіологічні функції. У кірковому шарі надниркових залоз секретуються глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та андрогени (рис. 6).



Рис. 6. Наднирник: корковий та мозковий шар.

Коркова речовина диференціюється з інтерреналовою тканиною, яка є частиною мезодерми, розташованої між двома первинними нирками. Мозкова речовина має загальне походження з нервовою системою, розвиваючись із симпатобластами. Аналогічне походження має екстрадреналова хромафінна тканина, що складається з параганглію та біфуркаційних хромафінних тілець.

Гістологічно в корі надниркових залоз, на частку якої припадає 80–90% тканини всього органу, виділяють три зони. Безпосередньо під капсулою знаходиться клубочкова зона. У ній відбувається синтез мінералокортикоїдів, основним представником яких є альдостерон. До цієї зони примикає пучкова зона, головними продуктами якої є глюкокортикоїдні гормони. У внутрішній (сітчастій) зоні виробляється невелика кількість статевих гормонів.

Як відомо, гормони кори надниркових залоз за основним типом клінічного ефекту поділяють на три групи. До першої групи належать глюкокортикоїди, основними представниками яких є кортизол (гідрокортизон) та кортикостерон. Гідрокортизон (кортизол) найбільш активний інші менш активні і представлені кортизоном, кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегідрокортикостероном.

Вважають, що ці гормони утворюються у пучковій зоні. До другої групи входять мінералокортикоїди, головними представниками яких є альдостерон та дезоксикортикостерон. Вони виробляються в клубочковій зоні. Фізіологічне значення альдостерону полягає в тому, що він виконує дві функції, такі як: осморегуляція (регулювання кількості води та мінеральних солей у крові) та регуляція кров'яного тиску. Основним механізмом, який регулює секрецію альдостерону, є ренін-ангіотензин-(РААС). Андрогени (17-кетостероїди та тестостерон), а також естрогени (естрадіол та естрон), які утворюються в сітчастій зоні, складають третю групу. Мозкова речовина надниркових залоз складається з хромафінних клітин. Розрізняють два їх види, які секретують різні гормони. Одні із них виділяють адреналін, інші – норадреналін (рис. 7).

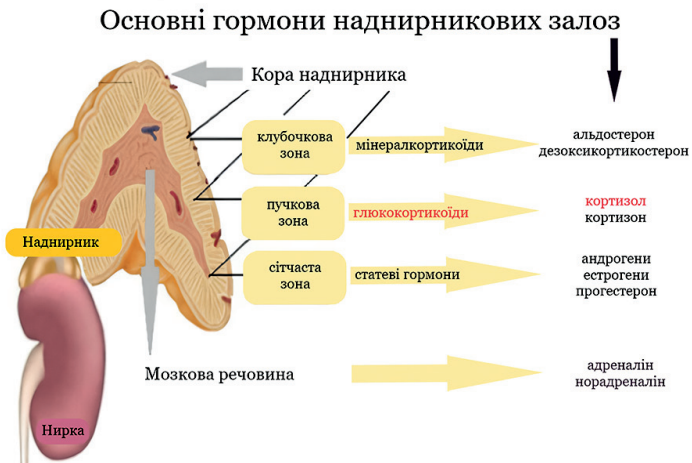


Рис. 7. Основні гормони надниркових залоз.

Вироблення гормонів наднирковими залозами перебуває під контролем ЦНС і тісно пов'язана з функцією гіпофіза. Адренокортикотропний гормон гіпофіза (АКТГ, кортикотропін) є фізіологічним стимулятором кори надниркових залоз, який посилює утворення та виділення глюкокортикоїдів. Останні, своєю чергою, впливають на гіпофіз, пригнічуючи вироблення кортикотропіну і зменшуючи, таким чином, подальшу стимуляцію надниркових залоз (за принципом негативного зворотного зв'язку). Тривале введення в організм глюкокортикоїдів (кортизону та його аналогів) може призвести до пригнічення та атрофії кори надниркових залоз (гіпокортицизм), а також до пригнічення утворення не тільки АКТГ, але й гонадотропних та тиреотропних гормонів гіпофіза.

При порушенні секреції ГК можливе підвищення їхньої продукції і тоді розвивається синдром Кушинга. Первинна недостатність кори надниркових залоз або хвороба Аддісона – рідкісне захворювання (0,8 на 100 000), зазвичай аутоімунного генезу або рідше пов'язане з туберкульозним, гранулематозним або метастатичним ураженням надниркових залоз; також може розвиватися за антифосфоліпідного синдрому. Гостра надниркова недостатність виникає при відміні високих доз стероїдів або крововиливу в надниркову залозу при синдромі Уотерхауса-Фрідерексена або терапії антикоагулянтами.

Основними клінічними проявами надниркової недостатності (гіпокортицизм) є: зниження маси тіла, шлунково-кишкові розлади, гіпоглікемія, депресія та стомлюваність. Ослаблення негативного зворотного зв'язку на гіпофіз призводить до гіперпродукції АКТГ та гіперпігментації.

Вона особливо виражена в місцях підвищеного тертя, на відкритих ділянках шкіри, слизової оболонки щік, часто в області рубців.

Точний діагноз встановлюється тільки при аутопсії, тому захворювання іноді називають неперевершеним майстром неспецифічності і маскування. Але це лише зовнішня сторона. Насправді діагноз ставиться помилково досить часто. «Масками» є вірусна інфекція або нервова анорексія (в останньому випадку К-, тоді як при хворобі Аддісона К+). Але це ніби зовнішній бік. Насправді у всіх випадках незрозумілих абдомінальних симптомів слід думати про хворобу Аддісона.



Рис. 8. Гіперпігментація на ділянках шкіри та слизової оболонки через порушення регуляції та підвищення синтезу меланіну.

Недостатність альдостерону призводить до м'язових судом дегідратації та постуральній гіпотонії з класичними електролітними розладами (низьким рівнем натрію, глюкози та високим – калію та сечовини).

Недолік андрогенів може виявлятися втратою волосся на різних ділянках тіла. Супутнє вітіліго різко контрастує з ділянками гіперпігментації (рис. 8). Діагноз ґрунтується на вимірюванні рівня АКТГ та короткій пробі з синактеном (синтетичний поліпептид, що має властивості ендogenous АКТГ). Інші дослідження допоможуть встановити причину захворювання, наприклад, виявити аутоантитіла до надниркових залоз або кальцифікацію.

Адреналовий криз при хворобі Аддісона можуть спричинити інфекція або стресові ситуації, такі як хірургічне втручання. Лікування гострого кризу полягає у внутрішньовенному введенні гідрокортизону та фізіологічного розчину з додаванням декстрази при супутній гіпоглікемії.

Синтез надниркових стероїдів складається з багатьох етапів, регульованих ферментами. Виявлено шість специфічних ферментів, уроджена недостатність яких може бути причиною гіперплазії надниркових залоз. Клінічні прояви залежать від рівня блокування, оскільки активуються альтернативні шляхи біосинтезу, що викликають метаболічні розлади з переважним впливом на мінералокортикоїдний або глюкокортикоїдний баланс або статевий розвиток.

Порушення секреції мінералокортикоїдів. Первинний альдостеронізм може бути обумовлений аденомою надниркових залоз (синдром Кона) або двосторонньою гіперплазією надниркових залоз. Зазвичай пацієнти госпіталізуються через гіпертензію або гіпокаліємію ($< 3,5$ ммоль/л). У біохімічному аналізі виявляють гіпокаліємічний алкалоз із рівнем натрію 140–150 ммоль/л, збільшення рівня альдостерону плазми, пригнічення активності плазмового реніну та дуже високий рівень екскреції калію із сечею. Диференціювати, перш за все, слід між аденомою та гіперплазією. Діагностична програма формується виходячи з первинного огляду, опитування пацієнта. Лікар збирає анамнез, формує клінічну картину. За потреби призначаються додаткові консультації у спеціалістів вузького профілю. До інформаційних методів діагностики двосторонньої гіперплазії надниркових залоз відносять: забір крові для проведення біохімічного дослідження; імуноферментне обстеження крові; проведення радіонуклідного сканування; рентгенографічне обстеження; КТ; забір аспіраційної пункції; проведення радіоімунологічного дослідження та МРТ.

Лікування аденом – це проблема хірургічна у 60% випадків, а ще 20% відзначають зменшення її ступеня. При гіперплазії препаратами вибору є спіронолактон, амілорид тощо.

3.4 Мозковий шар надниркових залоз та пов'язана з ним патологія

У надниркових залозах у 80–90% випадків виявляють феохромоцитому, з яких 10% є злоякісними пухлинами та 10% – різними пухлинами. Характерна симптоматика, що виявляється інтермітуючою гіпертензією, тахікардією, серцебиттям та пароксизмальними атаками з блідістю та пітливістю, обумовлена викидом катехоламінів. Часто відзначається поєднання феохромоцитом з діабетом та нейроектодермальними хворобами, такими як нейрофіброматоз, який поєднує групу з трьох захворювань: нейрофіброматоз I типу (НФ1), нейрофіброматоз II типу (НФ2) та шванноматоз. Діагноз феохромоцитом ставлять на підставі клінічної картини та вимірювання рівня адреналіну та норадреналіну в плазмі або їх метаболітів у сечі – ванілілміндальна кислота, гомованілінова кислота, 5-гідроксііндолацтова кислота. Локалізацію пухлини можна встановити при селективному венозному аналізі крові на катехоламіни або візуалізуючими методами. Часто пухлини досягають великих розмірів, тому їх можна виявити при КТ, УЗД та сцинтиграфії (рис. 9). Лікування оперативне, з призначенням α - і β -блокаторів в передопераційному періоді.

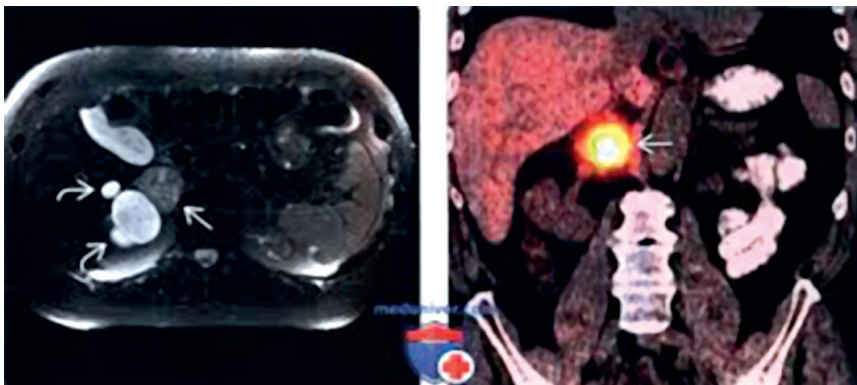


Рис. 9. Феохромоцитома на КТ та ПЕТ зображеннях (стрілки).

3.5 Гостра надниркова недостатність

Гостра недостатність надниркових залоз відноситься до невідкладних станів, при яких необхідно негайно вводити глюкокортикостероїди. Уповільнення з початком лікування, дійсно, пов'язане із ризиком. У таких випадках в першу чергу вводиться внутрішньовенно 100 мг гідрокортизону сукцинату. Одночасно внутрішньовенно крапельно протягом 2 годин вводять фізіологічний розчин, в 1 літр якого додають ще 100 мг гідрокортизону. На початку внутрішньовенного введення додатково вводять внутрішньом'язово ще 100 мг гідрокортизону.

Після припинення внутрішньовенного введення гідрокортизон вводять у кількості 50 мг внутрішньом'язово або призначають внутрішньо кожні 8 годин протягом 24 годин, а потім кожні 12 годин протягом наступних 24 години, і надалі добову дозу 50–75 мг хворий повинен приймати у 2–3 прийоми. Залежно стану проводиться корекція водно-електролітної рівноваги. Для відновлення артеріального тиску нерідко потрібно введення рідини для відшкодування її внутрішньосудинного об'єму. Часто причиною кризи є інфекція, що потребує специфічного лікування. При зниженні добової дози гідрокортизону до 60 мг інколи потрібно додаткове призначення мінералокортикоїду, наприклад, флудрокортизону (кортинефф).

3.6 Первинна хронічна недостатність надниркових залоз

При первинній хронічній недостатності надниркових залоз (хвороба Аддісона) гідрокортизон призначають *per os* у дозі 20–40 мг/добу, при цьому добові дози приймають в ранкові години, щоб не порушувати природний циркадний ритм секреції. Деякі хворі піддаються лікуванню одним гідрокортизоном, а деяким потрібне призначення невеликої кількості мінералокортикоїду (наприклад, флудрокортизону ацетату в дозі 0,1–0,2 мг одноразово на день. Якщо доза флудрокортизону перевищує 0,5 мг/добу, що буває нечасто, слід

враховувати його гідрокортизоноподібну дію, оскільки глюкокортикоїдний ефект від 1 мг флудрокортизону еквівалентний 20 мг гідрокортизону).

Не має сенсу деяким хворим призначати переважно преднізолон з великою дозою флудрокортизону (мінералкортикоїд). Однак у хворих після адреналектомії, обумовленої синдромом Кушинга, внаслідок прийому гідрокортизону з'являються периферичні набряки. Тому в цих випадках можна гідрокортизон замінити на преднізолон.

У цілому протипоказання для замісної терапії відсутні.

3.7 Вторинна хронічна недостатність надниркових залоз

Власне цей стан розвивається при гіпопітуїтаризмі. Під пангіпопітуїтаризмом (хвороба Сіммондса, синдром Шієна) розуміють стан, що супроводжується зниженням концентрації циркулюючих гіпофізарних гормонів з подальшим розвитком клінічної картини гіпотиреозу, гіпокортицизму і гіпогонадизму різного ступеня вираженості аж до розвитку коми, а також зменшення продукції гормону росту (СТГ) і пролактину в випадку первинного ураження гіпофіза (руйнування ендокринних клітин). У разі вторинного гіпопітуїтаризму (ураження ендокринних ядер гіпоталамуса або дефіцит факторів, що стимулюють секрецію гормонів гіпофіза) через порушення секреції дофаміну (пролактиностатину) може спостерігатися гіпопролактинемія. Якщо недостатність гіпофіза проявляється випаданням секреції лише одного гормону, такий стан називають ізольованим чи парціальним гіпопітуїтаризмом, а при випаданні секреції всіх гормонів – пангіпопітуїтаризмом. Поєднання пангіпопітуїтаризму з дефіцитом вазопресину (центральный нецукровий діабет) називають проміжно-гіпофізарною або гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю.

Теоретично найбільш підходящим препаратом може вважатися адренкортикотропний гормон – кортикотропін, але необхідність частих його ін'єкцій знижує клінічну значущість цього гормону, і на практиці хворі частіше отримують гідрокортизон. Необхідна доза

останнього зазвичай менша, ніж при первинній наднирковій недостатності. Призначення натрійзатримуючого гормону теж не потрібне, так як продукція альдостерону зберігається при гіпофункції гіпофіза, тобто секретується наднирковою залозою в колишніх кількостях. Необхідне призначення тироксину (L-тироксину) у необхідних дозах, і іноді статеві гормони.

3.8 Ятрогенна гіпофункція надниркових залоз

Ятрогенія не рідкісна подія. Вона на практиці кожного лікаря, часто проходить непоміченою. Але від того не легше, насамперед пацієнтові. Даний стан обумовлений тривалим лікуванням великими дозами глюкокортикоїдів (стероїдів), що інгібують продукцію в гіпоталамусі кортикотропінвільнюючого гормону, що супроводжується вторинною недостатністю надниркових залоз. При відміні стероїдів може розвинутих важкий криз, тому дозу слід поступово зменшувати, щоб компенсувати або нормалізувати функцію гіпоталамуса, гіпофіза та кори надниркових залоз. Більше того, пацієнти, які приймають глюкокортикоїди, повинні отримувати їх у тих же дозах, що і при первинній недостатності надниркових залоз, у разі інтеркурентних захворювань або необхідності хірургічного втручання.

3.9 Захворювання, пов'язані з гіперфункцією надниркових залоз

Що стосується гіперфункції надниркових залоз, то ця патологія проявляється різними клінічними синдромами, залежно від дії конкретного гормону:

- Гіперсекреція глюкокортикоїдів призводить до синдрому Кушінга.
- Гіперсекреція альдостерону призводить до гіперальдостеронізму.
- Гіперсекреція андрогенів призводить до адренального вірилізму.

- Гіперсекреція адреналіну та норадреналіну призводить до симптомів феохромоцитом.

Всі ці синдроми часто мають загальні прояви. Гіперфункція може бути компенсаторною, як при вродженій гіперплазії надниркових залоз, або зумовленою набутою гіперплазією, аденомами або аденокарциномами.

*«Що вивчає нове, плакаючи
старе, той може бути
вчителем»*

Конфуцій

Розділ 4

КЛАСИФІКАЦІЯ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ, ПРИРОДНІ ТА СИНТЕТИЧНІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

За походженням глюкокортикоїди поділяються на природні та синтетичні. Природні препарати в порівнянні з синтетичними швидше метаболізуються і мають прискорений період напіввиведення з організму. З природних глюкокортикоїдів практичне застосування отримали кортизон та гідрокортизон або його ефіри. Однак кортизон частіше, ніж інші препарати цієї групи, спричиняє побічні явища, тому в даний час має обмежене застосування. У зв'язку з цим розроблено цілу низку більш ефективних та безпечних синтетичних глюкокортикоїдів, серед яких виділяють нефторовані (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон) та фторовані (дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, флуметазон та ін.) сполуки. Ці препарати, як правило, активніші, ніж природні глюкокортикоїди, крім того, їх застосовують у нижчих дозах.

Для фторованих похідних характерне сприятливе співвідношення протизапальної та мінералокортикоїдної активності. Однак поряд з підвищенням їхньої терапевтичної дії при тривалому використанні зростає і частота розвитку побічних явищ, у тому числі пригнічуючу дію на лімфоїдну тканину і кортикотропну функцію гіпофіза. Вна-

слідок виникнення побічних ефектів застосування фторовмісних глюкокортикоїдів при тривалому використанні обмежене.

Загалом гормональні препарати стероїдної структури, їх аналоги та антагоністи відображені в нижченаведеній класифікації:

1. Препарати мінералкортикоїдів (альдостерон, дезоксикортикостерон): дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) і триметилацетат, флудрокортизону ацетат.

2. Препарати глюкокортикоїдів та їх синтетичні аналоги:

2.1 природні: кортизону ацетат, гідрокортизону ацетат, гемісукцинат;

2.2 синтетичні: нефторовані – преднізолону ацетат і гемісукцинат, преднізон, будезонід, мометазон, клобетазолу пропіонат та ін; фторовані – триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, флудрокортизон, флуметазон, флутиказон, флуоцинолон та ін.

3. Інгібітори синтезу та антагоністи адренкортикоїдів – мінералокортикоїдів (спіронолактон, еплеренон), глюкокортикоїдів (мітотан, амфенон В, метірапон, кетоконазол).

4. Препарати жіночих статевих гормонів та їх синтетичні аналоги:

4.1 Естрогени (гормони фолікулів): стероїдної будови – естрон (фолікулін), естріол, естрадіолу бензоат та дипропіонат, етинілестрадіол, кон'юговані естрогени; нестероїдної будови – синестрол, діетилстильбестрола пропіонат, диместрол, сигетин та ін.

4.2 Гестагени, прогестини або прогестагени (гормони жовтого тіла) – прогестерон, оксипрогестерон, левоноргестрол, норетистерон /норколут/, прегнін, ацетомепрегенол, алілестренол.

4.3 Комбіновані (естроген-гестагенні, естроген-гестаген-антиадрогенні) – пероральні контрацептиви, антиклімактеричні (клімонорм, прегестрол) та ін.

Шляхом модифікації молекул стероїдів отримані глюкокортикоїди нового покоління, які не містять атомів фтору, але при цьому характеризуються високою ефективністю і хорошим профілем безпеки. Синтетичний стероїд метилпреднізолону ацепонат використовують у медичній практиці з 1994 р. Ця молекула впливає на всі фази запалення. Механізм дії метилпреднізолону обумовлений пригніченням вивільнення медіаторів запалення, покращенням мікроциркуляції,

зниженням проникності капілярів та утворення запального ексудату. Препарат стабілізує мембрани лізосом, підвищує продукцію ліпокортинів, уповільнює міграцію макрофагів, процеси інфільтрації та грануляції, знижує активність фібробластів, зменшує продукцію колагену та мукополісахаридів. Протиалергічна та імунодепресивна дія препарату обумовлена зниженням синтезу та секреції медіаторів алергії та інших біологічно активних речовин. Метилпреднізолон змінює імунну відповідь організму, знижуючи чутливість ефекторних клітин до медіаторів алергії та пригнічуючи антитілоутворення. Крім того, препарат має виражений ефект на обмін речовин і порушує мінералізацію кісткової тканини. Ця речовина знижує синтез та збільшує розпад білка в м'язовій тканині, синтез білка в печінці, синтез вищих жирних кислот та тригліцеридів. Він викликає перерозподіл жирів та гіперглікемію, стимулює глюконеогенез, підвищує вміст глікогену в печінці та м'язах.

Виходячи з представлених даних, не слід плутати поняття глюкокортикоїди зі стероїдами, тобто речовинами тваринного або, рідше, рослинного походження, що мають високу біологічну активність. Більше того, стероїди утворюються в природі з ізопреноїдних попередників. Особливістю їхньої будови є наявність конденсованої тетрациклічної системи гонану (колишня назва – стеран). Ядро гонану в стероїдах може бути насиченим або частково ненасиченим, містити алкільні та деякі функціональні групи – гідроксильні, карбонільні або карбоксильну [1].

Що стосується поняття стероїдні гормони, то ця група представлена фізіологічно активними речовинами (гонадостероїди, кортикостероїди та ін), що регулюють процеси життєдіяльності у тварин та людини. У хребетних стероїдні гормони синтезуються з холестерину в корі надниркових залоз, клітинах Лейдига сім'яників, у фолікулах та жовтому тілі яєчників, а також у плаценті. Стероїдні гормони містяться у складі ліпідних крапель адипоцитів та у цитоплазмі у вільному вигляді. У зв'язку з високою ліпофільністю стероїдних гормонів вони відносно легко дифундують через плазматичні мембрани в кров, а потім проникають у клітини-мішені. Стероїдні гормони або кортикостероїди не мають ні естрогенної, ні андрогенної ак-

тивності. Тобто не впливають на рівень статевих гормонів людини. Але при цьому вони однаково повинні застосовуватися лише під контролем лікаря.

Отже, маленький штрих, далеко не зайвий для розуміння цієї теми: глюкокортикостероїди – збірна назва великої групи синтетичних гормонів, що виробляються корою надниркових залоз (рис. 10).



Рис. 10. Класифікація кортикостероїдів за походженням.

Сучасний фармакологічний ринок пропонує синтетичні глюкокортикостероїдні препарати, ідентичні ендогенним гормонам, тобто тим, що самостійно виробляються корою надниркових залоз людини. Основним і найбільш активним природним глюкокортикоїдом людини є кортизол, але це не завжди вірно для інших тварин, у тому числі для інших ссавців. Наприклад, у щура основним глюкокортикоїдом є кортикостерон, а кортизолу виробляється мало і він малоактивний для тканин організму щура. У людини навпаки кортикостерон виробляється в дуже малих кількостях і він малоактивний для тканин людського організму.

*«Цивілізація рухається вперед
мільярами збільшення числа
операцій, які ми можемо
здійснювати, не роздумуючи
над ними»*

Альфред Норт Уайтхед
(Британський філософ)

Розділ 5

ФАРМАКОДИНАМІКА ТА ФАРМАКОКІНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Безумовно, ми принципово проти тієї сторони цивілізації, яка поставить лікаря в умови неможливості роздумувати «біля ліжка хворого». Адже одна з класично встановлених максим клінічної діяльності – багатогранне клініко-фармакологічне осмислення, наприклад, фармакодинаміки та фармакокінетики лікарських засобів взагалі та глюкокортикоїдів, зокрема. Діючи в цих двох світах, лікар не може злити себе повністю з жодною з них, так як кожна з цих складових лікування має своє неповторне значення.

І ця теза далеко не нова. Його ланки ми знаходимо у всіх освітніх та практичних системах охорони здоров'я різних періодів свого становлення. У своєму сьогоденнішньому вигляді клініко-фармакологічна значимість фармакодинаміки полягає у вивченні механізмів та клінічних ефектів дії лікарських препаратів у їхній взаємодії. У той же час, оцінка дії лікарських препаратів є необхідною складовою лікувально-діагностичного процесу і повинна здійснюватися у кожного хворого. Завдяки фармакодинаміці можливе визначення та контроль лікуваль-

ного процесу, що має виконуватися відповідно до загальних принципів терапії.

Не менш помітне та значуще для клініки місце займає фармакокінетика, яка вивчає процеси, пов'язані з біотрансформацією фармакологічних засобів, у тому числі лікарських препаратів в організмі здорової та хворої людини. Предметом її значимості є всмоктування, розподіл, зв'язування з біохімічними структурами організму, біотрансформація та виведення лікарських засобів. На основі фармакокінетики визначаються дози, оптимальні шляхи та режими введення лікарських препаратів, а також тривалість лікування.

Фармакокінетика глюкокортикоїдів, що застосовуються з метою системної дії, характеризується тим, що при прийомі внутрішньо вони всмоктуються в проксимальному (75%) та дистальному (25%) відділах тонкої кишки. Максимальна концентрація у крові відзначається через 0,5–1,5 години. Їжа може уповільнити швидкість їх всмоктування, але зменшує його ступінь. При внутрішньому введенні максимальний ефект розвивається через 1–2 години. При місцевому застосуванні системна абсорбція кортикостероїдів становить у середньому 5%. Ін'єкційні форми глюкокортикоидів сукцинати, гемосукцинати і фосфати водорозчинні і при парентеральному введенні мають швидку і відносно короткочасну дію. У невідкладних ситуаціях є препаратами вибору і вводяться внутрішньовенно. Ацетати та ацетоніди не розчиняються у воді. Їхня дія розвивається повільно (години) і триває довго (тижні). Можуть вводиться в суглоби та суглобові сумки. При внутрішньому введенні водорозчинні ефіри повільно всмоктуються з початком дії через 24–48 годин, максимум через 4–8 днів і тривалістю дії до 4-х тижнів. Їх не можна вводити внутрішньовенно.

ГКС високою мірою зв'язуються з білками плазми – альбумінами та транскортином. Зокрема, 90% кортизолу оборотно зв'язуються з білками двох типів – глобулінами (глікопротеїн) та альбумінами. Глобулін має високий афінитет, але низьку сполучну здатність, у той час як альбуміни, навпаки, мають низький афінитет, але високу зв'язуючу здатність.

Природні кортикостероїди зв'язуються з білками на 90%, а напівсинтетичні – на 40–60%. Цим пояснюється більш висока концентра-

ція у тканинах напівсинтетичних глюкокортикоїдів та їх більш висока активність. Здатність зв'язуватися з білками плазми знижується при використанні високих доз та при альбумінемії (можливе збільшення обсягу розподілу та підвищення токсичності). Фторовані глюкокортикостероїди (тріамцінолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболізуються повільно, мають у 2–3 рази більший період напіввиведення, мають більшу протизапальну, але і більшу супресивну дію на кору надниркових залоз. Екскреція метаболітів здійснюється нирками шляхом клубочкової фільтрації і на 80–89% вони реабсорбуються в каналцях. Від 3 до 20% дози екскретується у незмінному вигляді. Невелика частина (загалом 0,02%) дози внутрішньовенно введеного преднізолону виділяється з материнським молоком. Як відомо, гіперфункція надниркових залоз призводить до клінічної картини хвороби Кушинга, недостатня функція називається хворобою Аддісона. Крім того, кортизол бере участь у регуляції росту.

Класичний механізм дії кортикостероїдів називається «геномним». Молекула кортикостероїдів проникає в клітину шляхом пасивної дифузії через мембрану або за допомогою мембранних транспортних систем і зв'язується з ГКС рецепторами, розташованими в цитоплазмі або на поверхні ядра (цитоплазматичні глюкокортикоїдні рецептори). Рецептори, зв'язуючись зі стероїдами, зазнають конформаційних змін, що призводить до підвищення їхньої афінності в ДНК. Комплекс ГКС-рецептор, що утворився, переміщується в ядро клітини, де взаємодіє з ділянками ДНК розташованими в промоторному фрагменті стероїд-відповідального гена, впливаючи на експресію генів і синтез регуляторних біологічно активних молекул (білків). Одним з найважливіших регуляторних білків є ліпокортин, у тому числі ліпомодулін, який інгібує фермент фофоліпазу A2 та гіалуронідазу, і тим самим пригнічує синтез простагландинів та лейкотрієнів, що відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. ГКС пригнічують процес дегрануляції опасистих клітин (з вивільненням гістаміну, серотоніну, брадикініну), синтезу фактора активації тромбоцитів та проліферації сполучної тканини.

Для механізму дії кортикостероїдів характерно дифузно проникаючи в цитоплазму клітини та взаємодіяти з внутрішньоклітинними

стероїдними рецепторами. Неактивні глюкокортикостероїдні рецептори є гетероолігомерними комплексами, до складу яких, крім самого рецептора, входять білки теплового шоку, різні види РНК та інші структури. ГКС мають властивість суттєво зменшувати запалення. Вони гальмують активність різних руйнівних тканин ферментів – протеаз і нуклеаз, матриксних металопротеїназ, гіалуронідази, фосфоліпазу А2 та інші, гальмують синтез простагландинів, кінінів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення з арахідонової кислоти. Вони також знижують проникність тканинних бар'єрів і стінок судин, гальмують ексудацію в вогнище запалення рідини і білка, міграцію лейкоцитів у вогнище (хемотаксис) і проліферацію сполучної тканини в осередку, стабілізують клітинні мембрани, гальмують перекисне окислення ліпідів, утворення в вогнищі запалення вільних радикалів та багато інших процесів, які грають роль у запаленні.

Що стосується імунорегулюючої дії, то ГКС пригнічують активність клітин лімфоїдного ряду, гальмують дозрівання і диференціювання як Т-, так і В-субпопуляцій лімфоцитів, викликають апоптоз лімфоїдних клітин і тим самим знижують кількість лімфоцитів у крові. Глюкокортикоїди також гальмують продукцію антитіл В-лімфоцитами та плазматичними клітинами, зменшують продукцію лімфокінів та цитокінів різними імункомпетентними клітинами, пригнічують фагоцитарну активність лейкоцитів (імунодепресивна активність ГКС). Для глюкокортикоїдів характерне пригнічення еозинофілопоезу і вони породжують апоптоз зрілих еозинофілів крові, що знижує вміст еозинофілів у крові аж до повної анеозинопатії (відсутності в пробі крові еозинофільних лейкоцитів) (рис. 11).

Основними представниками групи кортикостероїдів є гідрокортизон і кортизон. У дорослої людини у звичайних умовах за добу виробляється 10–30 мг гідрокортизону, при стресі – до 250 мг. У дитячому віці добове виробництво гідрокортизону становить близько 12 мг/м2 поверхні тіла. Вихід ГКС з надниркових залоз у кров протягом доби відбувається нерівномірно, а у вигляді 8–12 імпульсів, які підкоряються циркадному ритму. Максимальна секреція гідрокортизону відбувається в ранні ранкові години (6–8 годин) з різким її зниженням у вечірні та нічні години.

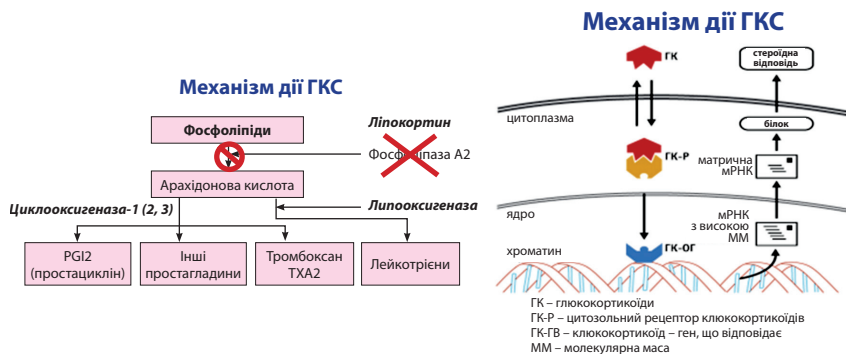


Рис. 11. Механізм дії глюкокортикостероїдів

Його синтетичні аналоги ефективні при пероральному шляху введення. З метою більш швидкого отримання високої концентрації кортикостероїдів у крові використовують водорозчинні форми кортикостероїдів або їх суспензії. Незначні зміни в хімічній структурі можуть призвести до суттєвої зміни абсорбції та тривалості дії.

Стероїдної природи гормон «стресу» кортизол (гідрокортизон) утворюється в корі надниркових залоз. Він біологічно активний, тобто у своїй структурі має стеранове ядро, захищає організм від стресу, регулює рівень артеріального тиску, бере участь в обміні білків, жирів та вуглеводів. Кортизол секретується зовнішнім шаром (корою) надниркових залоз під впливом аденокортикотропного гормону (АКТГ). Секреція АКТГ, своєю чергою, стимулюється відповідним рилізинг-фактором гіпоталамуса (КРГ – кортикотропін-рилізинг-гормон, чи кортиколіберин) (рис. 12).

Регуляція зв'язку гіпофіз-надниркові залози може бути порушена при тривалій терапії преднізолоном, антикоагулянтами, при невиліковному сепсисі або метастатичному раку такою мірою, що це призводить до швидкого розвитку недостатності надниркових залоз з фатальним гіповолемічним шоком, гіперкаліємією, гіпонатріємією та гіпоглікемією. Тривалість пригнічення активності АКТГ відрізняється за часом після разової дози ГКС. Так, коротка дія, тобто до 24–36 годин властиво преднізолону, преднізону та метилпреднізолону.

Середня тривалість дії, тобто до 48 годин, характерна для триамцинолону і тривале пригнічення АКТГ, тобто понад 48 годин характерно для дексаметазону та бетаметазону.

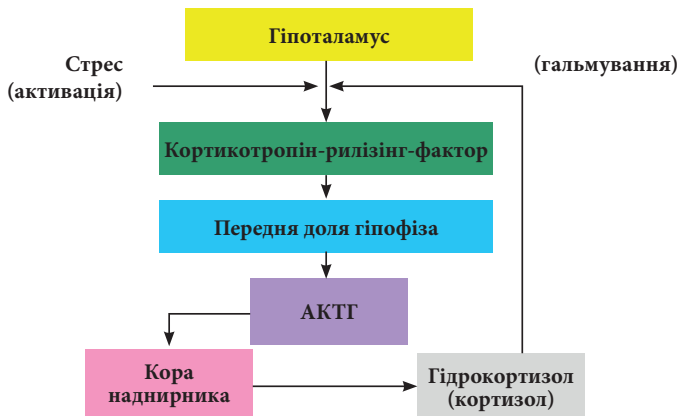


Рис. 12. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система.

Метаболізм ГКС подібний і може здійснюватися кількома шляхами, основний можливий лише в печінці, інший – і в позапечінкових тканинах і навіть у нирках. Неактивні метаболіти глюкокортикоїдів елімінуються через нирки. Мікросомальні ферменти печінки метаболізують ГКС до неактивних сполук, які потім екскретуються нирками. Метаболізм у печінці посилюється при гіпертиреозі та індукується фенобарбіталом та ефедрином. Гіпотиреоз, цироз печінки, супутнє лікування еритроміцином або олеандоміцином призводять до зниження печінкового кліренсу ГКС. У хворих з печінково-клітинною недостатністю та низьким альбуміном сироватки в плазмі циркулює значно більше незв'язаної форми преднізолону.

При стресах (інфекція, хірургічне втручання, гіпоглікемія) кора надниркових залоз здатна збільшити синтез і секрецію кортикостероїдів максимально в 10 разів. Цироз печінки зменшує зв'язування кортизолу, тоді як вагітність навпаки зменшує частку його вільної фракції. У пацієнтів з гіпоглікемією слід зменшувати дозу ГКС. По-

бічні ефекти у хворих, які отримують кортикостероїди, повністю визначаються кількістю вільної фракції. Ймовірно, різна активність ГКС визначається також різним ступенем зв'язування з білками плазми. Так, велика частина природного кортизолу знаходиться у зв'язаному стані, тоді як тільки 3% метилпреднізолону і менше 0,1% дексаметазону зв'язується з транскортином, тобто, білком плазми крові людини та хребетних, який зв'язується з кортикостероїдами та прогестинами, здійснює їх транспортування та відноситься до альфа-глобулінів. Такий біохімічний зв'язок, безумовно, має клінічне значення (у нормі транскортин – 450–650 нмоль/л). Наприклад, його вміст помітно падає при сепсисі або сильному стресі. При цьому підвищується вміст вільного кортизолу у місцях запалення та інгібування синтезу транскортину запальними цитокінами.

Фторовані сполуки (метазони) утворюють групу з найсильнішою ГКС-активністю, відомою досі. Аналогічний препарат, що містить як галоген хлор, – беклометазон – особливо показаний для локального ендобронхіального застосування. Саме етерифікація, тобто реакція утворення складних ефірів при взаємодії кислот та спиртів, дозволила отримати препарати зі зниженою всмоктуваністю для локального застосування у дерматології (флюоцинолону півалат).

Сукцинати або ацетоніди водорозчинні та застосовуються у вигляді препаратів для ін'єкцій (наприклад, преднізолону сукцинат) або як депопрепарати (тріамсинолону ацетонід).

*«Нехай не докоряють мені
за те, що я не сказав нічого
нового. Нове вже саме
розташування матеріалу»*

Блез Паскаль

Розділ 6

ФУНКЦІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ, МЕТАБОЛІЗМ ТА БІОХІМІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ. ГЕНОМНІ ТА НЕГЕНОМНІ ДІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

6.1 Функція глюкокортикоїдних рецепторів

Функція глюкокортикоїдів як на фізіологічному, так і на фармакологічному рівні опосередкована глюкокортикоїдним рецептором (ГР, GR), який є членом суперсімейства ядерних рецепторів ліганд-залежних транскрипційних факторів, і його ген регулюється як онтогенетичними, так і тканинами. Активованій ГР контролює експресію тисяч генів, або індуючи або інгібуючи їх транскрипцію за допомогою зв'язування ДНК. GR складається із трьох основних доменів; N-кінцева трансактивація, центральний ДНК-зв'язуючий і C-кінцевий ліганд-зв'язуючі домени, причому центральний домен містить два цинкові пальці. За відсутності глюкокортикоїдів ГР розташовується переважно у цитоплазмі всередині великого мультибілкового комплексу. Як тільки глюкокортикоїди зв'язуються, GR

дисоціює від комплексу та виставляє два сигнали ядерної локалізації. Потім GR швидко переміщається в ядро через ядерні пори і, опинившись усередині, безпосередньо зв'язується з глюкокортикоїд-чутливими елементами (GRE) і регулює експресію генів-мішеней. Наше розуміння ролі білка GR різко змінилося за останнє десятиліття, оскільки в даний час прийнято вважати, що ген GR може бути сплайсований у велику групу ізоформ рецепторів, кожна з яких має різну експресію та функцію, що розширює глюкокортикоїдну різноманітність клітин. Дія ВТО. Більше того, хоча цей огляд фокусується на геномному механізмі дії глюкокортикоїдів, у кількох дослідженнях було продемонстровано швидкий негеномний механізм дії, який не пов'язаний зі зміною експресії генів та може включати ще не охарактеризований рецептор, розташований на плазматичній мембрані.

Глюкокортикоїди, що діють через GR, регулюють метаболізм глюкози в печінці, скелетних м'язах, жировій тканині та підшлунковій залозі, контролюючи експресію ключових ферментів. Однак при ожирінні рівні кортизолу залишаються на рівні близькому до нормального, що вказує на внутрішньоклітинний контроль дії GR у цих обставинах. Це говорить про те, що поліморфізми GR можуть бути відповідальними за патофізіологію та еволюцію ожиріння та діабету. Рівні та активність GR також пов'язані з патогенезом діабету, оскільки збільшення мРНК GR у печінці індукує активацію фосфоенолпіруваткарбоксікінази (PEPCK), що призводить до гіперглікемії та резистентності до інсуліну у мишей з діабетом та ожирінням, а також у щурів з ожирінням. Це спостереження також було зроблено у скелетних м'язах людини, оскільки підвищення GR було пов'язане із метаболічним синдромом. Крім того, було показано, що загальна та печінкова інактивація GR, що досягається за рахунок використання антагоністів, покращує толерантність до глюкози та резистентність до інсуліну у тварин із діабетом. Нові масові спостереження за GR можуть додатково вказати, який підтип рецептора може бути індикатором ризику захворювання, а також поліпшити специфічність лікування антагонізми GR.

6.2 Метаболічна функція глюкокортикоїдів

Глюкокортикоїди беруть участь у метаболічних, запальних, серцево-судинних та поведінкових процесах. Таким чином, як згадувалося вище, вони модулюють транскрипцію безлічі генів, включаючи цитокіни та хемокіни, рецептори, ферменти, молекули адгезії та інгібіторні білки. Клінічні спостереження, що пов'язують високі рівні глюкокортикоїдів з метаболічним синдромом, надали докази їхньої ролі у розвитку діабету та ожиріння. Метаболічні ефекти глюкокортикоїдів пов'язані з фізіологічними механізмами, пов'язаними з печінковою та периферичною резистентністю до інфікування. У печінці глюкокортикоїди стимулюють глюконеогенез, активуючи PEPCK та глюкозо-6-фосфатазу (G6Pase). Більше того, в умовах голодування глюкокортикоїди стимулюють ліполіз в адипоцитах, що призводить до вироблення гліцерину, що використовується в глюконеогенезі, та вільних жирних кислот, які окислюються та використовуються як енергія. Хоча глюкокортикоїди важливі для підтримки гомеостазу ліпідів, надлишок глюкокортикоїдів може призвести до збільшення циркулюючих вільних жирних кислот і викликати накопичення ліпідів у скелетних м'язах та печінці, що пов'язано з резистентністю до інсуліну. У скелетних м'язах щурів надлишок глюкокортикоїдів може також пригнічувати транслокацію переносників глюкози GLUT4 на плазматичну мембрану у відповідь на інсулін, що призводить до резистентності до інсуліну. У жировій тканині людини глюкокортикоїди індукують диференціювання адипоцитів, що призводить до збільшення ожиріння та резистентності до інсуліну.

6.3 Біохімічна оцінка глюкокортикоїдів.

Хоча регулювання секреції глюкокортикоїдів є важливим засобом їх дії, ефекти глюкокортикоїдів на тканини-мішені, такі як легкі, печінка та жирова тканина, залежать від метаболізму 11β -гідроксистероїддегідрогеназ (11β -ГСД), за винятком β -рецепторів. осередки. 11β -HSD1 присутній у більшості клітин і тканин і діє пере-

важно як НАДФН-залежна редуктаза, регенеруючи активний ліганд ГР кортизол (або кортикостерон у гризунів) з неактивного кортизону. І навпаки, 11 β -HSD2 інактивує кортизол, перетворюючи його на кортизон, тим самим захищаючи мінералокортикоїдний рецептор від лігандів кортизолу. 11 β -HSD2 значною мірою експресується у нирках, плаценті та товстій кишці, тоді як основними ділянками експресії 11 β -HSD1 є печінка, жирова тканина та м'язи. Редуктази А-кільця, 5-редуктази типів 1 і 2 (5R1 і 5R2), перетворюють кортизол і кортизон на їх дигідрометаболіти, а потім вони перетворюються на тетрагідрометаболіти під дією 3-гідроксистероїддегідрогенази. метаболітів глюкокортикоїдів у 24-годинному зразку сечі. Відносна екскреція кортизолу з метаболітами кортизону [(5 α -ТГФ + ТГФ + α -кортол)/ (ТГЕ + α -кортолон)] відображає глобальну активність 11 β -ГСД 1.

==== 6.4 Геномні та негеномні дії глюкокортикоїдів

Глюкокортикоїди (ГК) мають плейотропний ефект, тобто ефект, коли один ген впливає на кілька фенотипічних ознак, що фармакодинамічно впливає на розвиток, обмін речовин, когнітивні та інші фізіологічні функції. Синтетичні ГК надзвичайно широко використовуються в клінічній практиці, у тому числі при лікуванні багатьох запальних та atopічних захворювань, володіючи потужною протизапальною, імуносупресорною та протиалергічною дією. Проте їхнє клінічне застосування обмежується численними, непередбачуваними та потенційно серйозними побічними ефектами, особливо при високих дозах та тривалому застосуванні. Небажані побічні ефекти включають пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, остеопороз, уповільнення росту кісток, підвищення сприйнятливості до інфекцій, несприятливий вплив на шкіру та очі, гостру надниркову недостатність, поведінкові зміни та порушення ліпідів. Вищесказане є рушійною силою для інтенсивного пошуку нових механізмів дії ГК та нових синтетичних препаратів з оптимальним співвідношенням користі та ризику.

Відповідно до сучасних уявлень, розрізняють два механізми дії кортикостероїдів – геномний і негеномний.

Геномний механізм дії реалізується шляхом зв'язування ГКС з цитоплазматичним рецептором та проникнення цього комплексу в ядро клітини. Активованій комплекс «ГКС-рецептор» з'єднується з ДНК та стимулює утворення інформаційної РНК. Внаслідок трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки.

Одним з найважливіших білків є ліпокортин, який пригнічує фермент фосфоліпазу А2 і тим самим пригнічує синтез простагландинів і лейкотрієнів, що відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. В даний час в якості найважливішого ініціатора запальної реакції розглядають також монооксид азоту (NO). ГКС зменшують продукцію оксиду азоту за допомогою пригнічення активності ферменту NO-синтетази. Для прояву повного геномного ефекту ГКС необхідно не менше 30 хвилин, причому ефект спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі.

На відміну від геномних, негеномні ефекти глюко-кортикостероїдів є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії з біологічними мембранами та/або стероїд-селективними мембранними рецепторами. Негеномні ефекти ГКС розвиваються під впливом більш високих дозувань і виявляються через кілька секунд або хвилин. Негеномний протизапальний ефект глюкокортикостероїдів пов'язують зі стабілізацією лізосомальних мембран, зменшенням проникності клітинних мембран, зниженням капілярної проникності та локального кровотоку в ділянках запалення, зниженням здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, пригніченням міграції та акумуляції лейкоцитів у вогнищі запалення, пригніченням росту фібробластів та синтезу колагену тощо.

З практичної точки зору необхідно відзначити, що препарати ГКС різняться щодо реалізації геномних та негеномних ефектів. Однак слід пам'ятати, що негеномна дія препарату починає проявлятися в дозі понад 30 мг еквівалента преднізолону і неухильно зростає з підвищенням дози. Навпаки, геномні ефекти розвиваються за мінімальних доз, тобто менше 7,5 мг преднізолонового еквіваленту та зростають по мірі досягнення 100 мг на добу, залишаючись надалі стабільними. При застосуванні ГКС у дуже високих дозах – 250 мг преднізолонового еквівалента на добу (пульс-терапія) ключова роль у досягненні потужного та швидкого терапевтичного ефекту належить саме негеномним ефектам.

*«Наша головна проблема полягає
в тому, що ми вдосконалюємо
методи, але при цьому
плутаємося в цілях»*

Альберт Ейнштейн

Розділ 7

МЕДИЧНІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

Область застосування глюкокортикоїдів настільки широка, що навіть швидкий перелік захворювань і патологічних станів, при яких вони можуть використовуватися, як терапевтичні засоби, зайняло б досить багато часу і місця. З іншого боку, орієнтуватися у подібному переліку також непросто. Тому нижче нами буде представлена сфера застосування глюкокортикоїдів у клінічній медицині та загальні показання до призначення.

1. Акушерство та гінекологія. Застосування природних та нефторованих глюкокортикоїдів при вагітності загалом безпечно для плода. При тривалому прийомі фторованих препаратів можливий розвиток небажаних ефектів у плода, у тому числі вад розвитку. Якщо породілля приймала глюкокортикоїди протягом попередніх 1,5–2-х років, для профілактики гострої недостатності надниркових залоз додатково вводять гідрокортизону гемісукцинат по 100 мг кожні 6 годин.

До основних показань до прийому метипреда (метилпреднізалону) під час вагітності відносяться:

а) Вроджена дисфункція кори надниркових залоз – захворювання, в основі якого лежить генетичний дефект (мутація) структури ферментів, що беруть участь у синтезі чоловічих статевих гормонів

та кортизолу корою надниркових залоз (наприклад, мутація ферменту 21-гідроксилази). Діагностика заснована на характерній клінічній картині (порушення циклу, проблеми з настанням та виношуванням вагітності, зростання волосся за чоловічим типом та ін.), даних гормонального обстеження та обстеження на мутації 21-гідроксилази.

б) Загальні системні захворювання, що вимагають прийому метипреда і поза вагітністю (наприклад, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит). Препарати цієї групи є єдиними лікарськими засобами, що володіють поєднанням яскравих та швидкопроявних протизапальних та імунодепресивних властивостей і, таким чином, мають різнобічний ефект на імунопатологічний процес при ревматичних та деяких інших захворюваннях.

2. Педіатрія. При годуванні груддю низькі дози гормонів, еквівалентні 5 мг преднізолону, не становлять небезпеки для дитини. Вищі дози препаратів можуть викликати затримку росту та пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі у немовляти. Тому жінкам, які приймають помірні та високі дози глюкокортикоїдів, не рекомендують годувати дитину груддю.

Для профілактики синдрому дихальних розладів у недоношених дітей застосовують препарати тривалої дії (найчастіше дексаметазон). Рекомендується внутрішньом'язове введення дексаметазону породіллі при терміні вагітності до 34 тижнів за 24–48 годин до очікуваних пологів. Повторне введення препарату можливе, якщо передчасні пологи не відбулися протягом найближчих 7 днів.

3. Пульмонологія. З того часу, як у 1948 р. було показано, що кортизон має виражену протизапальну дію при ревматоїдному артриті (R. Hench et al.), глюкокортикоїди стали застосовуватися при тяжкій бронхіальній астмі, хронічних запальних та аутоімунних захворюваннях. Незважаючи на високу ефективність кортикостероїдів, їх застосування стало обмеженим великою кількістю тяжких побічних ефектів. Ще наприкінці 40-х років для лікування бронхіальної астми лікарі почали використовувати системні глюкокортикостероїди, які відіграли значну роль у терапії цього захворювання. Наприкінці 60-х років минулого століття було створено дозовані аерозолі водорозчинного гідрокортизону та преднізолону. Проте лікувати ними бронхі-

альну астму виявилось клінічно малоефективно. зв'язку з тим, що вони мали слабку протизапальну та виражену системну дію, порівнянню з ефектом таблетованих глюкокортикоїдів. На початку 70-х років була синтезована група жиророзчинних глюкокортикоїдів для місцевого аерозольного застосування, які на відміну від водорозчинних, мали високу місцеву протизапальну активність і низьку системну дію або її відсутність у межах терапевтичної концентрації.

Інгаляційний шлях введення глюкокортикоїдів швидко створює високу концентрацію лікарського засобу безпосередньо в трахеобронхіальному дереві та дозволяє уникнути розвитку системних побічних ефектів. Такий шлях застосування препаратів у пацієнтів із залежністю від системних глюкокортикоїдів знижує потребу у постійному їх прийомі.

Системні глюкокортикоїди застосовуються, в основному, для усунення загострення бронхіальної астми. Внутрішньовенно СГКС призначають, якщо більш бажаним є внутрішньовенний доступ, або при порушенні всмоктування зі шлунково-кишкового тракту, використовуючи високі дози (до 1г преднізолону, метилпреднізолону або гідрокортизону).

СГКС приводять до клінічно значущого поліпшення через 4 години після їх введення.

При призначенні пероральних глюкокортикостероїдів з метою усунення загострення бронхіальної астми рекомендовано короткий курс, тобто 7–14 днів, причому починають з високих доз (30–60 мг преднізолону або його еквіваленту). В останніх публікаціях рекомендують наступний короткий курс СГКС при загостреннях, що не загрожують життю: 6 таблеток преднізолону вранці (30 мг) протягом 10 днів з подальшим припиненням прийому. Хоча схеми лікування СГКС можуть бути різними, основними принципами є призначення їх у високих дозах для швидкого досягнення ефекту та подальше швидке скасування. Слід пам'ятати, що як тільки пацієнт виявляється готовим до прийому ПГКС, вони повинні бути призначені з дотриманням ступінчастого підходу.

Призначення системних глюкокортикоїдів слід розглядати, якщо:

1. Загострення бронхіальної астми середньої тяжкості або тяжке (III-

IV ст.). 2. Призначення інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії на початку загострення до покращення не призвело. 3. Загострення розвинулося, незважаючи на те, що хворий перебував на тривалому лікуванні пероральними кортикостероїдами. 4. Для усунення попередніх загострень були потрібні пероральні кортикостероїди. Три і більше разів на рік призначалися глюкокортикоїди для усунення загострення бронхіальної астми. 5. Хворий перебуває на ШВЛ. 6. Раніше були загрозливі для життя загострення. 7. Небажано використання пролонгованих форм СГКС для проведення підтримуючої терапії бронхіальної астми. Виняток можливий, якщо хворий знаходиться на V ступені.

При тривалій терапії бронхіальної астми системні глюкокортикоиди (метилпреднізолон, преднізолон, триамсинолон, бетаметазон) слід призначати в найменшій ефективній дозі. При тривалому лікуванні альтернуюча схема призначення та прийом у першій половині дня (для зменшення впливу на циркадні ритми секреції кортизолу) викликають найменшу кількість побічних ефектів. Слід наголосити, що у всіх випадках призначення системних глюкокортикоидів хворому повинні бути призначені високі дози ІГКС. З пероральних глюкокортикоидів перевага надається тим, у яких відзначається мінімальна мінералокортикоїдна активність, відносно короткий період напіврозпаду та обмежена дія на поперечно-смугасту мускулатуру (преднізолон, метилпреднізолон).

Пацієнтам, які змушені приймати системні глюкокортикоїди (загострення, 5 крок, ступінь), слід приділяти особливу увагу. Це є обґрунтуванням для призначення пацієнтам з бронхіальної астми комбінованої терапії ІГКС при неефективності низьких і середніх доз ІГКС. До факторів, що визначають ефективність ІГКС, відносяться системи їх доставки в дихальні шляхи.

Існує кілька варіантів формування кортикозалежності у пацієнтів з бронхіальною астмою та інших захворювань, що супроводжуються бронхообструкцією: 1. Відсутність комплайенсу лікаря та пацієнта. 2. Відсутність базисного ведення бронхіальної астми ІГКС. Деякі лікарі, порушуючи протокол, вважають, що немає необхідності призначати ІГКС хворим, які отримують системні ГК. Якщо пацієнт

з бронхіальною астмою отримує системні ГК при загостренні його розцінюють, як хворого з важкою формою бронхіальної астми, що має прямі показання до призначення високих доз ІГКС. Такий односторонній погляд на шкоду оцінки контролю та непризначення спільно з ІГКС пролонгованих бета-2-агоністів може призвести до системного ефекту ІГКС. 3. У хворих із системними захворюваннями (включаючи легеневі васкуліти, наприклад, синдром Чардж-Стросса) бронхіальна обструкція може бути розцінена, як бронхіальна астма. У таких випадках скасування системних ГК може супроводжуватися важкими проявами захворювання. 4. У 5% випадків зустрічається стероїдорезистентність, для якої характерна резистентність стероїдних рецепторів до ГК препаратів. В даний час розрізняють дві підгрупи: хворі з істинною стероїдною резистентністю (тип II), які не мають побічних ефектів при тривалому прийомі високих доз системних глюкокортикостероїдів, та пацієнти з набутою резистентністю (тип I) – мають побічні ефекти від прийому системних глюкокортиків. В останній підгрупі резистентність можна подолати, швидше за все, підвищенням дози гормонів із призначенням препаратів, які мають адитивний ефект.

При лікуванні саркоїдозу препаратами першої лінії є ГКС, безумовно, якщо вони показані. З СГКС до препаратів вибору відносяться метилпреднізолон та преднізолон, при призначенні ІГКС – будесонід або флутиказон, а для лікування саркоїдозу шкіри рекомендується триамсинолону ацетонід.

При криптогенному фіброзуючому та облітеруючому бронхіолітах використовуються високі дози СГКС; саркоїдоз легень та еозинофільна пневмонія, як правило, потребують середні або високі дози СГКС. Як і при багатьох інших захворюваннях вимоги до проведення ГКТ полягають у: чіткому обґрунтуванні необхідності призначення, аргументований вибір ГК препарату, вибір початкової дози ГК препарату, що забезпечує необхідний клінічний ефект, встановлення методики прийому СГКС – безперервний (щоденний) або переривчастий (альтернативний та інтермітуючий) варіанти.

Стандартна індукційна схема лікування АНЦА-асоційованих системних васкулітів полягає у призначенні імуносупресантів

та СГКС. Починається лікування з комбінації метилпреднізолону та циклофосфаміду. За винятком особливо гострих випадків препарати застосовуються перорально один раз на день.

4. Ревматологія.

Основним, по суті, єдиним правильним методом призначень ГК у ревматології є застосування на початку курсу лікування досить великих доз глюкокортикоїдів (адекватно активності даної хвороби) з їх подальшим поступовим зниженням. Дози та темпи їх зниження при різних захворюваннях зовсім різні; неоднакові також реакції організму на припинення глюкокортикотерапії. ГК можна призначати в комбінації з іншими антиревматичними препаратами, а при необхідності з будь-якими іншими лікарськими засобами.

В останні роки в ревматології набула поширення пульс-терапія, тобто призначення надвисоких доз глюкокортикоїдів. З цією метою зазвичай застосовують метилпреднізолон (соломедрол), який вводять внутрішньовенно по 1 г на добу протягом 3 днів. Курси пульс-терапії повторюють один раз на місяць; спочатку цей метод використовували для усунення кризів відторгнення пересаджених органів. В даний час його застосовують для лікування важких форм нефриту, системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту. Пульс-терапія не замінює пероральний прийом глюкокортикоїдів, але дозволяє призначати їх у менших дозах та швидше довести дозу до підтримуючої, а, відповідно, попередити розвиток ускладнень. Пульс-терапія метилпреднізолоном досить добре переноситься. Основними побічними ефектами її є тахікардія, підвищення артеріального тиску, артралгії, міопатія.

Альтернативою системному може бути місцеве застосування глюкокортикоїдів (зрозуміло, що не йдеться про дифузні захворювання сполучної тканини та інші системні захворювання). Місцево глюкокортикоїди призначають при хворобах шкіри (бетаметазону натрію фосфат і валерат, дексаметазон, метилпреднізолону ацетат, клобетазолу пропіонат, дезоксиметазон та ін), очей (дексаметазон, преднізолону ацетат, фторметолон) ураженням великих суглобів (метилпреднізолон, тріамцинолону ацетонід). Оцінюючи в цілому кортикостероїдну терапію у хворих на системні захворювання сполучної тканини.

Багато клініцистів рекомендують продовжувати тривалий час використовувати дуже низькі дози ГК (2–4 мг/добу метилпреднізолону або 2,5–5,0 мг/добу преднізолону) у багатьох хворих на ревматичні захворювання після досягнення клініко-лабораторної ремісії.

5. Нефрологія.

Використання глюкокортикоїдів у нефрологічній практиці патогенетично обґрунтовано, насамперед, внаслідок їхньої імунодепресивної дії. ГК мають протизапальну, десенсибілізуючу та імуносупресивну властивості. Під впливом кортикостероїдної терапії збільшується діурез, зникають набряки, зменшується або, у ряді випадків, зникає повністю сечовий синдром, особливо протеїнурія та циліндрурія, покращується білковий склад сироватки крові, знижується гіперхолестеринемія. За даними клінічних спостережень, кортикостероїдні гормони найбільше показані та ефективні при нефротичному синдромі, особливо у дітей при так званому чистому ліпоїдному нефрози, коли можна домогтися не тільки тривалої ремісії, а й повного одужання. Доцільність призначення кортикостероїдної терапії при нефротичному синдромі гострого та особливо хронічного гломерулонефриту майже ні в кого не викликає сумнівів.

Морфологічна картина дає додаткові критерії призначення ГК-го лікування. Оптимальна доза преднізолону 1 мг/кг маси тіла хворого протягом 2 місяців з поступовим зниженням дози та переходом на тривалу підтримуючу терапію. Можливі і більш високі, і навіть надвисокі дози (1000–1200 мг урбазону або преднізолону щодня протягом 3 днів поспіль внутрішньовенно краплинно з подальшою підтримуючою дозою) при так званій пульс-терапії, що використовується при значній активності процесу, особливо при швидкопрогресуючих нефритах.

Глюкокортикоїди входять як обов'язкова складова частина у поєднанні з іншими імунодепресантами (цитостатиками), антикоагулянтами та антиагрегантами лікування (4-компонентна комплексна схема).

Глюкокортикоїди протипоказані при хронічній нирковій недостатності, амілоїдозі, паранеопластичній нефропатії, склеродермічній нирці, діабетичній нефропатії, тромбозі ниркових судин, вираженій активації кінінової системи.

6. Алергічні захворювання.

У світовому масштабі загально визнано, що у більшості індустріально розвинених країн три основні форми алергічних захворювань. До найбільш поширених захворювань відноситься алергічний риніт, поширеність і частота якого продовжує зростати вкрай високими темпами. Так, за останні 30 років протягом кожного десятиліття захворюваність у економічно розвинених країнах збільшувалася на 100%, що дозволило назвати її епідемічною. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність алергічного риніту становить у середньому на планеті 10–25%, у Європі – 20–30%, у Новій Зеландії та в Австралії – близько 40%, у Південній Африці – близько 17%. У США алергічний риніт вражає щорічно близько 40 млн осіб, у т. ч. приблизно 10–30% дорослого населення та 40% дітей.

Відомо, що порушення носового дихання при ринітах призводить до прямого надходження в нижні дихальні шляхи алергенів, а також різних іритантів (холодне повітря, хімічні фактори та ін.). Поточне алергічне запалення слизової верхніх дихальних шляхів супроводжується викидом медіаторів алергії в системний кровотік, місцевий лімфовідтік, посилюючи запалення нижніх дихальних шляхів. Алергічний риніт суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Тому відсутність терапії або її неефективність сприяють як прогресу алергічного риніту, так і розвитку та прогресу астми.

Так, принципово значуща група лікарських засобів для лікування хворих на алергічний риніт – інтраназальні глюкокортикостероїди, з яких найчастіше використовуються беклометазону дипропіонат, флунізолід, будесонід, флютиказону пропіонат, триамцинолону ацетонід і мометазону фуруат. Згідно з основними документами з діагностики та лікування алергічного риніту, інтраназальні глюкокортикостероїди застосовуються при середньому ступені тяжкості та тяжкому алергічному риніті. Старт терапії рекомендується починати з більших доз; при досягненні клінічно значущого ефекту переходити на підтримуючі. Тривалість підтримуючої терапії визначається індивідуально, навіть до цілорічного її проведення.

7. Інфекційні хвороби.

Глюкортикостероїди застосовуються в патогенетичній терапії багатьох інфекційних захворювань, що вимагало виділення ряду по-

казань до їх терапії. Деякі їх слід розглядати як абсолютні. До них відносяться: анафілактичний шок, інфекційно-токсичний шок, синдром Яриша-Гексгеймера, епідермальний некроліз (синдром Лайєла), набряк-набухання головного мозку з загрозою вклинення, гостра печінкова недостатність.

До безумовних (абсолютних) показань та замісної терапії відноситься синдром Уотерхауза-Фрідериксена – гостра тотальна надниркова недостатність. Відповідно до теорії Г. Сельє надгострий, блискавичний, вкрай тяжкий перебіг деяких інфекцій з вираженим токсикозом, вазопатією та дисемінованим внутрішньосудинним згортанням є надмірним подразником, що веде до гострої недостатності кори надниркових залоз. До таких інфекцій відносяться менінгококцемія, важкі форми грипу, COVID-19 з дихальною недостатністю, лептоспіроз, геморагічна лихоманка. Виникаюча гостра надниркова недостатність – синдром Уотерхауза-Фрідериксена – проявляється різким падінням артеріального тиску з ареактивністю судин до вазопресорів, тахікардії, олігоанурії, гіпотермії. Характерні міалгії, біль у епігастральній ділянці, блювання. При синдромі Уотерхауза-Фрідериксена, як правило, випадає функція як коркового, так і мозкового шарів надниркових залоз, що вимагає, поряд з екстремим введенням глюкокортикоїдів, застосування мінералокортикоїдів та катехоламінів.

Наступна фаза – фаза опору, в інфекційній патології відповідає стадії розпалу захворювання. Чим вона важча і триваліша, тим ймовірнішим є настання фази виснаження – недостатність функції кори надниркових залоз, що потребує додаткового введення глюкокортикоїдних препаратів. Типовим прикладом інфекцій з ймовірним виснаженням функції кори надниркових залоз є гострі маніфестовані важкі форми вірусних гепатитів, тифопаратифозні захворювання. Чим триваліший період розпалу інфекційного захворювання, тим ймовірнішим є настання фази виснаження надниркових залоз, а, отже, і необхідності додаткового введення глюкокортикостероїдів.

При гострих інфекційних захворюваннях може бути використаний протизапальний механізм дії глюкокортикоїдів. Відомо, що запалення є захисною реакцією, спрямованою на локалізацію та знешкодження інфекційного агента. Однак надмірне (гіперергічне) запалення стає

потужним, вкрай небезпечним патологічним фактором, що викликає руйнування тканин та гостре порушення функції життєво важливих органів та систем. У зв'язку з цим глюкокортикоїди показані хворим на важкі форми вірусних гепатитів з загрозою гострої печінкової недостатності, менінгоенцефалітів, епідемічним паротитом, ускладненим орхітом, панкреатитом. Вони повинні застосовуватися при крупі, обтураційних трахеобронхітах, у випадках облітеруючого бронхіоліту, при лікуванні хворих на пневмонію з можливою деструкцією паренхіми легень. Пригнічуючи гіперергічне запалення, глюкокортикоїди мають також і дезінтоксикавальний ефект, зумовлений зменшенням надходження до крові мікробних ендотоксинів, продуктів розпаду тканин та біологічно активних речовин – медіаторів запалення. Цьому сприяє й оптимізація гемодинаміки (зокрема мікроциркуляції) з поліпшенням транспорту токсичних субстанцій до екскреторних органів.

Глюкокортикостероїди доцільно використовувати для профілактики та лікування сироваткової хвороби та інших протікаючих менш драматично алергічних реакцій (кропив'янка, токсикодермія, капіляротоксикоз та ін.). Вони показані при лікуванні інфекційних хвороб із переважним алергічним компонентом (бруцельоз).

У зв'язку з імуносупресивним ефектом глюкокортикоїди застосовують при аутоімунних ускладненнях інфекційного процесу (міокардити, нефропатії, поліартрити тощо). Здійснюючи редуційний вплив на проліферацію фібробластів, глюкокортикоїдні гормони можуть бути корисними при інфекційних захворюваннях, у патогенезі яких відіграє важливу роль розростання сполучної тканини, наприклад, при хронічних формах вірусних гепатитів. Слід наголосити, що у всіх випадках, коли організму інфекційного хворого загрожує катастрофа внаслідок надмірної запальної чи алергічної реакції, сумнівів у доцільності їхнього призначення не повинно бути. Не можна допускати фатальних наслідків хвороби при критичних станах, у випадках гіперергічного запалення через побоювання інфекційних або неінфекційних ускладнень. Як засіб виведення інфекційного хворого з катастрофи заміни глюкокортикостероїдів немає.

У зв'язку з досить сильно вираженим імуносупресивним ефектом триамцинолон може застосовуватися при лікуванні хворих з пере-

важним аутоімунним компонентом у патогенезі захворювання (хронічний вірусний гепатит) або у випадках ускладнень імуноалергічного характеру (поліартрити, міокардити, нефропатії та ін.).

Дексаметазон при більш вираженому, ніж преднізолон, протизапальному та протиалергічному ефектах, має протишокову дію, практично не впливає на водно-електролітний баланс.

При виборі препарату слід враховувати також і його інші фармакологічні властивості, особливо у випадках тривалих курсів лікування та при призначенні глюкокортикоїдів хворим із супутньою соматичною патологією (виразкова хвороба, гіпертонічна хвороба та інші серцево-судинні захворювання, цукровий діабет тощо), коли так звані побічні дії глюкокортикоїдів можуть погіршити стан хворого.

Курс лікування при гострих інфекційних захворюваннях визначається тривалістю розпалу захворювання, коли можуть статися катастрофічні незворотні зміни у життєво важливих органах та системах. Слід враховувати, що період розпалу хвороби може скорочуватися під впливом етіотропних засобів і що призначення глюкокортикоїдів не завжди збігається з початком періоду розпалу хвороби.

На цей час накопичено великий досвід лікування інфекційної патології глюкокортикостероїдами. Перебільшення їх ефективності та розширення показань до їх застосування змінилися не завжди виправданим скепсисом. Однак, глюкокортикостероїди були і залишаються потужним засобом патогенетичної терапії при інфекційних захворюваннях, особливо з загрозою розвитку критичних станів або несприятливих результатів, коли застосування цих препаратів обумовлено життєвими показаннями.

8. Офтальмологія.

Запальні захворювання очей є серйозною медико-соціальною проблемою практичної офтальмології, оскільки запалення призводить до небезпечних, часом незворотних змін тканин ока. Перше місце у терапії запальних захворювань очей займають глюкокортикостероїди.

Показання до використання глюкокортикоїдів в офтальмології досить широкі: алергічні захворювання очей (дерматити повік, блефарити, кон'юнктивіти та кератокон'юнктивіти); увеїти;

симпатична офтальмія; профілактика та лікування запальних явищ після травм та операцій; відновлення прозорості рогівки та пригнічення неоваскуляризації після перенесених кератитів, хімічних та термічних опіків (після повної епітелізації рогівки).

Наприклад, гідрокортизон незначно проникає через рогівку у внутрішньоочну рідину, і в зв'язку з цим він став застосовуватися для лікування алергічних та запальних захворювань повік та кон'юнктиви. Більше того, протизапальна активність гідрокортизону значно нижча за інші глюкокортикоїди, що зумовило використання препаратів, які містять більш високі концентрації гідрокортизону (Гідрокортизон ПС № 1% та Гідрокортизон ПС № 2,5% в очних мазях). Відомо і те, що ця очна мазь має дрібнодисперсну структуру, що пов'язано з кращою переносимістю пацієнтами при закладанні її в нижнє кон'юнктивальне склепіння.

Ширше в офтальмології використовують глюкокортикостероїди тривалої дії, що володіють високою ефективністю і добре проникають у тканини ока – дексаметазон та бетаметазон. Дексаметазон використовується у вигляді очної суспензії (Дексаметазон) або очних крапель (розчин – Офтан-дексаметазон). При виборі лікарської форми дексаметазону слід враховувати, що тривалість їхньої дії однакова, але суспензія подразнює тканини ока і гірше переноситься хворими.

При використанні комбінованих препаратів необхідно пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів, пов'язаних з використанням глюкокортикоїдів, так і антибактеріального засобу. Терапія глюкокортикоїдними гормонами може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску з подальшим розвитком глаукоми, помутнінням кришталика, уповільнення загоєння ран та розвитку вторинної, у тому числі грибкової, інфекції.

Застосування глюкокортикостероїдних препаратів дозволяє активно пригнічувати запальну реакцію в тканинах ока, і тим самим запобігає розвитку тяжких ускладнень, які можуть призвести до інвалідизації хворих. Клінічний ефект глюкокортикостероїдних засобів залежить від протизапальної активності, тривалості дії та всмоктування препарату. Їх тривале застосування може призвести до серйозних побічних ефектів.

9. Гастроентерологія.

Використання глюкокортикостероїдів для лікування пацієнтів із запальним захворюванням кишечника [ВЗК], зокрема неспецифічного виразкового коліту, було основою терапії з моменту новаторської роботи S. C. Truelove, L. J. Witts у Великій Британії в 1950-х роках і подальших великих когортних досліджень у США та Європі. Проте, хоча ці препарати ефективні для індукції ремісії, вони не підтримують ремісію та пов'язані з довгим списком визнаних побічних ефектів, включаючи ризик підвищення смертності. З появою дедалі більшої кількості методів лікування пацієнтів із ВЗК виникає питання, чи правильно ми використовуємо ці агенти в сучасній практиці.

10. Дерматологія.

Розвиток кортикостероїдів від відкриття структури холестерину, тобто попередника всіх стероїдів до першого застосування місцевого ефективного стероїду в 1952 році зайняло близько 20 років. Після цього розробка сильнодіючих стероїдів місцевої дії прискорилося, і приблизно через 10 років вже було доступне третє покоління сильнодіючих стероїдів з місцевою активністю приблизно в 10–20 разів більше, ніж у гідрокортизону.

*«Все слід робити настільки
простим, наскільки це можливо,*

але не простіше»

Альберт Ейнштейн

Розділ 8

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одна з відповідальних клінічних проблем – показання до застосування глюкокортикоїдів. У практичній дійсності до таких захворювань, поза всяким сумнівом, відносяться: дифузні хвороби сполучної тканини (системний червоний вовчак, тяжкий перебіг ревматоїдного артриту, вузликовий поліартеріїт та інші); алергічні реакції (набряк Квінке, сінна лихоманка, кропив'янка, анафілактичний шок тощо); хвороби нирок (швидкопрогресуючий гломерулонефрит та ін.); захворювання надниркових залоз (хвороба Аддісона); хвороби крові (аутоімунна гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура тощо); хвороби легень (бронхіальна астма, саркоїдоз, деякі ідіопатичні інтерстиціальні та сенситивні пневмонії, ХОЗЛ); захворювання шлунково-кишкового тракту (наприклад, хвороба Крона, окремі форми цирозу печінки та ін.); захворювання нервової системи (деякі види судом); хвороби очей (алергічні кератити, кон'юнктивіти тощо); захворювання шкіри (у тому числі вузлувата еритема, екзема та ін.); злоякісні пухлини (насамперед лейкози та лімфопрولیферативні захворювання); набряк головного мозку різного генезу; деякі інфекційні захворювання (туберкульозний перикардит, пневмоцистна пневмонія та ін.); тяжкі шоківі стани.

На сьогодні системні глюкокортикоїди використовуються для лікування людей, оскільки вони протидіють гіперзапаленню,

що є основною патогенетичною ланкою при різноманітній патології. Існуючі синтети доказів передбачають невелику перевагу щодо смертності. Тим не менш, розмір ефекту, впевненість у доказах, оптимальна схема терапії та вибір пацієнтів, які, ймовірно, отримають найбільший терапевтичний ефект, є факторами, які слід враховувати і ще більшій мірі ще доведеться оцінити.

Залежно від клінічної мети є три варіанти терапії ГКС, при цьому будь-яка з них може бути, як ургентною, так і плановою і включають: замісну терапію, супресивну та фармакодинамічну терапію.

Фармакодинамічна терапія є найчастішим варіантом клінічного застосування глюкокортикоїдів. Неодмінною умовою лікування є облік фізіологічного ритму секреції гормонів, що дає змогу скоротити частоту та вираженість небажаних ефектів.

Оскільки глюкокортикостероїди є природними гормонами чи його синтетичними аналогами, вони не мають абсолютних протипоказань до призначення. У невідкладних випадках гормони застосовуються взагалі без урахування протипоказань.

Відносними ж протипоказаннями є: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення; (важка) артеріальна гіпертензія; туберкульоз (крім туберкульозного перикардиту); гострі вірусні інфекції (герпес, вітряна віспа та ін.); період вакцинації; тяжка ниркова та серцева недостатність; схильність до тромбоутворення; виражений остеопороз; хвороба та синдром Іценка-Кушинга; цукровий діабет (найнебезпечніші фторовані глюкокортикоїди); психози, епілепсія.

Доза глюкокортикостероїдів, що призначається на початку лікування того чи іншого захворювання залежить, головним чином, від нозологічної форми, її активності та тяжкості перебігу хвороби. На величину дози впливають також вік хворого, наявність або відсутність супутніх захворювань, одночасне застосування інших лікарських засобів та інші фактори. Безумовно, терапевтична ефективність глюкокортикостероїдів нарастає при збільшенні дози та частоти прийому, але однаково зростає і вираженість ускладнень.

При альтернуючому (через день) застосуванні гормонів кількість побічних реакцій менше, але в багатьох випадках такий режим при-

йому виявляється недостатньо ефективним (наприклад, при захворюваннях крові, неспецифічному виразковому коліті, злоякісних пухлинах, а також при тяжкому перебігу захворювань). Альтернуючу терапію, як правило, використовують після пригнічення запальної та імунологічної активності при зниженні дози глюкокортикостероїдів і переході на підтримуюче лікування. При альтернуючому режимі прийомі доза гормонів, необхідна для 48-годинного проміжку часу, вводиться кожен другий день вранці за один раз.

Такий підхід дозволяє знизити пригнічуючий вплив екзогенних глюкокортикоїдів на функцію кори надниркових залоз хворого і, отже, запобігти її атрофії. Крім того, при альтернуючому застосуванні глюкокортикоїдів небезпека виникнення інфекційних ускладнень зменшується, а затримка росту у дітей не настільки виражена, як при щоденному прийомі гормонів. При альтернуючому лікуванні використовуються лише кортикостероїди середньої тривалості дії (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон). Після прийому однієї дози цих препаратів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь пригнічується на 12–36 годин. При призначенні через день глюкокортикоїдів тривалості дії (тріамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) зберігається небезпека пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, у зв'язку з чим використовувати їх для альтернуючого лікування нерационально. Область застосування природних гормонів (кортизон і гідрокортизон) в даний час обмежується рамками замісної терапії при наднирковій недостатності і супресивного лікування при адреногенітальному синдромі. При загостренні симптомів захворювання на другий (безгормональний) день рекомендується збільшити дозу препарату в першу добу, або прийняти невелику додаткову дозу на другий день.

Високі дози (наприклад, 0,6–1,0 мг преднізолону на 1 кг маси тіла на добу), або дози, розділені на кілька прийомів протягом дня, показані в ранніх фазах найбільш агресивних захворювань. Потрібно прагнути перевести хворого протягом 1–2 тижнів на одноразовий ранковий прийом усієї добової дози. Подальше зниження до мінімальної ефективної підтримуючої дози (переважний альтернуючий прийом) визначається конкретними клінічними обставинами. Занадто

поступове зниження поєднується із збільшенням числа та вираженості побічних ефектів лікування глюкокортикоїдами, а надто швидко – повертає до загострення захворювання.

Такі погляди, справді, дуже доказові для сьогоднішніх терапевтичних підходів. Тим не менш, продовжуються дискусії щодо вибору адекватних доз та оптимальних лікарських форм препаратів, шляхів введення, тривалості терапії, побічних ефектів. Загалом, рішення про місцеве застосування кортикостероїдів зазвичай не викликає значних труднощів у лікарів. Тому в подальшому викладі основна увага буде зосереджена на системному застосуванні гормонів.

При необхідності системного прийому глюкокортикостероїдів перевага надається пероральному. Якщо не можна вводити ці препарати всередину, їх можна використовувати в супозиторіях, доза в цьому випадку збільшується на 25–50%. Глюкокортикостероїди, що існують в ін'єкційних формах, при внутрішньом'язовому і, особливо, внутрішньовенному введенні швидко метаболізуються в організмі, у зв'язку з чим їх дія короткочасна і в більшості випадків недостатня для проведення тривалого лікування. Для отримання еквівалентного, порівняно з пероральним прийомом, лікувального ефекту парентерально довелось б вводити дози в 2–4 рази більші і використовувати часті ін'єкції. Існуючі пролонговані препарати для парентерального застосування (наприклад, триамцинолону ацетонід, або кеналог) використовуються не для активного «переважного» лікування, а здебільшого як засоби підтримуючої або місцевої (наприклад, внутрішньосуглобової) терапії.

У ранкові години гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь найменш чутлива до гнітючих впливів екзогенних кортикостероїдів. При розподілі добової дози глюкокортикостероїдів на 3–4 частини та прийомі їх через рівні проміжки часу ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі зростає. Тому в більшості випадків гормони призначають у вигляді однієї ранкової дози (насамперед препарати тривалої дії), або 2/3–3/4 добової дози приймаються вранці, а частина, що залишилася, – близько полудня. Така схема застосування дозволяє зменшити небезпеку пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та знизити ризик розвитку остеопорозу.

Насамперед, глюкокортикоїди застосовуються при замісній терапії у випадках недостатності кори надниркових залоз, для супресивної терапії при адреногенітальному синдромі та для фармакодинамічної терапії (тобто як засоби симптоматичного або патогенетичного лікування в силу властивих їм протизапальних, антиалергійних, імуносупресивних та інших властивостей).

Для замісної терапії надниркової недостатності використовують фізіологічні дози глюкокортикоїдів. У хворих з хронічною недостатністю надниркових залоз препарати застосовуються довічно. Природні засоби (кортизон та гідрокортизон) вводяться з урахуванням ритму секреції природних глюкокортикостероїдів (2/3 добової дози вранці та 1/3 – увечері), синтетичні похідні призначаються 1 раз на добу вранці.

При адреногенітальному синдромі для придушення секреції кортикотропіну (і подальшого зниження гіперсекреції андрогенів корою надниркових залоз) ГКС застосовуються в терапевтичних дозах. Відповідно змінюються цілі та ритм призначення гормонів. Глюкокортикостероїди (кортизон або гідрокортизон) приймаються або рівними дозами 3 рази на добу, або 1/3 добової дози призначається вранці, 2/3 – у вечірній час.

8.1 Клініко-фармакологічна характеристика окремих системних глюкокортикоїдних препаратів

Історія практичного застосування ГКС не була збиранням рецептів про те, який з них кращий. Скрупульозне вивчення цього класу препаратів розширило терапевтичний світогляд, дозволило побачити небезпеки та можливості, яких не бачать лікарі-емпірики. ГКС знайшли своє актуальне застосування як протизапальні засоби. А також вони стали широко і успішно застосовуються в лікуванні таких захворювань, як астма, ревматизм, вовчак, склеродермія, васкуліти, саркоїдоз, лейкоз, шкірні та деякі вірусні хвороби. Природні глюкокортикоїди та їх синтетичні аналоги застосовуються в медицині при

недостатності надниркових залоз. Ефекти від застосування ГКС стали настільки типовими, що жодних сумнівів щодо їх значення бути не могло і щодо пригнічення імунітету, що охарактеризувало цей клас препаратів як імуносупресанти, тому їх часто призначають при трансплантації органів та при аутоімунних захворюваннях. Крім того, при деяких захворюваннях ГКС використовуються як протиалергічні, протишокові та інші властивості цих препаратів. Багато лікарських препаратів цієї підгрупи містять як діючу речовину преднізолон і дексаметазон.

Всі синтетичні кортикостероїди мають у різних співвідношеннях як глюкокортикоїдну, так і мінералокортикоїдну активність. Можна сказати, що бажаний протизапальний ефект глюкокортикоїдних препаратів корелює з їх глюкокортикоїдною активністю, тоді як небажані ефекти у вигляді затримки рідини та втрати калію пов'язані з мінералокортикоїдними властивостями. Таким чином, якщо виключити замісну терапію при недостатності надниркових залоз, препарати кортикостероїдів з переважанням глюкокортикоїдних ефектів мають перевагу над препаратами зі значним мінералокортикоїдним ефектом.

Фторований ГК триамцинолон позбавлений натрій затримуючих властивостей, але при лікуванні ним, іноді, розвивається виражена атрофія м'язів. Великі дози частіше викликають анорексію та депресію.

Дексаметазон і бетаметазон подібні і мають сильну протизапальну дію.

Фтороване похідне гідрокортизону флудрокортизон має значний натрійзатримуючий і відносно слабо виражений протизапальний ефект. Тільки при застосуванні великих доз можна отримати протизапальний ефект. Препарат застосовується як засіб замісної терапії при хворобі Аддісона.

Дезоксикортон (ДКА, ДОКА) має виключно мінералокортикоїдні властивості. Елімінується він у результаті метаболізму в печінці при першому проходженні через неї, тому при прийомі внутрішньо неєфективний. Нині його замінює флудрокортизон.

Всмоктування синтетичних ГК після прийому внутрішньо відбувається швидко. Період напіввиведення більшості становить 1–3 години, але максимальний біологічний ефект розвивається через 6–8

годин. Метаболізуються кортикостероїди, головним чином, у печінці та екскретуються нирками. Період напіввиведення подовжується при захворюваннях печінки та нирок і коротшає при індукуванні печінкових ферментів, що може мати клінічно важливе значення.

Перетворення в печінці кортизону та гідрокортизону відбувається менш ефективно, ніж преднізону та преднізолону. Цей процес припиняється при важких захворюваннях печінки.

У крові ГКС циркулюють у вільній, біологічно активній (5%) та зв'язаній формі (гідрокортизон на 95%) з транскортином (глобулін з дуже високою спорідненістю до стероїдів, але низькою здатністю до зв'язування), а при насиченні процесу – з альбуміном. Концентрація транскортину збільшується під впливом естрогенів (при вагітності, при використанні у вигляді контрацептивних засобів та з іншими цілями), тому загальна кількість гідрокортизону в плазмі може бути збільшена, а кількість вільного може не змінюватися, що контролюється на основі негативного зворотного зв'язку через гіпоталамус.

У хворих можна помилково запідозрити синдром Кушинга, якщо вони приймають естрогени (естрадіол) без відомого лікаря та у них визначають лише загальну кількість гідрокортизону, що найчастіше й практикується. У хворих зі значно зниженим рівнем альбумінів у сироватці ГКС слід вводити у менших дозах відповідно до зменшення зв'язувальної здатності фракції альбумінів. Крім того, мала концентрація альбуміну може бути викликана захворюванням печінки, що саме по собі призводить до потенціювання ефектів ГКС, внаслідок уповільнення їх метаболізму, при цьому період напіввиведення преднізолону може подвоюватися.

Не викликає жодного сумніву, що застосування ГКС вимагає від лікаря розуму, обережності та глибоких знань. Так, знання еквівалентних дозувань ГКС дозволяє, у разі потреби, замінити один препарат іншим. Існуючий раніше принцип – «таблетка за таблетку» (тобто за потреби перевести хворого на інший глюкокортикоїд, йому призначали стільки ж таблеток нового препарату, скільки він отримував до заміни) – нині не діє. Це пояснюється впровадженням у клінічну практику лікарських форм глюкокортикоїдів з різною дозою діючого початку.

8.2 Фармако-терапевтична тактика підбору доз системних глюкокортикоїдів

Фармако-терапевтична доля ГКС не позбавила їх від широко поширених понять: «низькі», «середні», «високі» дози і т.д. Про «низькі» дози ГКС говорять у тому випадку, якщо добова доза не перевищує 15 мг (3-х таблеток по 5 мг) преднізолону (або еквівалентної дози будь-якого іншого препарату, наприклад, 4 мг дексаметазону еквівалентно 32 мг метилпреднізолону). В свою чергу доза метилпреднізолону в 4 мг має такий же глюкокортикостероїдний (протизапальний) ефект, як і 20 мг гідрокортизону. Метилпреднізолон демонструє лише мінімальний мінералокортикоїдний ефект (200 мг метилпреднізолону відповідає 1 мг дезоксикортикостерону). Такі дози зазвичай призначаються для базисного лікування. Якщо добова доза преднізолону становить 20–40 мг (4–8 таблеток), говорять про «середні» дози глюкокортикоїдів, а понад 40 мг/добу – про «високі». Значення, близькі до наведених, набувають і при розрахунку добової дози глюкокортикостероїдів на 1 кг маси тіла хворого. Умовною межею між «середніми» та «високими» дозами є 0,5 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого на добу.

Все, як кажуть, було розраховано добре, але вибір доз глюкокортикоїду залежить від характеру патологічного процесу та цілей їх застосування, що не завжди зрозуміло лікарям. Умовно можна виділити так звані мегадозы, максимальні, оптимальні та добові дози, що підтримують.

Мегадозы становлять 10–15 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого. Вони рекомендуються виключно при проведенні інтенсивної терапії хворих на інфекційно-токсичний шок. Однак у контрольованих дослідженнях їхня перевага перед максимальними дозами не доведена.

Максимальні добові мегадозы відповідають 180–240 мг преднізолону. Їх зазвичай рекомендується призначати у випадках, коли є абсолютні показання щодо застосування глюкокортикостероїдів. При цьому вони вводяться парентерально, а у випадках циркуляторних розладів (шокові стани) лише внутрішньовенно.

Після виведення хворих із критичних станів переходять на оптимальні добові дози. Вони становлять 60 мг преднізолону на добу для прийому внутрішньо з урахуванням тієї обставини, що в стані стресу надниркові залози виділяють приблизно еквівалентну кількість глюкокортикоїдів. При парентеральному введенні їхня доза повинна бути збільшена в 2 рази. Клінічний досвід свідчить, що саме такі добові кількості глюкокортикостероїдів забезпечують достатні протизапальні, десинсібілізуючі та антитоксичні ефекти, які захищають організм від важких алергічних реакцій і є засобом попередження інфекційно-токсичного шоку.

Підтримуючі дози – індивідуально підібрані мінімальні кількості глюкокортикоїдів, що мають терапевтичний ефект при хронічних запальних процесах з переважним аутоімунним компонентом (хронічні гепатити).

За тривалістю дії системні ГКС (СГКС) диференціюються на: короткодійні – гідрокортизон, кортизон (період напіввиведення - $T_{1/2}$ біол. -8–12 год.); середньої тривалості дії: нефторовані – метилпреднізолон, преднізолон, преднізон ($T_{1/2}$ біол. – 18–36 год.); тривалої дії – фторовані: бетаметазон, дексаметазон, триамсинолону ацетонід ($T_{1/2}$ біол. – 36–54 год.). Тривалість дії СГКС залежить від шляху/місця введення, розчинності лікарської форми та дози, що вводиться. Після прийому внутрішньо або внутрішньовенного введення тривалість дії залежить від $T_{1/2}$ біол., при внутрішньом'язовому введенні – від розчинності лікарської форми та $T_{1/2}$ біол., після локальних ін'єкцій – від розчинності лікарської форми та специфічного шляху/місця введення.

Відомо, що одним із основних побічних ефектів СГКС є пригнічення функції та атрофія кори надниркових залоз (гіпокортицизм). Щоб мінімізувати цей ефект, прийом СГКС необхідно адаптувати до природного ритму продукції ендогенного кортизолу, тобто використовувати їх у першій половині дня. Це дуже важливо. Такі препарати як триамцинолон (полькортолон), дексаметазон та бетаметазон неможливо пристосувати до цього природного ритму, оскільки період їхнього напіввиведення з тканин перевищує 24 години. Застосування дексаметазону коротким курсом для усунення загострення виправдане. Це без-

печно. А ось тривале використання таблетованого триамцинолону та пролонгованих форм триамцинолону (кеналог) та бетаметазону (дипроспан) приносять значні патологічні порушення.

Багато залежить, звичайно, від того, в чому бачити фармакодинамічну особливість того чи іншого СГКС, які переважно перевищують препарати короткої дії за вираженістю протизапальної дії. Дексаметазон – так, бетаметазон – так, але не триамцинолон, який не перевищує преднізолон і метилпреднізолон. Безумовно, препарати тривалої дії мають меншу мінералокортикоїдну активність, але затримка натрію і води не може скласти конкуренцію такому серйозному побічному ефекту, як атрофія кори надниркових залоз.

Немає жодного сумніву й у тому, що режими дозування СГКС можуть позначитися на розвитку гіпокортицизму. Так, короточасна (до 10 діб) ГКС-терапія навіть у великих дозах не призводить до розвитку побічних ефектів і в цьому випадку можливе їх швидке скасування. При необхідності тривалої терапії препаратами вибору є преднізолон і метилпреднізолон, так як вони мають короткий період напіввиведення, що дозволяє моделювати фізіологічний добовий ритм секреції кортикостероїдів, а також є найбільш близькими за хімічною структурою до кортизолу і мають найменшу пригнічуючу дію на функцію кори надниркових залоз. І, нарешті, препарати тривалої дії (триамцинолон, дексаметазон та бетаметазон) не дозволяють імітувати природний добовий ритм секреції кортизолу та призводять до швидкого пригнічення кори надниркових залоз.

8.3 Основні терапевтичні ефекти глюкокортикоїдів

Основні терапевтичні ефекти ГКС характеризують: протизапальну дію (1), протиалергічну (2), імунодепресивну активність (3), антитоксичну та протишокову дію (4), вплив на водно-електролітний обмін (5), а також вплив на вуглеводний (6), білковий (7) та жировий (8) обміни; вплив на обмін кальцію (9), вплив на серцево-судинну систему (10), вплив на кровотворення (11) та ендокринну систему (12).

Терапевтична доза ГК дуже широка і залежить від клініко-лабораторних характеристик того чи іншого захворювання і може мати більш ніж 200-разове значення. Очевидно, що різні дозування та режими дозування можуть мати різноманітні терапевтичні ефекти, опосередковані геномними та негеномними механізмами. Геномні дії включають зв'язування з цитозольними глюкокортикоїдними рецепторами, виявляються при терапевтично чутливих дозах і виявляються не раніше ніж через 30 хвилин після зв'язування з рецепторами. Навпаки, негеномні дії опосередковані біологічними мембранами і виявляються при більш високих концентраціях протягом декількох секунд або хвилин (див. нижче). Якщо говорити більш докладно, то для негеномних ефектів характерні неспецифічні фізико-хімічні взаємодії з клітинними мембранами (1), взаємодія з мембранами глюкокортикостероїдів (2) і взаємодія з цитоплазматичними ГКС-рецепторами (3).

Однак, обґрунтування, для використання різних дозувань у різних клінічних ситуаціях, в основному, є емпіричним, оскільки показник переваги у різних клінічних контекстах є дуже незначним. Це посилюється невідповідністю між необхідною дозою та неточним призначенням схеми лікування глюкокортикоїдами при різних захворюваннях. Номенклатура та термінологія схеми лікування глюкокортикоїдами, призначення при всляких проявах та загостреннях захворювань, варіює залежно від країни, лікувального закладу та конкретного лікаря.

Істотна термінологічна плутанина, що ілюструє різні термінологічні інтерпретації, що описують інтенсивність препарату, відбувають: дуже низьку, легку, помірну, високу, дуже високу, надвисоку та мегадозу. Також існує велика різноманітність інтерпретацій доз, що застосовуються, що позначається термінами: «низькодозова терапія», «високкодозова терапія», «пульс-терапія». Пояснення цих понять необхідне, по-перше, для наукової точності в рамках досліджень і, по-друге, тому що дія глюкокортикоїдів сильно залежить від дозування, що потребує більш точного клініко-фармакологічного підходу. Крім того, слід зазначити, що в даний час відновився інтерес до глюкокортикоїдів, заснований на результатах, що описують

їх ефекти при ревматоїдному артриті та деяких інтерстиціальних захворюваннях легень.

У зв'язку з цим, ще на 1-му європейському семінарі з терапії глюкокортикоїдами (7 квітня 2001, Берлін) під егідою постійного комітету EULAR (Німеччина, Великобританія, Італія, Франція та Нідерланди) з проведення досліджень, що включають терапевтичні, було проведено семінар для обговорення питання ГК-их дозувань та пошуку консенсусу за номенклатурою глюкокортикоїдної терапії. У цьому звіті визнається, що відповіді, отримані на узгоджених конференціях, не є достовірними. Тим не менш, були надані рекомендації щодо глюкокортикоїдних препаратів, які відображають сучасні та найкращі фармакодинамічні показники, а також враховують поточну клінічну практику

*«Успіх — не остаточний,
провал — не фатальний: має
значення лише сміливість
продовжити шлях»*
Уінстон Черчілль

Розділ 9

УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

Поява ускладнень, при прийомі ГКС, пояснюється надмірним посиленням їх фізіологічної або фармакологічної дії. Деякі види ускладнень виявляються лише при системному застосуванні, і тому при можливості препарати слід використовувати місцево (інгаляції, внутрішньосуглобове введення та ін.). Ускладнення, власне, побічні ефекти не є неминучими при застосуванні однієї або двох доз, але деякі з них можуть розвинути досить швидко, наприклад, поширення інфекції, перфорація виразки шлунка. Загалом ускладнення глюкокортикоїдної терапії супроводжують їх тривале лікування і достатньо небезпечні і часті. У зв'язку з цим лікар повинен скрупульозно обміркувати, наскільки захворювання, при якому передбачається використовувати ГКС-ий препарат, більш небезпечно, ніж наприклад, синдром Кушинга, що розвивається при лікуванні. Ускладнення ГКС-ої терапії не зустрічаються при проведенні замісної терапії, а розвиваються тільки в тому випадку, якщо лікарські засоби цієї групи застосовуються в дозах, що перевищують фізіологічні. Характер побічних ефектів, звичайно, залежить від препарату, а частота також від препарату, його дози та тривалості лікування, але в цілому досить висока і становить приблизно 50%. Побічні реакції (небажані ефекти, ускладнення), перелічені далі, не зустрічаються під час замісної те-

рапії. Характер побічних ефектів залежить від препарату. Флудрокортизон звичайно не викликає остеопорозу, а преднізолон не призводить до розвитку набряків.

Найчастіше ГКС застосовуються в медицині як протизапальні засоби та імуносупресанти. Але, «Ні слава і гроші» визначили побічні ефекти ГКС-ої терапії, а застосування значно переважаючих фізіологічних доз. «Тримати під рушницю» неможливо, так як метаболічні ефекти, що в нормі мають велике значення для функціонування організму, стають побічними. «Хто може щось проти цього заперечити», адже існують захворювання, зумовлені запальною реакцією непропорційно більшою до подразника, і внаслідок чого втратили свою захисну функцію і стали самостійним патологічним процесом. У цих випадках ГКС терапія редукує цю надмірну реакцію. Така ситуація насправді, тому що клінічна ситуація, при призначенні системних ГКС, може складатися сприятливо в плані управління хворобою, але тривалість прийому і високі дози безпосередньо сприяють розвитку ускладнень при даній фармакотерапії.

В даній час побічні ефекти ГКС диференціюються на ендокринно-метаболічні, що полягає в ожирінні, луноподібному обличчі (кушінгоїдний синдром), відкладенні жиру над ключицями та в області задньої поверхні ший; вугрів, гірсутизм або вірилізації, імпотенції, порушеннях менструального циклу, гіперглікемії, затримці натрію та втрата калію, гіперліпідемії (1). До скелетно-м'язових побічних дій ГКС відносять розвиток системного остеопорозу, асептичного некрозу та міопатії (2). Шлунково-кишкові ускладнення – виразка шлунка та кишечника, а також панкреатит (3). Побічні дії ГКС у вигляді серцево-судинних порушень – АГ, дистрофія міокарда та атеросклероз (4). Нервово-психічні – порушення настрою та психози (5). Шкірні – еритема обличчя, стончення та легка ранимість шкіри, стрії, сповільнене загоєння ран (6). Очні – катаракта та глаукома (7). Імунологічні – почастищення та обтяження інфекційних процесів (8). До токсичних реакцій, що вимагають моніторингу, відносять: АГ, гіперглікемію, остеопороз, контроль стану шлунково-кишкового тракту, глаукому, катаракту, інфекційні ускладнення та ін. (9). До базових обстежень відносять: АТ, кісткова денситометрія, ліпідемічний профіль (5).

З метою зменшення побічних ефектів слід розглянути можливість збереження стероїдів. Наприклад, при базисному веденні хворих на бронхіальну астму і деяких фенотипів ХОЗЛ системні ГКС повністю замінені ІГКС. При розвитку синдрому Кушинга ефективним може виявитися переведення хворого на лікування кортикотропіном, додатковий прийом препаратів кальцію для попередження прогресування остеопорозу, що є незворотною реакцією.

У ревматології так зване «збереження стероїдів» досягається за допомогою застосування нестероїдних протизапальних препаратів або засобів базисної терапії (імунодепресанти, антималярійні препарати тощо). Також важливо використовувати мінімальні ефективні дози, щоб уникнути небажаних побічних ефектів.

==== 9.1 Клінічний випадок

1. Хвора С., поступила до стаціонару з діагнозом «Ревматоїдний артрит, активна фаза, активність 2, серопозитивний, швидкопрогресуючий перебіг. суглобово – вісцеральна форма. Рентгенологічна 2 стадія. ПФС 2 ст. Супутнє захворювання: Цукровий діабет 2 тип». При призначенні глюкокортикостероїдів, вирішено з метою зменшення побічних ефектів (гіперглікемії) додати нестероїдні протизапальні препарати – диклофенак. Через 5 днів стан хворої значно покращав, зменшилися прояви активності процесу.

Альтернатива є іншим варіантом зменшення ускладнень стероїдної терапії. Терапія високими дозами глюкокортикоїдів може також виявитися незадовільною внаслідок недостатньої ефективності та появи важких ускладнень. У подібних випадках слід розглянути можливість пульс-терапії, тобто внутрішньовенного введення великих доз гормонів протягом короткого часу. Хоча чіткого визначення пульс-терапії досі не існує, під цим терміном зазвичай розуміють швидке (протягом 30–60 хвилин) в/в введення великих доз глюкокортикоїдів (не менше 1 г) 1 раз на добу, протягом 3 діб. У більш загальному вигляді пульс-терапію можна уявити, як внутрішньовенне введення метилпреднізолону (саме цей препарат використовується частіше

за інших) у дозі до 1 г/кв метр поверхні тіла протягом 1–5 днів. В даний час пульс-терапія стероїдними гормонами нерідко застосовується на початку лікування ряду швидкопрогресуючих імунологічно опосередкованих захворювань. Доцільність цього методу для тривалої підтримуючої терапії, мабуть, обмежена.

9.2 Клінічний випадок

2. Хвора Д., вступила до терапевтичного відділення з діагнозом «Системний червоний вовчак. Активність 3 ст. Люпус-нефрит. ХНН 1 ст.» Вирішено було провести пульс-терапію метипреднізолоном 500 мг протягом 3 днів. Стан хворої значно покращав. Хвора переведена на системний прийом глюкокортикоїдів.

У свою чергу при місцевому застосуванні стероїдів розвивається менше токсичних ефектів, ніж при системному використанні. Найбільше небажаних явищ при системному застосуванні ГКС виникає в тому випадку, якщо добова доза ділиться на кілька прийомів. Коли добова доза приймається за один прийом, число несприятливих ефектів менше, а найменш токсичний режим альтернуючого прийому. При щоденному прийомі синтетичні аналоги глюкокортикоїдів із тривалим періодом напіввиведення (наприклад, дексаметазон) викликають побічні ефекти частіше, ніж препарати з коротким та проміжним періодом напіввиведення. Призначення високих доз СГКС порівняно безпечно, якщо тривалість їх застосування не перевищує одного тижня; при більш тривалому прийомі таких доз можна передбачати клінічно значущі побічні та токсичні ефекти.

Хворий має бути поінформований про можливі клінічні наслідки недостатності осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, яка може виникнути внаслідок системного застосування глюкокортикостероїдів. Слід застерегти хворого на неприпустимість самостійного припинення лікування чи швидкого зниження дози гормонів без відповідних лікарських рекомендацій. Реакція осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози на стрес може знижуватися навіть після щоденного прийому глюкокортикоїдів протягом 7 днів.

9.3 Клінічний випадок

3. Хворий П. надійшов у хірургічне відділення з діагнозом «Ущемлена пахова грижа, зліва». В анамнезі у хворого бронхіальна астма, гормонзалежна течія. Хворий приймав 16 мг метилпреднізолону на добу. У післяопераційному періоді хворий самостійно не приймав медрол протягом 3 днів. На 4-ту добу у хворого розвинулося загострення астми («синдром відміни»), що вимагало екстреного внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів, дотації O₂, бронхолітиків через небулайзер та призначено табл. медролу 24 мг на добу.

Існує кілька основних принципів, які необхідно пам'ятати, розглядаючи питання щодо використання глюкокортикостероїдів: 1. Терапія глюкокортикостероїдами є паліативною, але не лікувальною. 2. Існують значні індивідуальні та видові відмінності у дозах, необхідних для досягнення необхідного ефекту. Отже, підбір адекватної дози можна здійснити лише емпірично, виходячи з інструкцій до застосування препаратів. 3. Застосування короткодійного глюкокортикостероїду коротким курсом (2–3 дні) не викликає несприятливого побічного ефекту (у разі, якщо не призначаються не виправдано високі дози). Проте вважається, що застосування глюкокортикостероїдів без специфічних показань – показник недостатньої кваліфікації лікаря. 4. Ризик виникнення несприятливих ефектів підвищується прямо пропорційно до тривалості лікування та підвищення дози. Необхідно пам'ятати, що деякі захворювання, наприклад, інфекції сечовивідних шляхів, можуть переходити в приховану форму на тлі дії глюкокортикоїдів. 5. Якщо тривале лікування глюкокортикоїдами скасовується різко, ймовірно може виникнути ризик адренкортикальної недостатності, що в ряді випадків здатне викликати загрозу для життя пацієнта.

При гостро розвиваючихся, швидкоплинних процесах (набряк Квінке, трансфузійні реакції) вдаються до інтенсивної терапії, коли одноразово, або протягом декількох днів, зазвичай вводять дуже високі дози кортикостероїдів (1 г на день і більше в перерахунку на преднізолон). Інтенсивна 1–2 денна терапія може бути одразу ж припинена.

При підгострих та хронічних процесах кортикостероїди застосовують від кількох тижнів до кількох місяців (лімітована терапія).

Перевага надається препаратам із середньою тривалістю дії або швидкодіючим кортикостероїдам. Починають із середніх доз (20–100 мг на день у перерахуванні на преднізолон).

Скасування глюкокортикостероїдів відбувається поступово при досягненні позитивної динаміки патологічного процесу, а також при появі тяжких побічних дій кортикостероїдів. Зниження дози до рівня 10–15 мг преднізолону можна проводити досить швидко, оскільки така доза має повний замісний ефект. Подальше зниження проводиться поетапно (на 2,5–5 мг на 5–7 днів) і тим повільніше, чим довше проводилося лікування кортикостероїдами.

Необхідність динамічного контролю, при тривалому застосуванні СГКС, вимагають: АТ на кожному візиті, контроль поліурії та полідипсії, набряків, задишки, порушення зору, динаміки маси тіла, глюкози крові та сечі, електроліти плазми, денситометрія (1 раз на рік), рентгенограма/ КТ ОГК двічі на рік, ФГДС, аналізу калу на приховану кров 1 раз на рік.

9.4. Актуальні питання та попередні відповіді про появу ускладнень внаслідок глюкокортикоїдної терапії

При багатьох захворюваннях відзначається невідповідність між пропонованими схемами лікування глюкокортикоїдами та їх терапевтичною ефективністю. Це може бути пов'язане з недорозумінням протокольних схем лікування глюкокортикоїдами, недооцінка тяжкості стану того чи іншого захворювання і, як результат, недооцінка доз, що призначаються, у випадках, коли клінічні прояви не відповідають більш значним морфологічним порушенням. Наприклад, застосування глюкокортикоїдів при аутоімунних захворюваннях і, зокрема, при системному червоному вовчаку (СЧВ) носить емпіричний характер. Дози, що рекомендуються в посібниках і підручниках, більше засновані на деяких традиціях, ніж на дослідницьких даних. Однак, враховуючи диференціальну активацію геномних та негеномних шляхів,

цілком імовірно, що баланс між бажаними та небажаними ефектами може бути змінений.

Ключем до розгадки появи токсичності, пов'язаної із прийомом глюкокортикоїдів – доза. Багато побічних ефектів, пов'язані з тривалим застосуванням глюкокортикоїдів, широко відомі. Однак між подіями, пов'язаними з низкою відмінних особливостей призначення глюкокортикоїдів, можна визначити різницю: більш висока доза пероральних глюкокортикоїдів у певному часовому інтервалі, загальна тривалість терапії глюкокортикоїдами, середня добова доза, коротка висока внутрішньовенна доза глюкокортикоїдів (пульс терапії) або загальної кумулятивної дози глюкокортикоїдів. Ці відмінності ще не повністю вивчені, оскільки в більшості досліджень було прийнято класифікувати варіабельну глюкокортикоїдну відповідь як так/ні або поточний/минулий. На щастя, деякі недавні дані допомагають нам сформулювати тему як з точки зору токсичності, так і ефективності: це питання дозування.

Остеонекроз та остеопороз. Остеонекроз є одним із найбільш небезпечних ускладнень СЧВ, що вражає 10% пацієнтів. Остеонекроз майже завжди був пов'язаний із глюкокортикоїдами. Однак деякі автори стверджують, що високі дози глюкокортикоїдів можуть бути сурогатним маркером активного захворювання. Нещодавній систематичний огляд виявив зв'язок остеонекрозу із застосуванням глюкокортикоїдів, загальною кумулятивною дозою, середньою добовою дозою, максимальною дозою та застосуванням імпульсних доз метилпреднізолону, а також з проявами активної СЧВ, такими як артрит, васкуліт, нефрит або нервово-психічні захворювання. Оскільки було проведено лише однофакторний аналіз, було неможливо розділити ефекти глюкокортикоїдів та дії вовчакової активності.

У загальнонаціональному дослідженні з Тайваню 12 авторів виявили 11 288 пацієнтів з новим діагнозом СЧВ та принаймні одним призначенням системних глюкокортикоїдів. Дослідження виявило зростаючий ризик остеонекрозу в міру збільшення дози глюкокортикоїдів, так і прихильності до терапії (вимірюваної як коефіцієнт наявності ліків). Пацієнти, яким призначали більше 10 мг/день, і у яких коефіцієнт наявності ліків перевищував 80%, мали у дев'ять разів

більший ризик виникнення остеонекрозу. Це було дослідження з поправкою на оцінку схильності до терапії, таким чином контролювало рівень активності СЧВ.

Високі кумулятивні дози, особливо протягом кількох місяців, мабуть, є основним предиктором остеонекрозу. У турецькому когортному дослідженні найвища кумулятивна доза преднізолону за 4 місяці тісно пов'язана з остеонекрозом. Аналогічним чином, в обсерваційному дослідженні когорти хворих на вовчак-круцес вихідна доза преднізолону була основним предиктором остеонекрозу.

Що стосується остеопорозу, то захворюваність підвищена у пацієнтів із СЧВ. Ризик переломів хребців може бути пов'язаний не тільки з високими дозами глюкокортикоїдів, але і з великою тривалістю терапії та кумулятивними дозами. У двох недавніх дослідженнях було встановлено, що дози преднізолону вище 7,5 мг на добу є точкою, після якої ризик перелому значно зростає. Однак реальний довгостроковий поріг безпеки може бути меншим за 5 мг/день при лікуванні хронічних захворювань. Набагато легше розпочати стероїдну терапію, чим припинити її.

*«Набагато легше розпочати
стероїдну терапію, чим
припинити її»*

Є. М. Тарєєв

Розділ 10

ПОКАЗАННЯ, ДОЗИ, ЧАС ТА УМОВИ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Місце глюкокортикоїдної терапії у клініці було визначено ще у 60-х роках минулого сторіччя. Фізіологічні дози гідрокортизону дозволили успішно проводити замісну терапію при хворобі Аддісона та гіпопітуїтаризмі. Більш високі або фармакологічні дози ГКС стали застосовуватися при захворюваннях, не пов'язаних з функцією надниркових залоз.

Показаннями до терапевтичного застосування ГКС стали: 1 – замісна терапія при гормональній недостатності; 2 – пригнічення запалення; 3 – імуносупресія; 4 – пригнічення функції гіпофіза (рідко).

У великих дозах ГКС інгібують продукцію антитіл і покращують стан при аутоімунних захворюваннях, наприклад, при деяких варіантах аутоімунних гемолітичних анемії і тромбоцитопенічної пурпури. Слід пам'ятати, що при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі дорослих солу-медрол, наприклад, застосовують лише внутрішньовенно (внутрішньом'язове застосування протипоказане).

ГК використовуються і при пригніченні функції надниркових залоз, при цьому дози близькі до фізіологічних. Показаннями до ліку-

вання ними є дисфункція надниркових залоз, коли патологічно підвищена продукція андрогенів, а також метастазуючий рак молочної залози, оскільки вони пригнічують у надниркових залозах секрецію естрогенів, тобто викликають фармакологічну адреналектомію.

Протиzapальну дію глюкокортикоїдів використовують і при алергічних реакціях, ревматоїдному артриті, саркоїдозі, дисемінованому червоному вовчаку, вузликовому періартеріїті, деяких ідіопатичних і сенситивних інтерстиціальних захворюваннях легень та ін. При цих станах ГКС терапія тормозить їх надмірну запальну реакцію.

На початку лікування, як правило, неможливо уникнути порушень сну, емоційної лабільності (у схильних осіб), підвищення апетиту та маси тіла, через гіпоталамічне стимулювання, оскільки було експериментально встановлено на мозку щурів, що гіпоталамус є основним центром регулювання апетиту та маси тіла. У хворих, які належать до груп ризику та при супутньому застосуванні інших препаратів можливі: гіпертензія, гіперглікемія, ульцерогенний ефект (виразка може з'явитися протягом всього 30 днів лікування при загальній дозі преднізолону до 1000 мг), вугровий висип; при підтримуючій або інтенсивній терапії: кушінгоїдний синдром, пригнічення ГГНС, інфекційні ускладнення, остеопороз, міопатія, порушення загоєння ран; для пізніх реакцій, можливо, дозозалежність, що характеризує: остеопороз хребта з переломами хребців, ребер, стегнових кісток, атрофія шкіри, катаракта (задня субкапсулярна), атеросклероз, затримка росту, жирове переродження печінки; рідкісні та непередбачувані ускладнення – психоз, глаукома, панкреатит та епідуральний ліпоматоз.

Дози, що застосовуються, значною мірою визначаються метою, з якою ГК призначають, та індивідуальною реакцією на них. Наприклад, ГК, що містять атом фтору (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон та ін.) обтяжують перебіг цукрового діабету, більше за інших, тому їх не слід призначати при цьому захворюванні. Заздалегідь ефективний режим лікування та дозування препарату передбачити неможливо.

При тяжких захворюваннях, таких як дерматоміозит, який може закінчитися летально, призначають по 60–70 мг на добу преднізоло-

ну або еквівалентну дозу іншого ГК. При необхідності дозу можна збільшувати до ефективної або до появи побічних ефектів, а при необхідності преднізолон призначають по 300 мг на добу. При хронічних, менш небезпечних для життя захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, саркоїдоз, лікування преднізолоном/метилпреднізолоном починають з дози 24 мг на добу, потім дозу можна коригувати відповідно до реакції організму.

Тривала терапія повинна ґрунтуватися на застосуванні мінімально ефективних доз. Іноді доводиться задовольнятися неповним усуненням клінічної симптоматики, так як при деяких захворюваннях, наприклад, при ревматоїдному артриті, клінічна картина зникає тільки при використанні дуже великих доз, які при тривалому застосуванні викликають токсичні ефекти, наприклад, остеопороз. Зважитися на таке лікування – серйозна проблема для хворого та лікаря.

Пролонговані СГКС застосовуються лише у фазі ремісії астми або інших захворювань при низькій дисципліні хворих та захворюваннях травної системи, коли виникають труднощі із всмоктуванням препаратів:

- кеналог (в 1 мл – 40 мг триамцинолону ацетоніду), дипроспан (в 1 мл – 2 мг бетаметазону фосфату та 5 мг бетаметазону дипропіонату), депо-медрол (в 1 мл – 40 мг метилпреднізолону ацетату) призначають внутрішньом'язово 1 раз на 2–4 тижні
- недолік пролонгованих ГКС – при їх введенні не відтворюється природний ритм секреції кортизолу, тому ці препарати можуть пригнічувати активність ГГНС.

Лікування великими дозами ГК зумовлює розвиток ятрогенного синдрому Кушинга. Відзначається тенденція забувати про те, що це важке захворювання з несприятливим прогнозом, коли в ім'я порядку життя хворому слід без вагань рекомендувати тотальну адреналектомію. Іноді великі дози ГК життєво важливі, оскільки дозволяють досягти ремісії при інакурабельному захворюванні. Неприпустимо забувати про безпеку, пов'язані з глюкокортикоїдами і призначати їх при захворюваннях, при яких можливі інші варіанти лікування, оскільки вони можуть виявитися небезпечнішими, ніж саме захворювання.

Загалом важкі побічні ефекти розвиваються нечасто, якщо добова доза гідрокортизону не перевищує 50–75 мг, а преднізолону 10–15 мг.

Тривалелікування ГКС дітей (до 12 років) пов'язане з тими ж проблемами, що й у дорослих, але у них, крім усього іншого, уповільнюється ріст, а ступінь цієї побічної дії залежить від дози. При лікуванні протягом 6 місяців уповільнення росту не має великого значення, оскільки після відміни препарату ріст прискорюється. Уривчастий (саккадований) режим лікування (через день) зменшує ризик цього ускладнення.

У дітей є й інші проблеми. Наприклад, часті вірусні інфекції протікають важче при лікуванні СГКС, тому проводити його у неімунізованих дітей слід під прикриттям імуноглобуліну.

У дітей, частіше, ніж у дорослих, підвищується внутрішньочерепний тиск.

Мінералокортикоїдвикористовуються при лікуванні м'язової слабкості та інших хвороб, пов'язаних із порушенням мінерального обміну в організмі. Мінералокортикоїди затримують в організмі воду та сприяють підвищенню артеріального тиску (наприклад, хвороба Аддісона).

Слід зазначити, що глюкокортикоїди – препарати, які впливають на гормональне тло, тому призначати їх може лише лікар. Крім того, вони не впливають на основну причину захворювання та здатні лише тимчасово зменшити больовий синдром. Тому використовувати їх потрібно виключно в рамках комплексної терапії як допоміжний засіб.

Зваживши весь літературний матеріал та власний досвід, ми одногласно дійшли висновку про нозологічний спектр призначення ГКС. А нозологічний спектр надзвичайно широкий: ревматологічні захворювання включають СЧВ, ревматичну поліміалгію, змішані захворювання сполучної тканини, деякі форми РА, системні васкуліти та ін. У пульмонологічній практиці – це: бронхіальна астма, саркоїдоз II ст. деякі варіанти ХОЗЛ, інтерстиційних захворюваннях легень та ін. У гастроентерології це неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та ін. Нефрологи призначають ГКС при нефротичному синдромі, викликаному хронічним гломерулонефритом. Широке призна-

чення ГКС в дерматологічній практиці: псоріаз, екзема, нейродерміт, контактний дерматит, себореїчний дерматит та ін. У невропатологів ГКС показані при гострому невриті зорового нерва, гострій травмі спинного мозку, розсіяному склерозі, набряку мозку через підвищеного внутрішньочерепного тиску. Багато шоккових гемодинамічних, травматичних, ендотоксичних станів вимагають призначення ГКС. Застосовуються ГКС і в офтальмологів, отолярингологів, гематологів, трансплантологів.

За способом застосування ГКС класифікуються на системні (всередину або парентерально) та місцеві: інгаляційні (в бронхи або порожнину носа), інтраартикулярні, периартикулярні, внутрішньошкірні (в рубці), епідуральні, внутрішньопорожнинні (внутрішньоплевральне, внутрішньоперикардіальне та інші), ректальні, зовнішні (шкіра, очі, вуха).

Глюкокортикоїди, що застосовуються місцево, на відміну від пероральних, внутрішньом'язових і внутрішньовенних, що приймаються, мають значно менші системні побічні дії на організм.

Тривалий прийом СГКС призводить до появи тяжких побічних реакцій (зниження імунітету, гіпокортицизм, остеопороз, гіперглікемія, виразка слизової оболонки шлунка, порушення мінерального та білкового обмінів, психічні порушення, перерозподіл жирової тканини, глаукома, катаракта та ін.).

На сьогодні системні глюкокортикостероїди використовуються для лікування людей, оскільки вони протидіють гіперзапаленню, що є основною патогенетичною ланкою при різноманітній патології. Існуючі синтети доказів передбачають невелику перевагу цієї групи препаратів щодо смертності. Проте розмір ефекту, впевненість у доказах, оптимальна схема терапії та вибір пацієнтів, які, ймовірно, отримають найбільший терапевтичний ефект, є факторами, які постійно слід оцінювати.

*«Термінальна терапія замінює
один патологічний стан іншим,
нерідко навіть більше важким.»*

Дж. Глін

Розділ 11

ІНГАЛЯЦІЙНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ

«Револуція» в пульмонології відбулася в 1952 р., коли вперше було застосовано інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС) для лікування бронхіальної астми, що стало переломним моментом у терапії бронхіальної обструкції алергічного генезу.

У практиці пульмонолога, терапевта, сімейного лікаря та алерголога інгаляційні (топічні) ГКС посіли особливе місце. І хоча відразу після синтезування системних ГКС постало питання про створення топічних форм, на вирішення цієї проблеми пішло 30 років. Перша публікація про успішне застосування ІГКС датована 1971 роком і стосувалася застосування бекламетазону дипропіонату при алергічному риніті, а в 1972 цей препарат був застосований для лікування бронхіальної астми. ІГКС стали незамінними у лікуванні бронхіальної астми (БА). Порівняно з системними глюкокортикоидами ІГКС мають високу спорідненість до рецепторів бронхіальних шляхів, виражену місцеву протизапальну активність, нижчі (приблизно у 100 разів) терапевтичні дози, меншу біодоступність та застосовують у знижених дозах. Ці особливості обумовлюють їхню значну ефективність за мінімальної системної активності. На сьогодні виділяють два покоління

ІГКС в інгаляціях: препарати I покоління: беклометазону дипропіонат (Беклазон, Кленіл) та препарати II покоління: Будесонід (Бенакорт, Пульмікорт) та Флутиказону дипропіонат (Фліксотид). В даний час у клінічній практиці використовують бекламетазону дипропіонат (БДП), флунізолід (ФЛУ), будесонід (БУД), флютиказону пропіонат (ФП) та триамцинолону ацетонід (ТАА). Більшість з них мають форми для введення в бронхи та порожнину носа. Більшість лікарів не уявляють своєї щоденної практики без цих лікарських засобів, історія появи яких налічує лише кілька десятиліть.

Протизапальна активність ІГКС багато в чому визначається їх спорідненістю до внутрішньоклітинних рецепторів та тривалістю зв'язування з ними. За протизапальним потенціалом інгаляційні стероїди можна розподілити так: ФП = БУД > БДП > ТАА = ФЛУ. Топічна активність МФ поки що є предметом досліджень. Системна активність ІГКС обумовлена їх фракцією, що надходить у системний кровотік.

Еквівалентність (еквіпотентність) різних ІГКС визначається їхньою місцевою протизапальною активністю. Запропоновано градацію їх доз на низькі, середні та високі (табл. 1).

Табл. 1.

Еквівалентні дози ІГКС у дорослих

Препарат*	Низька добова доза (мкг)	Середня добова доза (мкг)	Висока добова доза(мкг)
Беклометазона дипропіонат	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонід	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказону про- піонат	100–250	>250–500	>500–1000

Найбільш значущим у місцевій протизапальній дії ІГКС вважається: редукція синтезу або пригнічення IgE-залежного виходу медіаторів запалення з лейкоцитів; уповільнене виживання еозинофілів та утворення колоній гранулоцитів та макрофагів; стимулювання активності нейтральної ендопептидази – ферменту, що руйнує медіатори запалення; пригнічення опосередкованої моноцитами та еозинофільними катіонними білками цитотоксичності та зменшення їх вмісту в бронхіолоальвеолярних зонах; зниження проникності епітелію повітроносних шляхів та ексудації плазми через ендотеліально-епітеліальний бар'єр; зниження бронхіальної гіперреактивності; гальмування м-холінергічної стимуляції за рахунок зниження кількості та ефективностіц-ГМФ.

Отже, сучасні інгаляційні ІГКС є базисними препаратами при лікуванні хворих на бронхіальну астму. Їх необхідно призначати вже за легкої інтерметуючої та персистуючої форми, оскільки бронхіальна астма є хронічним запальним захворюванням незалежно від ступеня тяжкості. На тлі тривалого використання ІГКС (не менше 3-х місяців після останнього загострення) та зі зменшенням ступеня запалення у слизовій оболонці трахеобронхіального дерева, покращується функція легень, тобто нормалізується обсяг форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ1), зменшується розкид коливань піків видиху (ПОШ), знижується частота загострень та госпіталізацій, відсутня потреба в пероральних глюкокортикоїдах та бета-2-агоністах короткої дії.

Порівняно нещодавно розроблене нефтороване несиметричне 16-альфа, 17-альфа-ацетальне похідне будесоніду розглядається як шосте покоління ГКС. До сучасних ІГКС відносяться: флунізолід (Інгакорт), тріамсинолону ацетонід (Азмакорт), беклометазону дипропіонат (Бекотид, Бекломет) та препарати останнього покоління: будесонід (Пульмікорт, Бенакорт) та флутиказону пропіонат (Фліксо-тід). Фактором, що визначає ефективність і безпеку сучасних ІГКС, є їх селективність стосовно дихальним шляхів, тобто наявність високої місцевої протизапальної активності та низької системної активності. Співвідношення цих двох показників визначає терапевтичний індекс препаратів. Чим більший терапевтичний індекс, тим вище

співвідношення вигода/ризик. Найбільш сприятливий індекс має будесонід – 1,0. У флунізоліду він становить 0,05, у беклометазону дипропіонату – 0,1, у триамсінолону – 0,05. При використанні високих доз ІГКСф або їх комбінації з системними ризик розвитку системних побічних ефектів зростає. Вплив ІГКС на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему у пацієнтів, які їх раніше не отримували значно нижче, ніж у хворих, які вже використовували такі препарати. Частота та ступінь вираженості супресії ГГНС збільшується при використанні високих доз у хворих, які отримують одночасно системну та інгаляційну глюкокортикостероїдну терапію, та при заміні тривалої терапії системними стероїдами інгаляційними у високих дозах. Супресія ГГНС, що виникла, може бути усунена, проте цей процес може вимагати до трьох і більше років. Уповільнення росту у деяких дітей хворих на бронхіальну астму, які отримують ІГКС, частіше пов'язане з порушеннями, що виникають у пубертатному періоді, а не залежить від інгаляційної стероїдної терапії. Визнається, що високі дози ІГКС здатні проникати через плацентарний бар'єр, надаючи тератогенну та ембріотоксичну дію. Однак клінічне використання низьких та середніх доз цих препаратів вагітними жінками, які страждають на бронхіальну астму, не відбивається на збільшенні частоти вроджених аномалій у новонароджених.

При клінічній необхідності комбінованого використання інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів слід використовувати мінімально ефективну дозу кожного препарату. Для вибору оптимальної дози та режиму застосування ІГКС слід використовувати показники функції зовнішнього дихання, щоденний моніторинг пікфлоуметрії.

У хворих на легку астму зниження ГРБ та стабілізація захворювання досягаються, як мінімум, протягом трьох місяців прийому ІГКС. Хворим на астму середньої тяжкості, що отримує беклометазону дипропіонат і будесонід, в середньому може знадобитися 9 місяців лікування для досягнення достовірного зниження показника ГРБ. При різкій відміні ІГКС у хворих на астму середньої тяжкості, які лікувалися низькими дозами цих препаратів, у 50% випадків рецидив захворювання виникає через 10 днів і у 100% випадків – через 50 днів.

З іншого боку, тривале та регулярне використання ІГКС може збільшувати період ремісії захворювання до 10 і більше років.

Базисне лікування бронхіальної астми підрозділяється на 5 кроків або ступенів. На кожному наступному ступені обсяг терапії (кількість препаратів та/або дози збільшується). Якщо поточний ступінь терапії не забезпечує досягнення контролю над бронхіальною астмою, необхідний перехід до наступного ступеня терапії (step-up). Після досягнення контролю над астмою допустиме зменшення обсягу терапії (step-down) для досягнення мінімального обсягу терапії, що дозволяє зберегти контроль над бронхіальною астмою.

Не повинні застосовуватися як монотерапія БА β_2 -агоністи короткої та тривалої дії, оскільки вони не впливають на запалення в дихальних шляхах.

Комбінації ІГКС та β_2 -агоністів тривалої дії є терапією вибору у хворих, у яких монотерапія середніми дозами ІГКС не дозволяє досягти контролю над бронхіальною астмою. Фіксовані комбінації (ІГКС та β_2 -агоністи тривалої дії в одному інгаляторі) більш зручні у застосуванні, ніж 2 різних інгалятори, оскільки сприяють кращому виконанню хворими на лікарські рекомендації, виключаючи індивідуальний вибір на свій розсуд, а також гарантують застосування β_2 -агоніста тривалої дії тільки разом із ІГКС.

Таким чином, сучасні ІГКС у поєднанні з пролонгованими бета-2-агоністами – найбільш ефективні та безпечні препарати для лікування бронхіальної астми, підвищення якості життя та зниження майбутніх ризиків (загострення, госпіталізації, ремоделювання бронхіальної стінки, виходу на інвалідність та смерть). Їх виробництво у вигляді різних фармакологічних форм (аерозолі, суха пудра, розчини для небулайзерів) та різноманітність доставочних пристроїв дозволяє індивідуально підходити до вибору лікування.

Основним правилом глюкокортикостероїдної терапії взагалі є застосування препаратів у мінімально ефективній дозі та протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для досягнення максимального ефекту. Дозу препарату слід підбирати індивідуально, тому що оптимальна доза варіює у окремих хворих і може змінюватися з часом.

Знижувати дозу ІГКС слід поступово. Постійне спостереження за хворими, які отримують ІГКС, є надзвичайно важливим для виявлення небажаних побічних ефектів та забезпечення регулярності лікування. Правильна інгаляційна техніка забезпечує 80% успіху лікування. Необхідно пам'ятати, що загострення бронхіальної астми може свідчити про неефективність протизапальної терапії і вимагає перегляду базисної терапії, дозувань використовуваних препаратів і технічно правильного використання доставочного пристрою.

==== 11.1. Співвідношення між дозою та ефектом ІГКС

У зоні сприятливого терапевтичного індексу крива, що відбиває ефективність, різко зростає без істотного збільшення побічних ефектів. Використання високих доз підвищує ризик їх розвитку та не супроводжується посиленням позитивної дії препаратів.

Ефективність сучасних порошкових інгаляторів та дозованих інгаляторів зі спейсером вища, ніж звичний дозований інгалятор (MDI). Вони збільшують надходження препарату в легені, зменшують його відкладення в ротовій порожнині, попереджаючи розвиток місцевих побічних ефектів. Більше ефективно також застосування небулайзерів, особливо у дітей та хворих, які не можуть правильно використовувати інші дозуючі пристрої.

==== 11.2. Побічні ефекти ІГКС

Побічні ефекти ІГКС спостерігаються дуже рідко, при цьому їх частота прямопропорційна дозі препарату. Вони залежать від спі препаратів до рецептора, ліпофільності, обсягу розподілу, періоду напіввиведення, біодоступності та інших факторів.

Розрізняють місцеві та системні побічні ефекти ІГКС. До місцевих належать ротоглотковий кандидоз (рідше – кандидоз стравоходу),

дисфонія (осиплість голосу) та ірритация (роздратування) верхніх дихальних шляхів.

Частота кандидозу коливається від 5 до 25% хворих, які приймають ІГКС; вона прямопропорційна дозі та кратності прийому препарату. Виявляється печінням у роті та білуватими висипаннями на слизових оболонках. З метою профілактики кандидозу необхідне полоскання рота після кожної інгаляції, використання спейсера з дозованими аерозолями або порошкових інгаляторів, правильна техніка використання та індивідуальний підбір глюкокортикоїдів.

Осиплість голосу розвивається частіше у людей, чия професія пов'язана з підвищеним голосовим навантаженням (співачи, лектори, педагоги, диктори). Спостерігається в середньому у 45% хворих, що залежить від дози стероїдів. Дисфонія обумовлена стероїдною міопатією м'язів гортані. Заміна дозованих інгаляторів на порошкові, зменшення дози у фазі ремісії астми та зниження голосового навантаження сприяють зменшенню ознак дисфонії.

Подразнення верхніх дихальних шляхів викликається, як правило, паличками, що містяться в дозованих інгаляторах. Виявляється кашлем та бронхоспазмом. Профілактика: застосування спейсера та заміна MDI на порошкові.

Системні побічні ефекти ІГКС спостерігаються рідко, як правило, у пацієнтів, які тривало приймають високі дози препаратів.

Ризик виникнення системних небажаних для всіх ІГКС корелює з бажаними ефектами в дихальних шляхах. Застосування глюкокортикоїдів у середньотерапевтичних дозах знижує ризик виникнення системних ефектів.

Синдрому Кушинга внаслідок застосування ІГКС немає. Багато пацієнтів після призначення ІГКС спостерігають збільшення маси тіла, але це пов'язано з іншою причиною. Внаслідок порушень бронхіальної прохідності виникає постійна (протягом дня та ночі) гіперфункція дихальних м'язів. Потрібно врахувати, що загальна маса дихальної мускулатури у людини середнього зросту та середньої маси тіла становить близько 5 кг. Гіперфункція дихальних м'язів пов'язана з підвищеним рівнем енерговитрат. Поліпшення або нормалізація бронхіальної прохідності внаслідок лікування ІГКС усуває причину

гіперфункції, зменшує енерговитрати та, як наслідок, призводить до збільшення маси тіла. Тобто, збільшення ваги – це свідчення ефективності терапії, а не прояв побічної дії препаратів.

Стероїдна остеопенія та остеопороз. У поодиноких роботах показано зниження функціональної активності остеобластів у хворих, які отримували високі дози ІГКС. Однак у більшості досліджень поки не отримано переконливих доказів розвитку остеопорозу та переломів кісток у дорослих та дітей, які приймали ці препарати протягом тривалого часу – від 1 до 6 років. Однак існує група ризику щодо остеопорозу – хворі похилого віку, жінки в періоді менопаузи, пацієнти, які страждають на ендокринні захворювання, яким доцільно призначати препарати кальційтоніну, солей кальцію, вітаміну Д3.

Кровоточивість шкіри обумовлена її витонченням через зниження продукції основної речовини фібробластами шкіри. Найчастіше розвивається у хворих похилого віку, які одержують високі дози ІГКС. Ця побічна дія не становить суттєвої клінічної проблеми.

Катаракта та глаукома. Використання високих доз ІГКС більше 2 років підвищує ризик розвитку катаракти та глаукоми у хворих віком понад 70 років. Для профілактики можливих ускладнень з боку очей рекомендується правильна техніка інгаляції (препарат не повинен потрапляти у вічі) та попередження ультрафіолетового опромінення очей.

Високі дози ІГКС можуть викликати невелику та короточасну (протягом 1 року лікування) затримку росту у дітей. Водночас тривалі (4–9 років) спостереження показали, що діти, які отримували високі дози ІГКС, мають нормальний ріст, стаючи дорослими.

Таким чином, результати виконаних досліджень свідчать про можливість системних побічних ефектів під час лікування ІГКС. Групами ризику розвитку є: пацієнти, які отримують високі дози цих препаратів; хворі похилого віку; пацієнти, які мають супутні захворювання (цукровий діабет, хвороби щитовидної залози); курці та особи, які зловживають алкоголем; хворі на обмежену фізичну активність.

Головним принципом профілактики можливих побічних ефектів є використання мінімально необхідної дози ІГКС без втрати клінічної ефективності.

Розділ 12

АНТАГОНІСТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ, ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ З МЕТИРАПОНОМ ТА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

В даний час не існує клінічно застосовуваного антагоніста глюкокортикоїдних ефектів, оскільки збільшення секреції АКТГ швидко долає дію блокади цих ефектів за рахунок підвищення секреції кортизолу наднирниками. Однак деякі стероїди виявляють часткову або тканинну здатність до конкурентного гальмування дії кортизолу і споріднених глюкокортикоїдів. Більшість глюкокортикоїдів має аксіальну 11-гідроксильну групу (тобто містять тільки осі симетрії), яка може відігравати важливу роль у зв'язуванні та активації рецептора. Такі стероїди, як кортизон і кортексолон (11-дезоксикортизол або сполука S) та похідні прогестерону, зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами, але практично не мають власної глюкокортикоїдної біологічної активності. Ці сполуки можуть діяти як часткові агоністи або антагоністи, особливо *in vitro*, коли вони не метаболізуються далі в глюкокортикоїди.

In vivo останній процес може перешкоджати прояву повної антиглюкокортикоїдної дії таких стероїдів, за винятком неметаболізованих сполук, таких як ципротеронацетат і пізніше отримані антагоністи.

12.1 Мітотан

До інгібіторів синтезу та антагоністів глюкокортикоїдів відносять: мітотан, оскільки він викликає атрофію надниркових залоз у собак

та впливає на шлях біосинтезу в корі надниркових залоз. Ці ліки призначають у дозі 6–12 мг на день внутрішньо в кілька прийомів. У 80% хворих виникають токсичні прояви, які потребують зниження дози. Приблизно у 1/3 хворих з карциномою надниркових залоз відбувається зниження маси пухлини. Однак у 1/2 хворих знижується продукція стероїдів.

==== 12.2 Амфенон В

Більш активним інгібітором синтезу, що блокує гідроксилування в положеннях 11,17 і 21 є – Амфенон В. Він не має деструктивної дії на тканину надниркових залоз, а блокада синтезу стероїдів призводить до підвищення продукції АКТГ та гіперплазії. Амфенон надзвичайно токсичний і тому не використовується у людей.

Більш селективну дію і в малих дозах, на відміну від мітотану або амфенону, має метирапон. Він пригнічує гідроксилування в положенні 11, втручається в синтез кортизолу та кортикостерону і викликає секрецію 11-дезоксикортизолу. При нормальній функції гіпофіза виникає компенсаторне підвищення продукції 11-дезоксикортизолу. Ця відповідь дозволяє виміряти здатність передньої частки гіпофіза продукувати АКТГ і використовується в клініці як діагностичний тест. Метирапон не має широкого застосування для терапії синдрому Кушинга, однак у деяких пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, синдромом ектопічної продукції АКТГ та гіперплазією прийом цього препарату в дозах від 0,25 г двічі на день до 1 г чотири рази на день знижує продукцію кортизолу до нормального рівня.

==== 12.3 Визначення функції надниркових залоз: метирапонова проба

Метирапон частіше використовується для визначення функції надниркових залоз. З цією метою до та після введення препарату вимірюють концентрацію 11-дезоксикортизолу в крові та рівень екс-

креції 17-гідроксикортикоїдів із сечею. У нормі екскреція з сечею 17-гідроксикортикоїдів зростає вдвічі і більше. 300–400 мг препарату призначають кожні 4 години (6 доз), а збирання сечі проводять за день та через день після прийому препарату. У хворих із синдромом Кушинга нормальна відповідь на введення метирапону означає, що надлишок кортизолу не є результатом карциноми надниркових залоз або автономною аденомою, оскільки гормони, що секретуються цими пухлинами, пригнічують продукцію АКТГ і викликають атрофію нормальної кори надниркових залоз.

12.4 Дексаметазонова проба

Для діагностики синдрому Кушинга, а також для диференціальної діагностики депресивних станів у психіатрії проводять дексаметазоновий переважний тест. З цією метою дексаметазон у дозі 1 мг/кг призначається per os о 23:00, а вранці набирають пробу плазми. У здорових концентрація кортизолу не перевищує 5 мкг/дл, тоді як при синдромі Кушинга цей рівень вище 10 мкг/дл. При депресії, тривозі та інших тривожних станах результати тесту ненадійні. Однак дексаметазонова проба дозволяє відрізнити хворих, яким діагноз синдрому Кушинга встановлений клінічно та підтверджений високим рівнем вільного кортизолу в сечі, від хворих з гормонпродукуючими пухлинами кори надниркових залоз та з синдромом ектопічної продукції АКТГ. Для цього дексаметазон у дозі 2 мг перорально приймають кожні 6 годин протягом двох днів з подальшим визначенням рівня кортизолу або його метаболітів у сечі.

Другий метод полягає в одноразовому прийомі 8 мг дексаметазону о 22 годині з визначенням концентрації кортизолу у плазмі крові о 8 годині ранку наступного дня. У хворих на хворобу Кушинга дексаметазон, як правило, викликає зниження вмісту кортизолу на 50%. Поєднання незмінної концентрації кортизолу з низькою концентрацією АКТГ свідчить про наявність у хворого кортизолпродукуючої пухлини, а з високою концентрацією АКТГ – про ектопічну продукцію АКТГ пухлиною.

==== 12.5. Кетоконазол

Повертаючись до антагоністів адренокортикоїдів слід відзначити, насамперед, широко застосовуваний протигрибковий препарат із групи імідазолу – кетоконазол, який є сильним та неселективним інгібітором синтезу надниркових та статевих стероїдів. Він гальмує відщеплення бічного ланцюга холестерину та пригнічує активність Р-450с 17, 20-ліази, 3 β -гідроксистероїддегідрогенази та Р-450с 11 – ферментів, необхідних для синтезу глюкокортикоїдів. Чутливість ферментів тканин ссавців до цього препарату набагато нижча, ніж грибкових ферментів, тому інгібуючий ефект кетоконазолу виявляється лише у високих дозах. Це пригнічення компенсується підвищеною продукцією АКТГ, що призводить до збільшення рівня 17-дезоксистероїдів, таких як прогестерон і альдостерон, і пригнічення активності реніну в плазмі.

Кетоконазол використовується для лікування хворих на хворобу Кушинга, обумовлену різними причинами. За попередніми даними, дози 200–1200 мг/день викликають зниження концентрації гормонів та суттєве клінічне покращення у деяких хворих.

==== 12.6 Міфепрістон

Цей синтетичний стероїд зв'язується як з глюкокортикоїдними, так і з прогестероновими рецепторами і використовується в експериментальній терапії синдрому Кушинга. Фармакологія міфепрістону дозволяє застосовувати його як антагоніст прогестерону у жінок.

==== 12.7 Аміноглютетімід

Цей препарат блокує перетворення холестерину на прегненолон і викликає зниження синтезу всіх гормонально активних стероїдів. Аміноглютетімід використовується спільно з дексаметазоном для зниження або повної блокади продукції естрогенів та андрогенів

у хворих з карциномою молочної залози. У дозі 1 г на день препарат добре переноситься, проте вищі дози зазвичай викликають сонливість. Його можна використовувати спільно з кетоконазолом для придушення секреції у хворих із синдромом Кушинга, спричиненим раком кори надниркових залоз, які не піддаються лікуванню метотаном.

Аміноглютетимід також виразно підвищує кліренс деяких стероїдів. Доведено, що він посилює метаболізм дексаметазону, вкорочує період напіввиведення з 264 до 120 хв.

==== 12.8 Міфепрістон

Даний препарат є синтетичним стероїдом, який зв'язується як з глюкокортикоїдними, так і прогестероновими рецепторами і використовується в експериментальній терапії синдрому Кушинга.

Розділ 13

КЛІНІКО-ФАРАМАКОЛОГІЧНА ОПТИМІЗАЦІЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Глюкокортикоїди, як і раніше, є провідними препаратами в лікуванні різних запальних хвороб. У той же час останні десятиліття з'явилися таргетні синтетичні молекули, що інтенсивніше застосовуються у зв'язку з їх імуномодуючою дією..

Слід враховувати, що на клінічні результати глюкокортикоїдів впливає ряд умов: швидкість всмоктування та спорідненість конкретного глюкокортикоїду до глюкокортикоїдних рецепторів. У той же час, основною детермінантою балансу між протизапальним та небажаним ефектами є диференціальна активація геномних та негеномних шляхів, яка залежить від дози.

У свою чергу негеномна дія з'являється в перші хвилини після введення глюкокортикоїдів у високих дозах і поділяється на чотири групи: 1. З більш точним регулюванням клітинних мембран і мембран органел, зменшення проникності капілярного ендотелію, обмеження клітин від цитотоксичного впливу. 2. Група зі зниженою активністю фагоцитуючих мононуклеарів. 3. Група, де негеномна дія пригнічує міграцію лейкоцитів у вогнищі запалення. 4. Ефект негеномності полягає у придушенні функціональної активності ендотеліоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів та фібробластів.

Що стосується вони повинні бути призначені. Щоправда не виключена кумуляція (передозування), залежно від призначеної дози та тривалості прийому.

Як показало подальше глюкокортикоїди, з часу свого біосинтезу, клінічно розцвіли, але життєвий шлях їх став далеко не бездоганим, оскільки застосування часто переходило межу терапевтичних можливостей. Цей шлях проб і помило пов'язується з неразумінням фармакокінетики і динаміки ГК препаратів, природні вони або синтетичні, галогеновмісні або негалогеновмісні, фтор- або не фторвмісні, що таке геномний або негеномний механізм, як часто і як тривало застосовувати. Більш того, кожен препарат ГК-класу має різну активність і вираженість терапевтичного ефекту.

З того, що відомо і що необхідно розуміти в роботі з ГКС, так це те, що їх геномні ефекти опосередковані зв'язками з цитозольними рецепторами, які змінюють експресію специфічних генів. Специфічні негеномні дії виявляються протягом кількох хвилин і опосередковані стероїдселективними мембранними рецепторами. Неспецифічні негеномні ефекти виявляються протягом наступних секунд, але лише при високих дозах глюкокортикоїдів та, мабуть, виникають прямі наслідки у біологічних мембранах. Зазначимо, що клінічна та терапевтична точність швидких ефектів глюкокортикоїдів наразі показала неясність, хоча поточні результати фундаментальних досліджень були дуже переконливими. І що стало достовірним, так це те, що ефективність ГКС, як правило, відповідає еквівалентній дозі (табл. 2).

Табл. 2.

Глюкокортикоїдні взаємодії дози-механізму-початку дії.

Преднізолоновий еквівалент (моль/л)	Механізм	Початок дії
Модуль 1 $>10^{12}$	Геномний ефект	Після 30 хв
Модуль 2 $>10^{-9}$	Додатковий негеномний медіатор-опосередкований ефект	Від секунд до 1–2 хв
Модуль 3 $>10^{-4}$	Додатковий негеномний фізіохімічний ефект	В межах секунд

У лівій стороні таблиці наведено кількість ГК для отримання геномних ефектів. Ці показники оцінюються в очікуванні прогно-

зованих значень, хоча експериментальні результати, що характеризують стійкість, виявилися мало коректними. Тим не менш, ці результати можна використовувати в клінічній діяльності при різних терапевтичних задачах, виключаючи їхнє догматичне застосування.. Тумуми пропонуємо, щоб ці значення доз враховувалися доти, доки не з'являться більш точні обґрунтування. Різні дози глюкокортикоїдів повинні бути прирівняні, тобто еквівалентні преднізону. Інші характеристики для вираження дози різних глюкокортикоїдів рекомендуються в мг преднізолону, так як преднізолон так само активний, як і преднізон із застосуванням наведених вище відносно активних доз. Преднізолон як еквівалентний препарат висунутий з історичних причин, оскільки він став першим синтетичним, фармакологічно значущим глюкокортикоїдним засобом, введеним у терапевтичну практику. У той же час, слід пам'ятати, що ГК препарати можуть бути проліками, наприклад, преднізон, який в організмі швидко перетворюється на преднізолон.

Здатність різних глюкокортикоїдів викликати геномні та неспецифічні негеномні ефекти відома давно, а інформація про класичні (геномні) ефекти пов'язуються з дослідженнями А. Г. Гілмана і належать до кортизолу. Відповіднодо Schmid et al. була показана неспецифічність негеномних ефектів для преднізолону, для якого було встановлено значення величини – 4, а значення інших глюкокортикоїдів були масштабовані, щоб можна було провести пряме порівняння з класичними патернами. Слід зазначити, що неспецифічні негеномні ефекти є важливими при високих дозах.

Тобто діапазон дозозалежної активації геномних та негеномних шляхів набув клінічного значення. Так, низькі дози (7,5 мг/день) мають низьку протизапальну активність та, відповідно, незначну частоту побічних реакцій. Ефективність та токсичність зростають при дозі преднізолону 30 мг на добу. Після цього рубежу геномний шлях повністю насичується, а токсичність наближається до максимальної, як і геномнозалежних протизапальних ефектів. У той же час все ще залишається місце для додаткових терапевтичних ефектів. Так з активацією негеномних механізмів при дозах пред-

нізолону більше 100 мг на добу, проте, без значного збільшення токсичності. Отже, коли дози від 250 до 500 мг/день вводяться протягом короткого періоду часу (3–5 днів), то це призводить до швидкої та сильної імуномодуючої дії з додатковою перевагою мононуклеарних клітин, які активізують геномні ефекти наступних доз (табл. 3).

Табл. 3.

Протизапальна активність та токсичність різних доз преднізолону залежно від активації геномного та негеномного механізмів.

Доза	Дія	Токсичність
До 7,5 мг/день	+	+
7,5–30 мг/день	++	++
30–100 мг/день	+++	+++
≥100 мг/день*	++++	-/+
≥250 мг/день*	+++++	+

Додаткові клінічні уроки можуть бути вилучені з молекулярної основи глюкокортикоїдних ефектів. Насамперед, за винятком тих пацієнтів, які виходять за межі звичайної ваги у бік збільшення, доза преднізолону, що розраховується на кг, не завжди потрібна.

Далі, пульс-терапія у дозі понад 500 мг не дає додаткових переваг. Не менш значуще й те, що дексаметазон і метилпреднізолон мають у три та п'ять рази преднізолон або преднізон, відповідно, щоб активізувати негеномні механізми, завдяки чому вони стають кращими препаратами для пульс-терапії.

Наступна ремарка говорить про те, що застосування еквівалентних доз можливе лише у випадках, коли призначаються дози ≤ 100 мг преднізолону. При високих дозах беруть участь негеномні ефекти. Це актуально, оскільки відносна ефективність глюкокортикоїдів загалом, викликають негеномні ефекти, які оптимально корелюють із класичними геномними ефектами.

**Фармакокінетичні характеристики основних
глюкокортикоїдних препаратів**

	Еквівалентна доза ГК	Відносна активність GC	Зв'язування з білками	Період напіввиведення в плазмі (години)	Біологічний період напіввиведення (години)
короткої дії					
Кортизон	25	0,8	Нет	0,5	8–12
кортизол	20	1	Да	1,5–2	8–12
Проміжної дії					
Метилпреднізолон	4	5	Нет	>3,5	18–36
Преднізолон	5	4	Да	2,1–3,5	18–36
преднізолон	5	4	Да	3,4–3,8	18–36
Тріамцинолон	4	5	Да	2–5	18–36
Довго діючі					
Дексаметазон	0,75	20–30	Да	3–4,5	36–54
Бетаметазон	0,6	20–30	Да	3–5	36–54

При пульс-терапії преднізолоном, при загостренні імунологічно опосередкованих захворювань часто переважніше метилпреднізолон. Дані два препарати схожі за своєю геномною активністю, проте неспецифічний негеномний ефект метилпреднізолону втричі сильніший. Це іноді пояснює емпіричну перевагу метилпреднізолону в клініці. Другим положенням є низька негеномна активність бетаметазону, що може бути причиною, через яку цей препарат рідко використовується системно, хоча він має таку саму геномну активність, що й дексаметазон. Отже, ефективність використання різних глюко-

кортикоїдів чітко визначає їх клінічну величину, проте однією з основних причин може бути їх негеномна активність. Також слід зауважити, що у деяких хворих рекомендується використовувати дозу препарату замість обчислення преднізолонової еквівалентності.

Як більше рецепторів зайнято, тим сильніший ефект) і, ймовірно, з появою додаткових негеномних ефектів при високих дозах. Дозозалежність геномних та негеномних ефектів дають основу для оптимізації дозувань глюкокортикоїдів. У таблиці 4 представлені існуючі знання з геномних та негеномних ефектів з точки зору залежності доза-реакції. Гіпотетично це стало основою нашої роботи з опису дозувань глюкокортикоїдних препаратів, проте запропоновані дозування можуть бути прийняті до уваги, але не всіма. У зв'язку з цим ми підкреслюємо, що ні для геномних, ні для негеномних ефектів немає доведених знань про взаємозв'язок між дозуванням, концентрацією, клітинними та біологічними ефектами. Сучасні дози та схеми лікування є результатом, який має бути оптимізований надалі, у лікувальних закладах шляхом досліджень на основі клінічної практики.

Табл. 5.

Взаємозв'язки між клінічним дозуванням та клітинною дією глюкокортикоїдів

Термінологія	Клінічне використання	Геномні дії (насичення рецепторів)	Не геномні дії	
			Неспецифічний	cGCR-опосередкований
Мала доза ($\leq 7,5$ мг/день)	Підтримуюча терапія багатьох ревматичних хвороб	+(<50%)	–	?
Середня доза ($\geq 7,5$ до 30 мг/день)	Початкове лікування первинно-хронічних ревматичних захворювань	++(від 50 до <100%)	(+)	(+)
Висока доза (>30 до 100 мг/день)	Початкове лікування підгострих ревматичних хвороб	++(+)(майже 100%)	+	+

Термінологія	Клінічне використання	Геномні дії (насичення рецепторів)	Не геномні дії	
			Неспецифічний	cGCR-опосередкований
Дуже висока доза (>100 мг/день)	Початкове лікування гострого та/або потенційно загрозливого для життя загострення ревматичних хвороб	+++ (майже 100%)	++	+(+2)
Імпульсна терапія (≥ 250 мг в за 1 або кілька днів)	При особливо тяжких та/або потенційно небезпечних для життя формах ревматичних захворювань	+++ (100%)	+++	+(++?)

Шляхи введення ГКС. Для опису терапії глюкокортикоїдами необхідно вказати, чи призначати препарат перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово. У зв'язку з цим ми розглядаємо внутрішньосуглобове введення препарату як особливу форму місцевої терапії, при якому збільшення дози дає локальні цілі, що включають важливі геномні ефекти, а також вплив негеномних механізмів. При виборі шляхів введення глюкокортикоїдів при тій чи іншій клінічній ситуації може виникнути дилема: призначати кортикостероїд для місцевого управління або для системного. Однак добре відомо, що внутрішньосуглобові глюкокортикоїди надзвичайно оптимальні в їхньому терапевтичному результаті.

Тривалість лікування. Яка тривалість лікування ГКС у днях, тижнях, місяцях або, навіть, епізодах, що зобов'язує припустити ступінь вираженості глюкокортикоїдного та побічного ефектів. При необхідності тривалого введення великих доз після усунення гострих проявів захворювання може бути застосована альтернуюча схема (через день) введення препарату. При її використанні більша кількість препарату (наприклад, 100 мг преднізолону) дає мінімум негативного ефекту, оскільки між прийомами зберігається період для відновлення пору-

шених функцій, вироблення ендogenous кортизолу та ін. Перехід на альтернуючу схему можливий тільки після встановлення контролю над процесом захворювання. Типова схема переходу (зниження) для хворих, які отримували підтримуюче (базисне) лікування преднізолоном у добовій дозі 50 мг, має такий вигляд:

День	1-й 50 мг	День	7-й 75 мг
	2-й 40 мг		8-й 5 мг
	3-й 60 мг		9-й 70 мг
	4-й 30 мг		10-й 5 мг
	5-й 70 мг		11-й 65 мг
	6-й 10 мг	1	2-й 5 мг і т.д.

При виборі препарату для використання у великих дозах перевагу надають препаратам короткої дії з мінімальним мінералкортикоїдним ефектом (медрол). По можливості ліки призначають у вигляді одноразової ранкової дози. Повідомлялося, що внутрішньовенне введення 1 г метилпреднізолону протягом 30–60 хвилин із місячним інтервалом дало позитивний ефект у кількох випадках ревматоїдного артриту. Однак показання для такої схеми введення не встановлені.

З точки зору оптимізації дозування та тривалості застосування необхідно розуміти періоди напіввиведення ГКС. Найшвидше виводяться з організму кортизон та кортизол. До препаратів середньої тривалості дії відносять преднізолон, метилпреднізолон та триамцинолон, до довготривалих – дексаметазон та бетаметазон. Не рекомендується призначати ГК з тривалим періодом напіввиведення для тривалого прийому, щоб уникнути придушення вироблення власних глюкокортикоїдних гормонів. Тому дексаметазон та бетаметазон використовуються в основному для стартової та інтенсивної терапії. Якщо необхідна тривала терапія, перевага надається преднізолону та метилпреднізолону, які характеризуються оптимальним балансом протизапального ефекту та побічних дій.

Терміни. Який час доби вводиться природний глюкокортикоїд? Це питання має особливе значення на тлі циркадного ритму продукції ендogenous кортизолу, який може змінюватися і з урахуванням добової мінливості симптомів, наприклад ранкової скутості при рев-

матоїдному артриті. Незважаючи на те, що дослідження в галузі хронобіології все ще обмежені, деякі дані свідчать про те, що нинішні уявлення про терміни введення глюкокортикоїдів необхідно встановити за допомогою досліджень як з точки зору ефективності, так і безпеки.

Частота введення. Як часто вводять глюкокортикоїди один раз на день або обов'язкова кратність введення? При призначенні ГК-го препарату використовують багато різних схем призначення. У випадках необхідності постійно підтримувати підвищений рівень ГК для пригнічення виділення АКТГ використовують або парентеральне введення препарату, що повільно абсорбує (дексаметазон, бетаметазон), або часте введення невеликих доз. Протилежна ситуація виникає при необхідності застосування ГК для лікування запальних та алергічних захворювань. При однаковій сумарній кількості препарату введення порівняно високих доз у декілька прийомів може виявитися більш ефективним, ніж багаторазове введення маленьких доз або парентеральне введення великої дози, що повільно абсорбується.

Тяжкий перебіг аутоімунних захворювань, що залучають життєво важливі органи, потребує інтенсивної терапії. У цих випадках недостатня доза така ж небезпечна, як і передозування кортикостероїдів. Для мінімізації формування імунних комплексів, викиду лейкоцитів та макрофагів можна розпочинати терапію із введення 1 мг/кг на день преднізолону у декілька прийомів. Такий режим проводять доти, доки зберігаються важкі прояви захворювання. Потім дозу можна поступово знижувати.

У свою чергу при тривалому лікуванні, враховуючи циркадний фізіологічний ритм виділення глюкокортикоїдів, не рекомендується ділити добову дозу ГК на 3–4 частини і приймати через рівні проміжки часу, тому що при цьому зростає ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникових залоз. У зв'язку з цим прийом глюкокортикоїдів у ранкові години знижує небезпеку пригнічення ГГНС та розвитку остеопорозу, оскільки вранці ГГНС найменш чутлива до супресивної дії екзогенних глюкокортикоїдів. У більшості випадків препарати глюкокортикоїдів слід приймати у вигляді однієї ранкової дози, що стосується препаратів тривалої дії. Другим варіантом

є прийом більшої частини препарату (2/3–3/4) вранці і меншої частини, що залишилася, близько полудня.

У цьому плані слід звернути увагу на те, що кожен період лікування глюкокортикоїдами («схема лікування») повинен бути описаний у цих поняттях, а «зниження» частоти прийому є необхідною процедурою або для активнішої, ніж природні, тому діють у менших дозах. При подібній спрямованості дії синтетичні ГК характеризуються різним співвідношенням глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних властивостей – відповідно, відрізняється і вираженість протизапальної дії, та профілі побічних ефектів. Виходячи з цих відмінностей складено таблиці відносної ефективності та еквівалентних доз ГК, де 5 мг преднізолону відповідають 4 мг метилпреднізолону, 0,75 мг дексаметазону або бетаметазону. Мінералокортикоїдна активність, тобто здатність затримувати натрій, викликати набряки, підвищення артеріального тиску, практично відсутня у метилпреднізолону, дексаметазону та бетаметазону, але незначно виражена у преднізолону, а найвища – у кортизону та гідрокортизону. У зв'язку з цим кортизон і гідрокортизон, з яких розпочинався терапевтичний триумф ГК понад 90 років тому, нині застосовуються для лікування захворювань із гіпофункцією надниркових залоз, а не протизапальною метою.

Сумарна доза. Багато наслідків лікування глюкокортикоїдами – результат кумулятивної дії на тканину (наприклад, остеонекроз, остеопороз та ін.). Тому ми пропонуємо описувати кумулятивну дозу як результат тривалої терапії. В даний час розрахунки кумулятивних доз почали використовуватися досить часто. Ми пропонуємо даний режим терапії глюкокортикоїдами, розраховувати за такою формулою: X мг преднізолону перорально один раз на день (о 8:00) протягом двох тижнів, потім доза зменшується до Y мг преднізолону на день, а надалі описувати кожен крок зменшення мг, відзначаючи тривалість прийому, досягнувши нуля, наприклад через рік (загальна тривалість), вказуючи сумарну дозу = Z мг преднізолону.

Визначення доз глюкокортикоїдів у термінах. Термінологічно дози ГК класифікуються як низька – $\leq 7,5$ мг преднізолону на добу; середня -> 7,5 мг, але менше 30 мг на добу; висока -> 30 мг, але ≤ 100 мг преднізолону на добу і дуже висока -> 100 мг преднізолону на добу,

а також пульс-терапія – ≥ 250 мг преднізолону на добу протягом одного або декількох днів.

Як згадувалося вище, глюкокортикоїди викликають геномні та негеномні ефекти. Для геномних ефектів рівень насичення цитозольних рецепторів змінюється як прямий модулятор інтенсивності терапевтичного ефекту. На жаль, немає точних методик, що описують взаємозв'язок між введеною дозою ГК та блокуванням рецепторів. Крім того, необхідно взяти до уваги широку індивідуальну відмінність у концентраціях плазми крові при застосуванні однієї і тієї ж разової (пероральної) дози глюкокортикоїду. Однак на основі залежності постійного зв'язування було встановлено, що пероральні дози 7,5 мг та 15 мг преднізолону призводять до насичення рецепторів препаратом на 42% та 63% відповідно через вісім годин після введення. Згідно з цим розрахунком, більш високі дози (наприклад, 100 мг або більше) споживаються для майже повного насичення рецепторів. Такі дозування разом з їх ускладненнями, обумовлені тим фактом, що клініцисти у своїй повсякденній практиці індивідуально визначають дози глюкокортикоїдів, вибір яких грубо емпіричний, але чітко згрупований навколо 7,5, 30 і 100 мг еквівалента преднізолону в добу. Ми використовували ці дози для визначення термінології, запропонованої нижче.

Низька доза. Ми розглядаємо лікування низькими дозами глюкокортикоїдів як лікування преднізолоном або його еквівалентом $\leq 7,5$ мг на день, тому що ця доза насичує менше 50% рецепторів. Цей діапазон доз часто використовується для підтримуючої терапії багатьох ревматологічних та інших захворювань, що потребують призначення глюкокортикоїдів. При такій дозі очікується невелика кількість побічних ефектів (таких, наприклад, як остеопороз). Визнання того, що відносний гіпокортицизм спостерігається при ГК-терапії хронічних запальних захворювань (наприклад, ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія), це змушує деяких дослідників призначати низькі дози глюкокортикоїдів як замісну терапію при зниженій функції надниркових залоз. Дози від 7,5 до 30 мг преднізолону ефективні, якщо вони призначаються спочатку різних захворювань. Однак, у цьому плані є «природний бар'єр», оскільки вузькі фахівці не по-

чинають лікувати більшість пацієнтів, наприклад, з саркоїдозом, неускладненим ревматоїдним артритом, ревматичною поліміалгією, і призначають їм дози вище 30 мг на добу в еквіваленті на преднізолон.

Середня доза. Ми бачимо, що доза $>7,5$ мг, але ≤ 30 мг преднізолону на добу є середньою, тому що концентрація препарату призводить до значно більшого зв'язування з рецепторами в межах від 50%, але нижче 100%.

Високі дози. Ми вважаємо дозу від >30 мг до ≤ 100 мг в еквіваленті на преднізолон на добу високою дозою. Це пов'язано з тим, що дані дозування максимально зв'язуються з рецепторами, тобто призводять до майже повного їх насичення приблизно при 100 мг/день, тоді як 100% ефекти геномних глюкокортикоїдів можуть проявлятися при дозі 10 мг/добу. Як визначено вище, зазвичай і успішно ці дозування застосовують як початковий період лікування підгострих ревматичних захворювань, таких як безпечні життю загострення або вісцеральні ускладнення ревматоїдного артриту або інші ураження сполучної тканини. Ці дози не можна призначати для тривалої терапії через побічні ефекти.

Дуже висока доза. Ми вимірюємо добову дозу >100 мг в еквіваленті на преднізолон як дуже високу, тому що при прийомі вище 100 мг відбувається практично 100% зв'язок (насичення) з цитозольними рецепторами. Таким чином, збільшення дози може впливати на фармакодинаміку (наприклад, збільшення кількості рецепторів та їх подальше насичення), прискорений синтез рецепторів, але також може додаватися додатковий терапевтичний ефект за рахунок інших ефектів. Це передбачає, що додаткова терапевтична користь дуже високої дози може бути отримана за рахунок якісних негеномних ефектів. Ці ефекти або опосередковуються мембранозв'язуючими рецепторами, або ініціюються фізико-хімічними взаємодіями з клітинними мембранами. Поки неясно, чи мають вони значне терапевтичне значення, але експериментальні дані свідчать, що ці ефекти виявляються дедалі більше при дозах 100 мг/день.

Пульс-терапія. Ми розглядаємо «пульс-терапію» як специфічне терапевтичне дозування, яке стосується введення ≥ 250 мг еквівален-

та преднізолону на день (зазвичай внутрішньовенно) протягом одного або декількох (зазвичай ≤ 5) днів. Ми розуміємо, що цей вид терапії, переважно, відноситься до дуже високої дози, що вводиться, ніж до тривалості застосування. Ми маємо альтернативні аргументи на підтримку цього аргументу. По-перше, у звичайній клінічній практиці дози 250 мг/добу та вище використовуються лише в рамках пульс-терапії. Таким чином, ці концентрації вводяться виключно за кілька днів, але потім відразу ж і повністю елімінуються. Другий аргумент полягає в тому, що підвищення доз корелює з негеномними ефектами глюкокортикоїдів. Цілком природно, що це призводить до клінічних результатів. Часте використання кортикостероїдів та їх пульс-терапія зазвичай ефективні при загостреннях імунологічно опосередкованих захворювань.

Додаткові дози ГКС, що інгібують надлишкові імунні процеси, безумовно, роблять внесок у терапевтичний результат, допомагаючи купірувати гостроту загострень. Часті призначення або пульс-терапія глюкокортикоїдами призначаються обґрунтовано при саркоїдозі II ст, деяких ідіопатичних інтерстиціальних захворюваннях легень, системному червоному вовчаку, системному васкуліті, поліміозиті та ревматоїдному артриті, оскільки їх перебіг характеризується частими загостреннями і особливо тяжкими формами. Не опосередковані ефекти, викликані дуже високими дозами, можуть бути пов'язані з геномним ефектом, пов'язаним із цитозольними глюкокортикоїдними рецепторами. Пульс-терапія застосовується у випадках важких загострень, коли можна збільшити період введення метилпреднізолону до 5–7 днів. Така тактика може призвести до регресу клінічної симптоматики у високій частці випадків при відносно низькій частоті побічних ефектів. Негеномні механізми дії глюкокортикоїдів також пояснюють позитивний терапевтичний ефект пульс-терапії та при неревматоїдних захворюваннях. До них відносяться травми хребта, імунна тромбоцитопенія, ювенільний дерматоміозит, ювенільний хронічний артрит, неврит зорового нерва, гломерулонефрит, що швидко прогресує, і вульгарна пухирчатка. Негеномні ефекти мають свої характеристики, такі як дуже рання клінічна відповідь, яка екстраполює ефекти від доза-реакції при тривалій терапії низькими дозами.

Висновки

У поданій роботі наведено спробу пов'язати розрізнені дані та покласти їх в основу детального розуміння. Вивчення системи понять та термінів, а також характеристик окремих ГКС-х препаратів здійснювалася в надії на те, що аналіз та оптимізація наукового вивчення розкриє багато сторін цієї проблеми в аспекті механізму дії та клінічного застосування. Ми наголошуємо, що наш дослідницький підхід є нашою точкою зору, але узгоджується із сучасними міжнародними протоколами. Незважаючи на те, що глюкокортикоїди мають велику терапевтичну перевагу і широко використовуються. Багато питань ще потрібно розпізнати. До них відносяться оптимізація контролю та обґрунтованість призначення різних доз та режимів, а також зниження ускладнень даної терапії. Цілком природно, потрібні подальші дослідження, щоб отримати більш точне розуміння цієї проблеми і як наслідок, ймовірно, визначить майбутній перегляд номенклатури та консенсусів.

Слід зазначити, що подана інформація не претендує на повноту та подальші дослідження, щоб отримати глибше розуміння цієї проблеми і це визначатиме майбутній перегляд номенклатури та консенсусів. Також представлена інформація не претендує на повноту і повинна використовуватися як інструмент, що допомагає користувачеві зрозуміти та оцінити потенційні варіанти діагностики та лікування. Ми не включали широко докладну інформацію про стани, лікування, ліки, побічні ефекти або ризики, які можуть стосуватися конкретного пацієнта. Ця інформація не підтверджує будь-які методи лікування або ліки як безпечні, ефективні або схвалені для лікування пацієнта з конкретним захворюванням.

Рекомендована література

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8:97–104. DOI: 10.1136/ard.8.2.97
2. Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л. Глюкокортикоїди у лікуванні хворих на бронхообструктивні та інтерстиційні захворювання легень Український пульмонологічний журнал. 2015, №2. – С. 34–36.
3. Биченко О. В., Литвиненко О. В. СИСТЕМНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРІДНА ТЕРАПІЯ © Биченко О. В., Литвиненко О. В., Український пульмонологічний журнал. 2017 №4. С. 62–67.
4. Buttgereit, F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids [Text] / F. Buttgereit, C. Stahn // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 525–533.
5. Hardy RS, Raza K., Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020.16:133–144. DOI: 10.1038/s41584-020-0371-y
6. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgereit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;24;10:1744. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01744
7. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, Kumari S, Hu Z, Fraser IDC, Moir S, Tsang JS, Germain RN. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216:384–406. DOI: 10.1084/jem.20180595
8. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol.* 2002;135:511–519. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704474
9. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:525–533. DOI: 10.1038/ncprheum0898
10. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, Bottoms SE, Redford JE, Woodman P, Brown TJ, Webber SE, Foster ML. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation activity. *J Immunol.* 2001;166(3):1975–82. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.1975
11. Коваленко В. М., Яременко О. Б., Шуба Н. М. Головач І. Ю., Рекалов Д. Г., Борткевич О. П., Маньковський Б. М., Триполка С. А. Принципи засто-

- сування глюкокортикоїдів у лікуванні ревматичних хвороб з урахуванням їх ефективності та безпеки РЕВМАТОЛОГІЯ наука-практиці. №1• Лютий 1918 р. – С. 24–26.
12. Тодосенко Н. М., Корольова Ю. А., Хазіахматова О. Г., К. А. Юрова К. С., Литвинова Л. С. Геномні та негеномні ефекти глюкокортикоїдів Гени&клітини Том XII, № 1, 2017. – С. 27–33.
 13. Мохорт Т. В. Глюкокортикостероїди у загальнолікарській практиці: зважений підхід та особливості тривалого ведення пацієнтів МІЖНАРОДНІ ОГЛЯДИ: клінічна практика та здоров'я 2 2021. – С. 82–93.
 14. Altonsy MO, Sasse SK, Phang TL, Gerber AN. Context-dependent cooperation between nuclear factor κ B (NF- κ B) and the glucocorticoid receptor at a TNFAIP3 intronic enhancer: a mechanism to maintain negative feedback control of inflammation. *J Biol Chem.* 2014;289:8231–8239. DOI: 10.1074/jbc.M113.545178
 15. Almawi WY, Melemedjian OK. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *J Leukoc Biol.* 2002;71:9–15
 16. Бертрам Г. Катцунг Базисна та клінічна фармакологія в 2-х т. Том 2 / Пер. з англ. – М. – СПб.: Біном-Діалект, 1990. 670 с., Іл.
 17. Schmidt P. et al. Pharmacokinetics of prednisolone in children: an open-label, randomised, two-treatment cross-over trial investigating the bioequivalence of different prednisolone formulations in children with airway disease September 2019 *BMJ Paediatrics Open* 3(1):e000520 DOI:10.1136/bmjpo-2019-000520
 18. Jiang Ch. L., Liu L., Li Zh. et al. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms. *Steroids* 2015; 102: 27–31.
 19. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019;38:336–339. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000595
 20. Shimba A, Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143
 21. Chotiyanwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:437–447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0
 22. Lianne S., Gensler, MD Glucocorticoids Complications to Anticipate and Prevent *Neurohospitalist.* 2013 Apr; 3(2): 92–97 DOI: 10.1177/1941874412458678

23. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, Gabay C, van Laar JM, Nebesky JM, Pethoe-Schramm A, Salvarani C, Donath MY, John MR, SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267–276. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30636-x
24. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol*. 2002;135:511–519. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704474
25. Ratman D., Berghe W. V., Dejager L. et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: A scope beyond tethering. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013; 380(1-2): 41–54.
26. Cindy Stahn, Frank Buttgereit Genomic and nongenomic effects of glucocorticoid
27. Anca Emanuela Muşetescu, Cristina Criveanu, Anca Bobircă, Alesandra Florescu, Ana-Maria Bumbea and Florin Bobircă Applications of Corticosteroid Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases Submitted: May 28th, 2021 Reviewed: June 4th, 2021 Published: July 10th, 2021 DOI: 10.5772/intechopen.98720
28. Ф. Феліг, Д. Бакстер, А. Е. Бродус, Л. А. Фромен Ендокрінологія та метаболізм у 2-х томах, «Медицина» 1985.
29. F Buttgereit I, M Wehling, G R Burmester Affiliations expand PMID: 9588727 DOI: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M Under Creative Commons License: Attribution. New concept of modular action of glucocorticoids. *Glucocorticoid therapy for rheumatic diseases. rheumatoid arthritis*, 1998 г.; 41 : 761–67.
30. Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: the force that drives the immune system. *Immunology Today* 2000; 21:192–9. pubmed science network google scientist.
31. Kirwan Jr. Effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *Glucocorticoid Late Dose Panel Arthritis and Rheumatism Commission. N Engl J Med* 1995; 333 : 142–6. cross reference pubmed science network google scientist.
32. Burs M., Verhoeven A. S., Marcusse H. M., van de Laar M. A., Westhovens R., van Denderen J. K. and etc . Randomized comparison of detection of prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with dose detection and

- sulfasalazine monotherapy in rheumatoid arthritis. Lancet 1997; 350 : 309–18.
cross reference pubmed science network google scientist.
33. Ходош Е. М., Нартов П. В., Яковенко О. К., Асоян І. М., Сирота В. В. Логіка глюкокортикоїдної терапії АСТМА ТА АЛЕРГІЯ • 1 • 2023 – С. 63–71.

Навчальне видання

Ходош Едуард Михайлович
Лісовий Володимир Миколайович
Щербань Микола Гаврилович
Нартов Павло Вікторович
Безродна Анастасія Ігорівна
Асоян Ірина Миколаївна

ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

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

Видається в авторській редакції

Комп'ютерна верстка *А. Т. Гринченка*

Підписано до друку 31.05.2023.

Формат 60×84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times.

Обл.-вид. арк. 6. Ум. друк. арк. 8,6. Тираж 100 прим.

Вид. № 3163

Видавництво «Право» Національної академії правових наук України
та Національного юридичного університету імені Ярослава Мудрого,

вул. Чернишевська, 80, м. Харків, 61002, Україна

E-mail для авторів: verstka@pravo-izdat.com.ua

E-mail для замовлень: sales@pravo-izdat.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції — серія ДК № 4219 від 01.12.2011

Виготовлено у друкарні ТОВ «ПРОМАРТ»,

вул. Весніна, 12, Харків, 61023, Україна

Тел. (057) 717-25-44

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції — серія ДК № 5748 від 06.11.2017