



КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ

Заболевания надпочечников

Ченгельбаева Т, 756 Педиатрия

Недостаточность надпочечников

- - патология, отмечающаяся при недоразвитии или нарушении функции коры надпочечников вследствие различных заболеваний (таких, как острая кровопотеря, туберкулез, аутоиммунные заболевания - когда иммунная система начинает действовать против собственных тканей организма) и снижении синтеза гормонов. Поскольку определенное количество гормонов все же вырабатывается, симптомы могут не проявляться до тех пор, пока не возникнет ситуация, требующая повышения секреторной активности коры надпочечников, например при возникновении сопутствующих заболеваний, травмах, стрессах, возникающих вследствие хирургических вмешательств.

- Недостаточность надпочечников часто является следствием аутоиммунных заболеваний, связанных с разрушением специфических клеток желудка, что ведет к анемии, а также клеток щитовидной, паращитовидной, поджелудочной желез. Для недостаточности надпочечников характерны потеря аппетита, веса и жидкости, гипогликемия (снижение уровня глюкозы крови) и припадки. Часто отмечаются понос, рвота, боль в животе, изменение пигментации кожи (золотисто-бронзовый цвет кожи), особенно в кожных складках, на лице, шее, спине, ладонях и суставах. Может отмечаться потемнение кожи половых органов, локтей, а также множество рассеянных темных родинок или веснушек. Серые или коричневые пигментные пятна могут периодически появляться на щеках, деснах, языке.

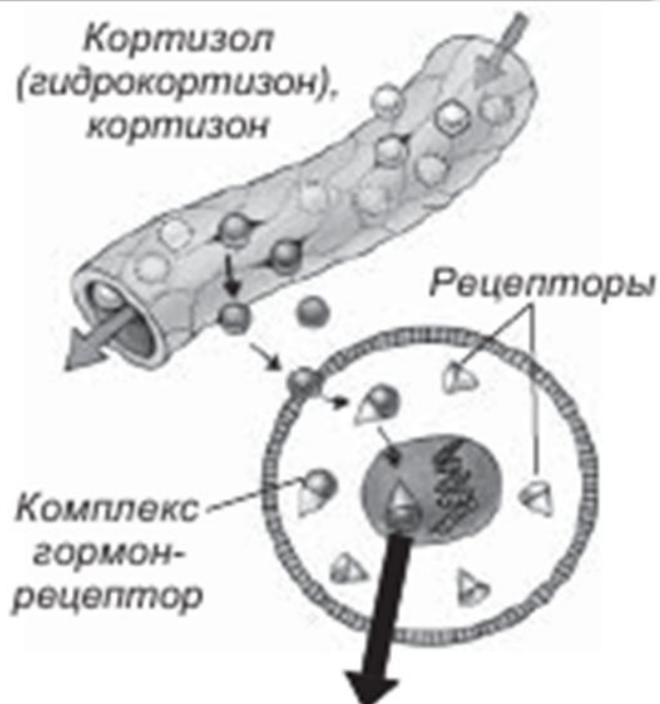
- Основным принципом заместительной терапии ХНН и аддисонического криза является сочетанное использование препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов, которые поддерживают жизненно важные функции: обеспечивают адаптацию организма к стрессовым воздействиям внешней среды и сохранение водно-солевого баланса. Предпочтение отдают гидрокортизону, преднизолону, флудрокортизону. Гидрокортизон обладает как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием.
- Монотерапия минералокортикоидами или глюкокортикоидами проводится в небольшом проценте случаев. В настоящее время в клинической практике широко используются эффективные и удобные в употреблении таблетированные препараты гидрокортизона и флудрокортизона.

- Большинство больных с ХНН нуждаются в постоянной заместительной глюкокортикоидной терапии, чаще всего с этой целью используются гидрокортизон и преднизолон. Предпочтение отдается гидрокортизону, который обладает как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием. Заместительная терапия глюкокортикоидами должна имитировать физиологическую секрецию этих гормонов. Согласно циркадному ритму глюкокортикоидов, гидрокортизон или преднизолон при легкой форме следует назначать в утренние часы, при заболевании средней тяжести — утром и после обеда.
- При постоянной заместительной терапии ХНН доза гидрокортизона у детей раннего возраста ориентировочно должна составлять 1–3 мг, а у больных старшего возраста — до 15 мг и 7,5 мг соответственно



ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- ◆ **Природные:**
кортизона ацетат,
гидрокортизона ацетат
и гемисукцинат
- ◆ **Синтетические:**
преднизолон, преднизон,
триамцинолон,
дексаметазон,
бетаметазон и др.



- ↓ или ↑ иРНК, депрессия или регрессия генов
- ↓ или ↑ ферментов, различные биологические эффекты

Классификация глюкокортикоидов по химической структуре

Природные (эндогенные) глюкокортикоиды:	кортизол гидрокортизон гидрокортизона ацетат
Синтетические нефторсодержащие глюкокортикоиды	преднизолон преднизон метилпреднизолон
Синтетические фторсодержащие глюкокортикоиды:	дексаметазон триамцинолон бетаметазон флупреднизолон параметазон

Классификация глюкокортикоидов по продолжительности действия

Препараты короткого действия (8-12 часов):

гидрокортизон кортизон

Препараты средней длительности действия (12-36 часов):

преднизолон метилпреднизолон
• триамцинолон

Препараты длительного действия (36-72 часа)

параметазон бетаметазон
дексаметазон



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- Противовоспалительное (все фазы):
 - ✓ ↓ фосфолипазы A_2 (через липокортин) \Rightarrow ↓ простагландинов (+ через ЦОГ-2) и лейкотриенов
 - ✓ ↑ нейтрофилов, ↓ лимфо-, моноцитов, эозинофилов
 - ✓ ↓ активности кининов и бактериальных токсинов, высвобождения гистамина, синтеза гиалуронидазы, проницаемости капилляров \Rightarrow стабилизация клеточных мембран, ↓ отека
 - ✓ ↓ функции нейтрофилов и макрофагов (интерлейкин 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) \Rightarrow ↓ клеточных реакций воспаления
 - ✓ ↓ пролиферации фибробластов, синтеза коллагена \Rightarrow ↓ репаративная фаза, образование рубцов, заживление ран





ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Иммуносупрессивное:**
 - ✓ антагонисты иммуностимулирующих гормонов (СТГ, факторы тимуса, андрогены)
 - ✓ ↓ пролиферацию лимфоидной ткани; в больших дозах — инволюция иммунокомпетентных органов
 - ✓ ↓ клеточный иммунитет — ↓ миграцию в кровь стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов из костного мозга, тимуса;
↓ активность Т- и в меньшей степени В-лимфоцитов
⇒ ↓ образование АТ
- **Противоаллергическое:** ↓ высвобождения гистамина, десенсибилизация H_1 -рецепторов к медиаторам аллергии
- **Противошоковое и антитоксическое:** ↑ метаболической активности печени, ↓ проницаемости ГЭБ для токсинов и др.

- Критерием адекватности глюкокортикоидной терапии являются поддержание нормальной массы тела, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и признаков передозировки гормонов, гиперпигментации кожи, нормальное артериальное давление.
- Если при использовании глюкокортикоидов не происходит нормализации артериального давления, отсутствует прибавка в весе, сохраняется гипонатриемия, необходимо назначить минералокортикоиды. Комбинированная терапия глюко- и минералокортикоидами, как правило, необходима большинству больных с тяжелой формой ХНН

Нанизм

заболевание , возникающее при отсутствии или снижении соматотропной активности аденогипофиза в результате продукции аномального СТГ или из-за снижения тканевой чувствительности к нему.

(Эндокринология подростков» Строев Ю. И.)

Главный признак-
маленький рост с общей
миниатюрностью, с
мелкими чертами

« кукольного » лица с
западающим носом и
большим выступающим
лбом.



- Кожа бледная, часто с желтоватым оттенком, сухая(обусловлено относительной или абсолютной тиреоидной недостаточностью).
- У нелеченных больных развивается геродерма
- Задержка сроков дифференцировки окостенения скелета.

Лечение

Устранение причины заболевания

Заместительная гормонотерапия

Диета

Соматропин

Механизм действия :

Гормон роста человека (гормон передней доли гипофиза). Стимуляция синтеза в печени и других тканях инсулинподобного ростового фактора-1 (IGF-I - соматомедин С) - анаболический эффект. Длительность действия 12-48 ч.

Фармакологические эффекты

- Стимуляция продольного роста из-за влияния на хрящевые зоны роста трубчатых костей: увеличение количества и размера клеток скелетных мышц, стимуляция синтеза хондроитин-сульфата и коллагена, повышение почечной экскреции гидроксипролина, повышение массы эритроцитов за счет стимуляции эритропоэтином.
- Снижение чувствительности к инсулину, мобилизация свободных жирных кислот; задержка ионов фосфора, натрия и калия; повышение синтеза белков

Фармакокинетика

- F 65-80%. $T_{1/2}$ при в/в введении - 20-30 мин, при в/м и п/к введении - 3-5 ч. Биотрансформация преимущественно в почках и печени. В почечных клетках распадается на аминокислоты, которые возвращаются в системную циркуляцию. Элиминация с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Заместительная терапия в детском возрасте у пациентов с недостаточностью эндогенного гормона роста (гипофизарный нанизм).
- \diamond В/м при недостатке роста вследствие неадекватной эндогенной секреции гормона роста - 12 МЕ/м^2 площади поверхности тела в неделю, или $0,6 \text{ МЕ/кг/нед}$; при неэффективности дозу увеличивают до $20 \text{ МЕ/м}^2/\text{нед}$, или до $0,8 \text{ МЕ/кг/нед}$. Недельную дозу следует разделить на 3-6 инъекций (по 4 МЕ/м^2 площади поверхности тела, или $0,2 \text{ МЕ/кг}$). Инъекции следует производить вечером.
- нарушение роста из-за недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста, ДГР), нарушение роста, связанное с синдромом Шерешевского-Тернера, нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью, синдром Прадера-Вилли (СПВ), для улучшения роста и строения тела. Диагноз СПВ должен быть подтвержден надлежащим генетическим тестированием;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к соматропину или к любому из вспомогательных веществ, при наличии каких-либо признаков активного злокачественного новообразования. Внутричерепные опухоли должны быть неактивными и противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения гормоном роста, для стимулирования роста у детей с закрытыми зонами роста эпифизов, пациенты с острой критической болезнью, имеющие осложнения после операции на открытом сердце, брюшной полости, множественных случайных травм, острой дыхательной недостаточности или аналогичных состояний, не должны лечиться соматропином, у детей с хронической почечной недостаточностью, лечение препаратом должно быть прервано во время трансплантации почек, синдром Прадера-Вилли в случае выраженного ожирения и нарушений дыхания, беременность и период лактации.

Побочные эффекты

- **Часто:** парестезия у взрослых, преходящие местные реакции кожи у детей, гиперемия, зуд и боль в месте инъекции, скованность в конечностях, артралгия, миалгия у взрослых, периферические отеки у взрослых, формирование антител;
- **Нечасто:** кистевой туннельный синдром у взрослых, парестезия у детей, скованность в конечностях, артралгия, миалгия у детей, периферические отеки у детей;
- **Редко:** панкреатит у детей, сахарный диабет типа II, доброкачественная внутричерепная гипертензия, реакции гиперчувствительности (в т.ч. анафилактические реакции), отит среднего уха, снижение функции щитовидной железы, снижение концентрации Т4 в сыворотке крови, эпифизеолиз головки бедра, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, асептический некроз головки бедренной кости, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гинекомастия, отек диска зрительного нерва, подвывих бедренного сустава у детей, ускорение роста существовавшего ранее невуза, прогрессирующее сколиоза;
- **Очень редко:** лейкемия.

Список Литературы

- **Часто:** парестезия у взрослых, преходящие местные реакции кожи у детей, гиперемия, зуд и боль в месте инъекции, скованность в конечностях, артралгия, миалгия у взрослых, периферические отеки у взрослых, формирование антител;
- **Нечасто:** кистевой туннельный синдром у взрослых, парестезия у детей, скованность в конечностях, артралгия, миалгия у детей, периферические отеки у детей;
- **Редко:** панкреатит у детей, сахарный диабет типа II, доброкачественная внутричерепная гипертензия, реакции гиперчувствительности (в т.ч. анафилактические реакции), отит среднего уха, снижение функции щитовидной железы, снижение концентрации Т4 в сыворотке крови, эпифизеолиз головки бедра, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, асептический некроз головки бедренной кости, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гинекомастия, отек диска зрительного нерва, подвывих бедренного сустава у детей, ускорение роста существовавшего ранее невуза, прогрессирующее сколиоза;
- **Очень редко:** лейкемия.