

нирками. Десмопресин менше піддається деградації пептидазами, і період його напіввиведення з плазми становить 75 хв.

Небажані ефекти

Небажаних ефектів мало, і переважно вони мають серцево-судинний характер: внутрішньовенне введення вазопресину здатне спричинити спазм вінцевих артерій зі стенокардією, але цей ризик можна мінімізувати, якщо вводити антидіуретичні пептиди інтраназально.

КІРКОВА РЕЧОВИНА НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Надніркові залози складаються з двох частин: внутрішньої мозкової речовини, яка секретує катехоламіни (див. розд. 15), і зовнішньої кіркової речовини (кори), яка виділяє стероїди надніркових залоз. Кора складається з трьох концентричних зон: клубочкової зони (зовнішній шар), що виробляє мінералокортикоїди, пучкової зони, яка продукує глюкокортикоїди, і найглибшої сітчастої зони, що синтезує попередники андрогенів. Основні стероїди надніркових залоз мають глюкокортикоїдну та мінералокортикоїдну активність⁴. Секрецію корою андрогенів (див. розд. 36) у цьому розділі не розглянуто.

Мінералокортикоїди регулюють водний та електролітний баланс, а головним ендогенним гормоном є альдостерон. Глюкокортикоїди суттєво впливають на обмін вуглеводів і білків, а також чинять потужну регуляторну дію на захисні механізми (розд. 7 і 27). Надніркова залоза виділяє суміш глюкокортикоїдів; в організмі людини основним гормоном є кортизол, а у гризунів – кортикостерон. Мінералокортикоїдні та глюкокортикоїдні ефекти природних стероїдів відокремлені не повністю, а деякі глюкокортикоїди виявляють досить значний вплив на водний та електролітний баланс. Насправді, і гідрокортизон, і альдостерон є однаково активними щодо рецепторів мінералокортикоїдів, але в чутливих до мінералокортикоїдів тканинах, таких як нирки, під дією 11β -гідроксистероїддегідрогенази 2-го типу гідрокортизон перетворюється в неактивний метаболіт – кортизон⁵, і це не дає тканині реагувати на гідрокортизон. Цікаво згадати про збільшення доказів того, що синтез кортикоїдів частково відбувається поза наднірковими залозами, у таких органах, як тимус та шкіра

⁴ Вони отримали такі назви, бо перші експериментатори помітили, що окремі фракції екстрактів з надніркових залоз спричиняли або зміни рівня глюкози в крові, або затримання солей та води.

⁵ Як не дивно, але саме кортизон спочатку продемонстрував потужну протизапальну активність під час класичних досліджень Ф. Генча в 1949 р. Причиною цієї аномалії є наявність у деяких тканинах ферменту 11β -гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу, що може відновлювати кортизон до кортизолу (тобто гідрокортизону), тим самим повертаючи його біологічну активність.

(див.: Talaber et al., 2015; Hannen et al., 2017), завдяки чому з'являються перспективи місцевого контролю запальних процесів.

За винятком замісної терапії, глюкокортикоїди найчастіше застосовують з огляду на їхні протизапальні та імуносупресивні властивості (див. розд. 27). У цьому терапевтичному контексті їхні метаболічні та інші впливи розглядають як небажані побічні ефекти. Розроблено синтетичні стероїди, у яких глюкокортикоїдні й мінералокортикоїдні ефекти частково відокремлені (табл. 34.2), проте повністю розділити протизапальний та інші ефекти глюкокортикоїдів поки що не вдалося.

▼ Надніркові залози необхідні для життя, і тварини, позбавлені цих залоз, здатні виживати лише в умовах суворого контролю. У людей дефіцит вироблення кортикостероїдів, який називають хворобою Аддісона, характеризується м'язовою слабкістю, низьким артеріальним тиском, депресією, анорексією, втратою маси тіла та гіпоглікемією. Хвороба Аддісона може мати аутоімунну етіологію або бути вторинною щодо руйнування залози хронічними запальними станами, такими як туберкульоз.

Коли кортикостероїди виробляються в надлишку, клінічна картина залежить від того, які молекулярні впливи переважають. Надмірна активність глюкокортикоїдів призводить до синдрому Кушінга, прояви якого показано на рис. 34.7. Це може бути зумовлено гіперсекрецією з надніркових залоз або тривалим терапевтичним використанням глюкокортикоїдів. Надмірне утворення мінералокортикоїдів призводить до затримки Na^+ і втрати K^+ . Це може бути спричинено гіперактивністю чи пухлинами надніркових залоз (первинний гіперальдостеронізм або синдром Конна, незвичайна, але важлива причина артеріальної гіпертензії; див. розд. 23) або надмірною активацією ренін-ангіотензійної системи, яка спостерігається при деяких формах захворювань нирок, цирозі печінки або застійній серцевій недостатності (вторинний гіперальдостеронізм).

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

Синтез та вивільнення

Глюкокортикоїди не зберігаються в надніркових залозах, а синтезуються під впливом циркулюючого АКТГ, що виділяється з передньої частки гіпофіза (див. рис. 34.4), і шляхом пульсації викидаються в кров. Поки глюкокортикоїди постійно виділяються, у здорових людей їх секреція має чітко визначений циркадний ритм, при цьому чиста концентрація у крові є найвищою рано-вранці, поступово зменшуючись протягом дня і досягаючи найнижчої позначки ввечері або вночі. Саму секрецію АКТГ (яка за своєю природою також відбувається шляхом пульсації) регулюють КРГ, що виділяється з гіпоталамуса, і вазопресин, який вивільняється із задньої частки гіпофіза. Викид як АКТГ, так і КРГ, у свою чергу, рефлексивно пригнічується внаслідок підвищення концентрації глюкокортикоїдів у крові.

Опіїдні пептиди також здійснюють контроль секреції КРГ, а психологічні фактори, надмірна спека або холод, травми чи інфекції і собі можуть впливати на вивільнення як вазопресину, так і КРГ.

Таблиця 34.2 Порівняння основних кортикостероїдних засобів, що використовуються для системної терапії (із застосуванням гідрокортизону як стандарту)

Сполуки	Відносна спорідненість до GR	Приблизна відносна ефективність при клінічному застосуванні		Тривалість дії після пероральної дози ^a	Примітки
		Проти-запальна	Натрій-утримувальна		
Гідрокортизон (кортизол)	1	1	1	Коротка	Препарат вибору для замісної терапії
Кортизон	0 (проліки)	0,8	0,8	Коротка	Неактивний до перетворення на гідрокортизон; не застосовується як протизапальний засіб через мінералокортикоїдну дію
Дефлазакорт	0 (проліки)	3	Мінімальна	Коротка	Перетворюється плазмовими естеразами в активний метаболіт. Корисність подібна до преднізолону
Преднізолон	2,2	4	0,8	Середня	Препарат вибору для системної протизапальної та імуносупресивної дії
Преднізон	0 (проліки)	4	0,8	Середня	Неактивний до перетворення в преднізолон
Метилпреднізолон	11,9	5	Мінімальна	Середня	Протизапальна та імуносупресивна дія
Триамцинолон	1,9	5	Немає	Середня	Відносно токсичніший від інших
Дексаметазон	7,1	27	Мінімальна	Тривала	Протизапальний та імуносупресивний засіб, що особливо застосовують там, де небажана затримка води (наприклад набряк мозку); препарат вибору для пригнічення вироблення АКТГ
Бетаметазон	5,4	27	Незначна	Тривала	Протизапальний та імуносупресивний засіб, особливо застосовують тоді, коли небажана затримка води
Флудрокортизон	3,5	15	150	Коротка	Препарат вибору для мінералокортикоїдних ефектів
Альдостерон	0,38	Немає	500	Не застосовується	Ендогенний мінералокортикоїд

^a Тривалість дії (період напіввиведення в годинах): короткий (8–12); середній (12–36); тривалий (36–72).

Деякі препарати залишаються неактивними до перетворення їх на активні сполуки *in vivo* і тому мають незначну спорідненість до рецепторів глюкокортикоїдів. GR – рецептор глюкокортикоїдів. (Дані щодо відносної спорідненості отримані від: Baxter & Rousseau, 1979)

Біосинтетичним попередником глюкокортикоїдів є холестерин (рис. 34.5). Початкове перетворення холестерину в *pregnenolon* є етапом обмеження швидкості і регулюється АКТГ. Деякі біосинтетичні реакції можна пригнічувати за допомогою лікарських засобів, і такі препарати корисні для лікування хвороби Кушінга або адреналокортикальної карциноми. **Метирапон** запобігає β-гідроксилюванню при C11 і, отже, утворенню гідрокортизону та кортикостерону. Синтез блокується на стадії 11-дезоксикортикостероїдів, а проміжні продукти, які залишаються, не впливають на гіпоталамус і гіпофіз,

тому спостерігається помітне підвищення рівня АКТГ в крові. Унаслідок цього метирапон можна використовувати для тестування вироблення АКТГ, а також для лікування пацієнтів із синдромом Кушінга. **Трилостан** (раніше його застосовували для лікування синдрому Кушінга та первинного гіперальдостеронізму, але нині використання препарату значною мірою обмежено ветеринарними показаннями) блокує більш ранній фермент – *3β-дегідрогеназу*. **Аміноглутетимід** пригнічує початковий етап біосинтетичного шляху та має такий самий загальний ефект, як метирапон.

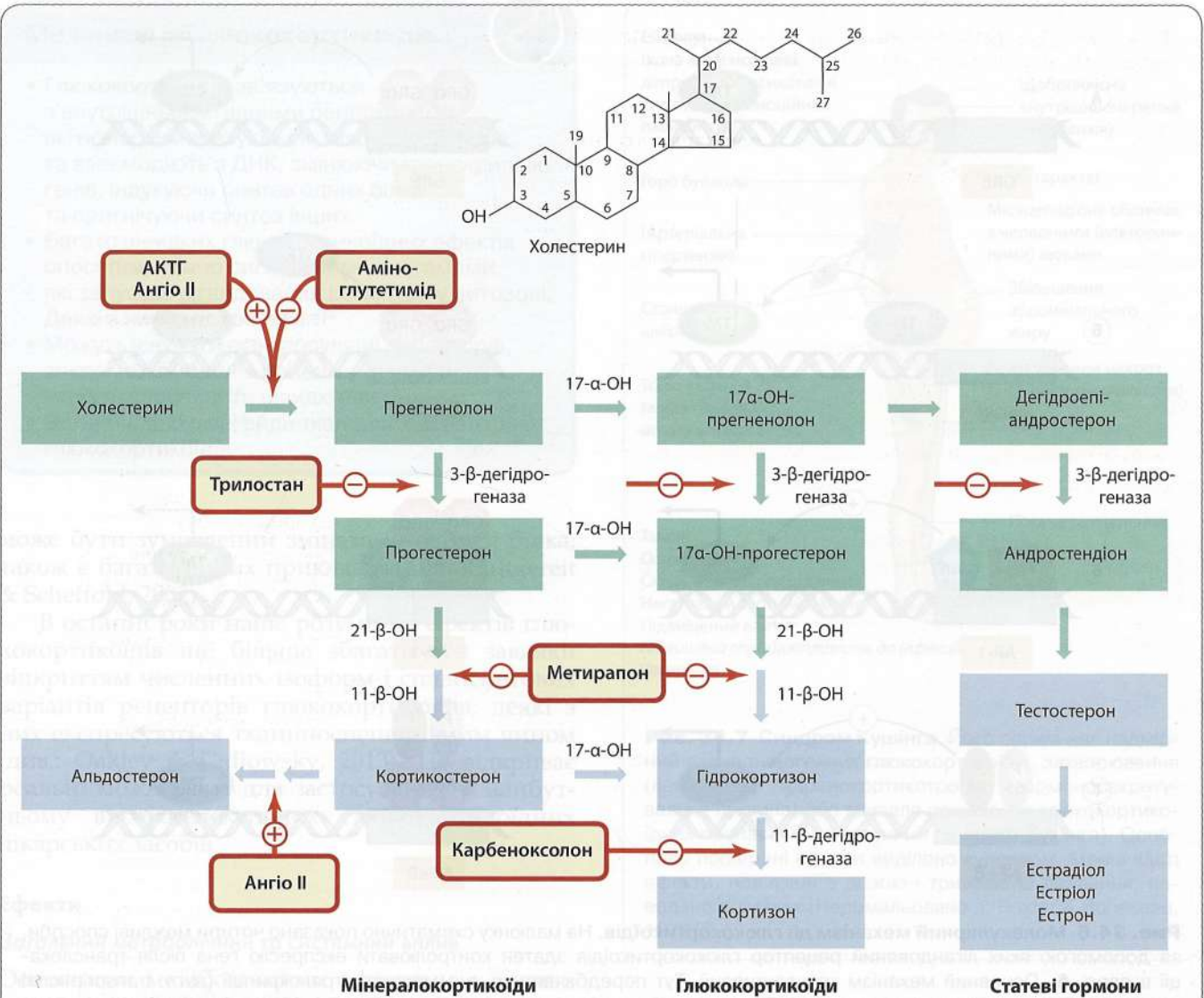


Рис. 34.5 Біосинтез кортикостероїдів, мінералокортикоїдів та статевих гормонів. Усі стероїдні гормони синтезуються з холестерину. Біосинтетичний шлях охоплює послідовні етапи гідроксилювання та дегідрування, що є мішенями для лікарських засобів. Проміжні продукти показано у *зелених прямокутниках*; між шляхами відбуваються взаємоперетворення. У *синіх прямокутниках* наведено гормони, що циркулюють. Лікарські засоби показано у *червоних блоках* біля мішеней для їхньої дії. Глюкокортикоїди виробляються клітинами пучкової зони, а їх синтез стимулюється адренкортикотропним гормоном (АКТГ); альдостерон виробляється клітинами клубочкової зони, а його синтез стимулюється ангіотензином II (*ангіо II*). Метирапон пригнічує синтез глюкокортикоїдів, аміноглутетимід і трилостан блокують синтез усіх трьох типів стероїдів надниркових залоз (докладніше див. у тексті розділу). Карбеноксолон інгібує взаємоперетворення гідрокортизону та кортизону в нирках. Не показано мітоган, який пригнічує синтез гормонів надниркових залоз за допомогою невідомого механізму. Ферменти: *17-α-OH* – 17-α-гідроксилаза; *21-β-OH* – 21-β-гідроксилаза; *11-β-OH* – 11-β-гідроксилаза; *11-β-дегідрогеназа* – 11-β-гідроксистероїддегідрогеназа

Нині у Великій Британії трилостан та аміноглутетимід не застосовують, натомість **кетоназол**, протигрибковий препарат (розд. 54), також пригнічує стероїдогенез і може бути цінним засобом при лікуванні синдрому Кушінга. **Мітоган** пригнічує синтез глюкокортикоїдів прямим (і невідомим) механізмом дії на надниркові залози. Здебільшого його використовують для лікування адренкортикальних карцином.

Механізм дії глюкокортикоїдів

Ефекти глюкокортикоїдів ініціюються взаємодією лікарських засобів зі специфічними внутріш-

ньоклітинними рецепторами глюкокортикоїдів⁶, що належать до надродини ядерних рецепторів хроматину (хоча можуть бути й інші зв'язувальні білки або сайти зв'язування; див.: Norgman et al., 2004). До цієї надродини також входять рецептори мінералокортикоїдів, статевих стероїдів, гормонів щитоподібної залози, вітаміну D₃ та ретиноевої кислоти (див. розд. 3). Насправді, механізм контролю транскрипції складний, в ядрі

⁶ Читачі, будьте уважні! Рецептор глюкокортикоїдів також називають рецептором кортикостероїдів II типу. Рецептор кортикостероїдів I типу – це рецептор мінералокортикоїдів (MR).

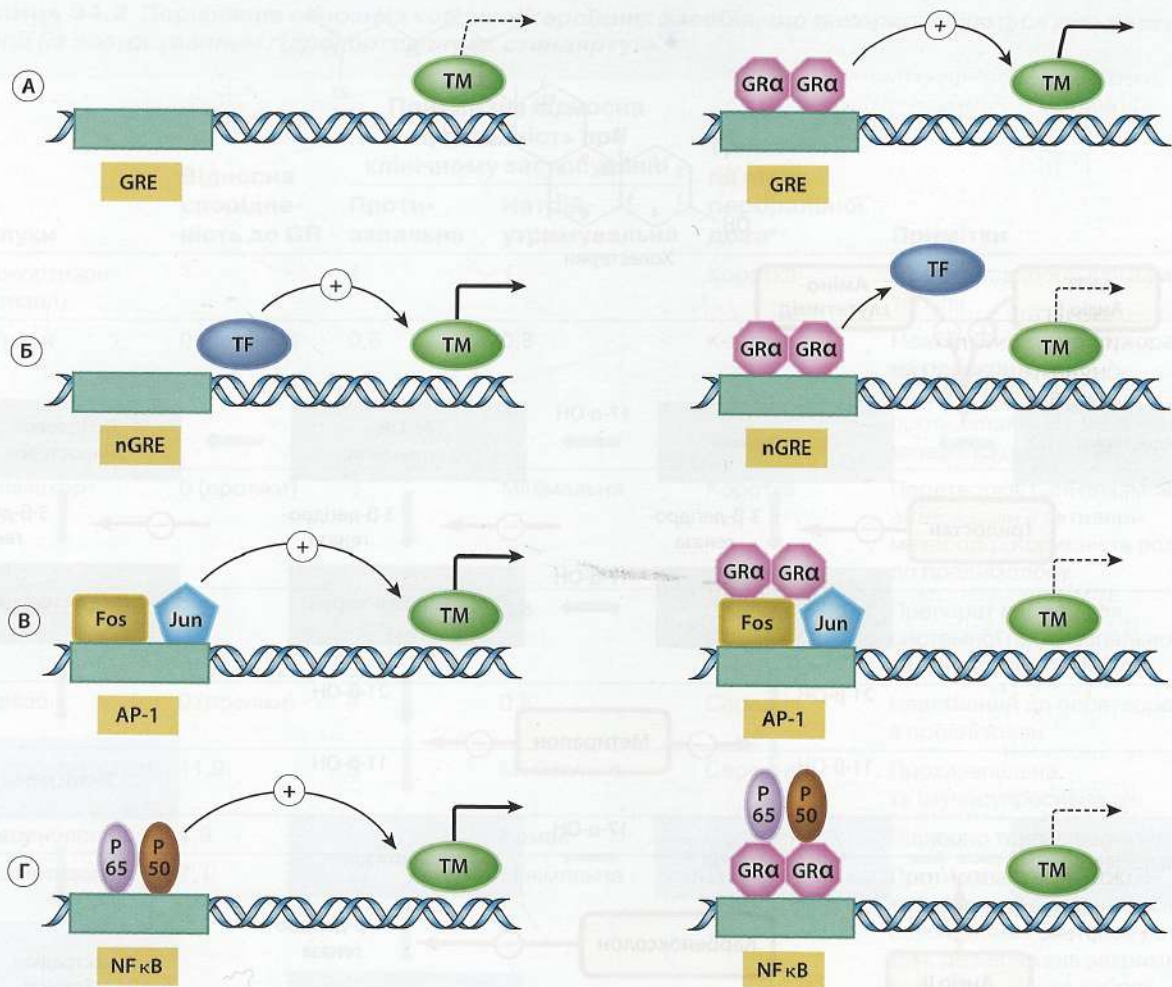


Рис. 34.6 Молекулярний механізм дії глюкокортикоїдів. На малюнку схематично показано чотири можливі способи, за допомогою яких лігандований рецептор глюкокортикоїдів здатен контролювати експресію гена після транслокації в ядро. **А.** Основний механізм трансактивації. Тут передбачається, що механізм транскрипції (*англ.* transcriptional machinery, TM) працює на низькому рівні. Лігандований димер рецептора глюкокортикоїдів (*англ.* glucocorticoid receptor, GR) зв'язується з одним або більше «позитивних» елементів глюкокортикоїдної відповіді (*англ.* glucocorticoid response elements, GRE) у промоторній послідовності (*затінена ділянка*) та підвищує регуляцію транскрипції. **Б.** Основний механізм трансрепресії. MT визначають фактори транскрипції (*англ.* transcription factors, TF). Зв'язуючись із «негативним» GRE (nGRE), рецепторний комплекс витісняє ці фактори, і експресія падає. **В.** Механізм Fos/Jun. Транскрипцію визначає високий рівень факторів транскрипції Fos/Jun, які зв'язуються з їх регуляторним сайтом AP-1. Цей ефект зменшується за наявності GR. **Г.** Механізм ядерного фактора каппа В (NF-κB). Фактори транскрипції P65 і P50 зв'язуються з сайтом NF-κB, сприяючи експресії генів. Цьому запобігає наявність GR, який зв'язує фактори транскрипції, перешкоджаючи їхній дії (це може відбуватися і в цитоплазмі). (Детальніше про структуру рецептора глюкокортикоїдів див. у розд. 3.) (Перемальовано з: Oakley & Cidlowski, 2001)

діють принаймні чотири механізми. Схематично їх показано на рис. 34.6.

Коли вперше було виявлено ядерні ефекти рецепторів глюкокортикоїдів, вважали, що такий механізм може пояснювати всі дії цих гормонів, але дивовижне відкриття відкинуло зазначену ідею. Рейхардт та його колеги (Reichardt et al., 1998), використовуючи трансгенних мишей, у яких рецептор глюкокортикоїдів не міг димеризуватися (а отже, не міг функціонувати в ядрі), з'ясували, що глюкокортикоїди, крім ядерних, здатні спричиняти дуже велику кількість біологічних ефектів. Це свідчило про те, що, на додаток до контролю експресії генів у ядрі, сам лігандований рецептор може ініціювати важли-

ві ефекти передавання сигналу, перебуваючи ще в цитозолі (можливо, навіть існує субпопуляція рецепторів, які постійно там перебувають). Одним із таких ефектів, ймовірно, є взаємодія рецептора з регуляторним комплексом NF-κB (див. рис. 34.6 та розд. 3), а іншими важливими взаємодіями можуть бути сигнальні системи протеїнкінази/фосфатази. Деякі з цих цитозольних впливів дуже швидкі. Наприклад, фосфорилювання, індуковане лігандованим рецептором глюкокортикоїдів за допомогою РКС, надалі спричиняє вивільнення білка *анексину А1*, який має сильний інгібувальний вплив на лейкоцитарну активність та інші протизапальні дії. Ефект виникає протягом декількох хвилин і не

Механізм дії глюкокортикоїдів



- Глюкокортикоїди зв'язуються з внутрішньоклітинними рецепторами, які потім димеризуються, мігрують до ядра та взаємодіють з ДНК, змінюючи транскрипцію генів, індуюючи синтез одних білків та пригнічуючи синтез інших.
- Багато швидких глюкокортикоїдних ефектів опосередковано сигнальними системами, які запускає лігандований рецептор у цитозолі. Деякі з них дуже швидкі.
- Можуть існувати різні популяції рецепторів, зокрема мембранні рецептори, які також можуть спричинити швидкі ефекти.
- Встановлено різні види тканинних рецепторів глюкокортикоїдів.

може бути зумовлений змінами в синтезі білка; також є багато інших прикладів (див.: Buttgeriet & Scheffold, 2002).

В останні роки наше розуміння ефектів глюкокортикоїдів ще більше збагатилося завдяки відкриттям численних ізоформ і сплайсингових варіантів рецепторів глюкокортикоїдів, деякі з них експресують тканинспецифічним чином (див.: Oakley & Sidlowsky, 2013). Це відкриває реальні можливості для застосування у майбутньому високоселективних глюкокортикоїдних лікарських засобів.

Ефекти

Загальний метаболічний та системний вплив

Основними метаболічними ефектами є впливи на обмін вуглеводів і білків. Глюкокортикоїди спричиняють як зменшення поглинання та використання глюкози, так і збільшення глюконеогенезу, що призводить до гіперглікемії (див. розд. 32). Одночасно зростають запаси глікогену, що може бути наслідком секреції інсуліну у відповідь на підвищення рівня цукру в крові. Загалом зменшується синтез білків та збільшується їх розщеплення, особливо у м'язах, що може спричинити виснаження тканин. Катехоламіни та деякі інші гормони спричиняють активацію ліпази через залежну від цАМФ кіназу, синтез якої потребує «дозвільної» наявності глюкокортикоїдів; спостерігається ще кілька прикладів такої дії гормонів. Великі дози глюкокортикоїдів, які приймають упродовж тривалого періоду, призводять до перерозподілу жирових відкладень в організмі, які характерні для синдрому Кушінга (рис. 34.7).

Глюкокортикоїди зазвичай спричиняють негативний баланс кальцію, зменшуючи всмоктування Ca^{2+} у травному тракті та збільшуючи його виведення нирками. Разом із підвищеним розщепленням білка кісткового матриксу це може призвести до остеопорозу. У вищих, нефізіологічних, концентраціях глюкокортикоїди



Рис. 34.7 Синдром Кушінга. Його спричиняє надмірний вплив ендогенних глюкокортикоїдів, захворювання (наприклад, аденокортикотропна гормоносекретувальна пухлина) або тривале приймання глюкокортикоїдних препаратів (ятрогенний синдром Кушінга). Особливо поширені ефекти виділено курсивом. Менш часті ефекти, пов'язані з дозою і тривалістю лікування, наведено в дужках (Перемальовано з: Baxter & Rousseau, 1979)

виявляють певну мінералокортикоїдну дію, спричиняючи затримку Na^+ та втрату K^+ – можливо, пригнічуючи 11β -гидроксистероїддегідрогеназу та впливаючи на рецептори мінералокортикоїдів.

Ефекти механізму негативного зворотного зв'язку на передню частку гіпофіза та гіпоталамус

Як ендогенні, так і екзогенні глюкокортикоїди здійснюють ефекти механізму негативного зворотного зв'язку на секрецію КРГ і АКТГ (див. рис. 34.4), у такий спосіб пригнічуючи секрецію ендогенних глюкокортикоїдів та потенційно зумовлюючи атрофію кори надниркових залоз. При тривалому лікуванні відновлення нормальної функції залоз після припинення приймання препаратів може потребувати багато місяців.

Протизапальні та імуносупресивні ефекти

Ендогенні глюкокортикоїди підтримують протизапальний тонус на низькому рівні та виділяються у підвищеній кількості у відповідь на прозапальні стимули. Отже, тварини з видаленими наднирковими залозами та люди з недостатністю функції надниркових залоз демонструють

підвищену реакцію навіть на слабкі ураження і травми. Виходячи з цього, було висунуто припущення, що порушення адекватної секреції глюкокортикоїдів у відповідь на травму або інфекцію може лежати в основі деяких хронічних патологій людини.

Екзогенні глюкокортикоїди є *найкращими* протизапальними препаратами і при застосуванні з терапевтичною метою пригнічують роботу як вродженої, так і адаптивної імунної системи. Вони припиняють практично всі види запальних реакцій, зумовлених вторгненням патогенів, хімічними або фізичними подразниками чи імунними відповідями, що неправильно розгортаються, наприклад при гіперчутливості або аутоімунних захворюваннях. У разі профілактичного застосування для запобігання відторгненню трансплантата глюкокортикоїди ефективніше пригнічують ініціацію та генерацію імунної відповіді, ніж попереджають дію вже сформованої відповіді, коли вже відбулася клональна проліферація.

Враховуючи, що глюкокортикоїди модифікують експресію такої великої кількості генів (впливають приблизно на 1 % генома), а також те, що ступінь та напрямок регуляції є неоднаковими в різних тканинах і навіть у різний час у процесі захворювання, не дивує складність їхніх протизапальних ефектів.

Впливами на *запальні* клітини є:

- зменшення виходу нейтрофілів із судин та зниження активації нейтрофілів, макрофагів та тучних клітин, що є наслідком зменшення транскрипції генів факторів клітинної адгезії та цитокінів;
- зниження загальної активації клітин – Т-хелперів (*англ.* T-helper, Th), зменшення клональної проліферації Т-клітин та «перемикання» з імунної відповіді Th1 на Th2 (див. розд. 7);
- зниження функції фібробластів, менше вироблення колагену та глікозаміногліканів, а за певних обставин – і послаблення загоєння та відновлення.

До впливів на медіатори запальної та імунної відповідей (розд. 18 і 19) належать:

- зменшення синтезу простаноїдів за рахунок зниження експресії циклооксигенази II та пригнічення вивільнення субстрату – арахідонової кислоти;
- зниження утворення багатьох цитокінів, зокрема IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , факторів адгезії клітин та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора. Вони значною мірою є вторинними щодо інгібування транскрипції генів;
- зменшення концентрації компонентів комплексу в плазмі;
- зниження утворення оксиду азоту за допомогою індукцибельної ізоформи синтази оксиду азоту 2 (NOS2);

- зменшення вивільнення гістаміну та інших медіаторів з базофілів та тучних клітин;
- зниження вироблення імуноглобуліну G (IgG);
- посилений синтез протизапальних факторів, таких як IL-10, IL-1-розчинний рецептор та анексин 1.

Ендогенні протизапальні глюкокортикоїди постійно циркулюють у крові, а їх вміст збільшується під час прозапальних епізодів – або навіть в очікуванні стресових подій. Вважають (див.: Munck et al., 1984), що протизапальні й імуносупресивні ефекти ендогенних глюкокортикоїдів відіграють вирішальну регуляторну роль, запобігаючи надмірній активації запальних та інших потужних захисних реакцій, які могли б порушувати гомеостаз. Звичайно, цей погляд підтверджено експериментальною роботою. Ці препарати мають велике значення в лікуванні станів, що характеризуються гіперчутливістю і небажаним запаленням, але вони небезпечні через пригнічення захисних реакцій, які захищають організм від інфекції та інших патологічних впливів.

Небажані ефекти

Замісна терапія низькими дозами глюкокортикоїдів зазвичай проходить без проблем, але серйозні небажані наслідки виникають при великих дозах або тривалому прийманні глюкокортикоїдів. Основні ефекти є такими:

- *Пригнічення реакції на інфекцію або травму:* умовно-патогенна інфекція може бути дуже серйозною, якщо швидко не застосувати протимікробні препарати разом зі збільшенням дози стероїдів. Молочниця ротової порожнини (кандидоз, грибкова інфекція; див. розд. 54) часто виникає, коли глюкокортикоїди приймають шляхом інгаляції, через пригнічення місцевих протиінфекційних механізмів. Загоєння ран погіршується, також може траплятися виразкова хвороба.
- *Синдром Кушінга* (див. рис. 34.7).
- *Остеопороз*, що підвищує ризик переломів, є одним з основних обмежень тривалої терапії глюкокортикоїдами. Ці препарати порушують щільність кісткової тканини, регулюючи обмін кальцію та фосфатів, а також впливаючи на обмін колагену. Вони знижують функцію остеобластів (яка відкладає кістковий матрикс) і підвищують активність остеокластів (які перетравлюють кістковий матрикс). Вплив на кровопостачання кісток може призвести до аваскулярного некрозу головки стегнової кістки (див. розд. 37).
- *Гіперглікемія*, спричинена екзогенними глюкокортикоїдами, може розвинути в цукровий діабет.
- *Виснаження м'язів* та слабкість проксимальних м'язів.

- У дітей *пригнічення росту*⁷, якщо лікування триває понад 6 міс.
- *Вплив на ЦНС*: ейфорія та психоз при короткочасному введенні, депресія при хронічному лікуванні.
- *Інші ефекти*: глаукома (у генетично схильних осіб), підвищений внутрішньочерепний тиск і підвищена частота випадків катаракти.

Раптова відміна препаратів після тривалого лікування може призвести до гострої недостатності надниркових залоз унаслідок нездатності пацієнта до синтезу кортикостероїдів⁸. Слід обережно поетапно відміняти глюкокортикоїди. Відновлення повноцінної функції надниркових залоз зазвичай триває близько 8 тиж., хоча може відбуватися протягом 18 і більше місяців після тривалого лікування високими дозами.

Фармакокінетичні аспекти

З метою лікування використовують багато глюкокортикоїдних препаратів. Хоча часто застосовують **кортизол (гідрокортизон)**, ендогенний гормон, синтетичні похідні призначають іще частіше. Вони мають різні фізико-хімічні властивості, а також різну потужність і були оптимізовані для перорального, системного або внутрішньосуглобового введення або для місцевого застосування, наприклад у формі аерозолу безпосередньо в дихальні шляхи чи ніс або у формі очних крапель. Їх можна використовувати як креми чи мазі для нанесення на шкіру (див. розд. 28) або як клізми для травного тракту (розд. 31). Місцеве введення зменшує ймовірність системних токсичних ефектів, якщо не використовувати великі дози. Коли потрібне тривале застосування системних глюкокортикоїдів, введення через день може зменшити пригнічення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та інші небажані ефекти.

Ендогенні глюкокортикоїди транспортуються у плазмі зв'язаними з *кортикостероїдзв'язувальним глобуліном (КЗГ)* та альбуміном. Близько 77 % гідрокортизону в плазмі крові зв'язано з КЗГ, але багато синтетичних глюкокортикоїдів взагалі не є зв'язаними. Альбумін має нижчу спорідненість до гідрокортизону, але зв'язує як природні, так і синтетичні стероїди. Стероїди, зв'язані як з КЗГ, так і з альбуміном, є біологічно неактивними. Період напіввиведення гідрокортизону становить 90 хв, хоча багато з його біологічних ефектів триває 2–8 год.

Як малі ліпофільні молекули глюкокортикоїди, ймовірно, потрапляють у клітини-мішені

простою дифузією. Біологічна інактивація, яка відбувається в клітинах печінки та інших місцях, ініціюється послабленням подвійного зв'язку C4–C5. Кортизон і **преднізон** є неактивними доти, доки не відновляться в природних умовах за допомогою 11 β -дегідрогенази I типу до гідрокортизону та преднізолону, відповідно.

Клінічне використання системних глюкокортикоїдів узагальнено у відповідному блоці. Дексаметазон застосовують для перевірки функціональної активності гіпоталамо-гіпофі-

Дія глюкокортикоїдів



Поширені препарати, що застосовуються системно, включають гідрокортизон, преднізолон і дексаметазон.

Метаболічні ефекти

- **Вуглеводи**: зниження поглинання та використання глюкози, що супроводжується посиленням глюконеогенезу; з'являється схильність до гіперглікемії.
- **Білки**: посилений катаболізм, знижений анаболізм.
- **Ліпіди**: толерантний вплив на ліполітичні гормони та перерозподіл жиру, як це спостерігається при синдромі Кушінга.

Ефекти регуляції

- **Гіпоталамус і передня частка гіпофіза**: дія негативного зворотного зв'язку, що призводить до зниження вивільнення АКТГ і, отже, ендогенних глюкокортикоїдів.
- **Серцево-судинна система**: зменшена вазодилатація, зменшена ексудація рідини.
- **Опорно-руховий апарат**: зниження активності остеобластів і підвищення активності остеокластів.
- **Запалення та імунітет**:
 - при гострому запаленні: зниження припливу та активності лейкоцитів;
 - при хронічному запаленні: зниження активності мононуклеарних клітин, зниження ангіогенезу, зменшення фіброзу;
 - у лімфоїдних тканинах: зниження клональної експансії Т- і В-клітин і зниження дії Т-клітин, що секретують цитокіни. Перехід з реакції Th1 на Th2;
 - зниження продукування та дії багатьох прозапальних цитокинів, включаючи інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини α та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор;
 - знижене утворення ейкозаноїдів;
 - зниження продукування IgG;
 - зменшення в крові компонентів системи комплементу;
 - підвищене вивільнення *протизапальних* факторів, таких як інтерлейкін (IL) 10, IL-1ra та анексин 1.
- **Загальні ефекти**: зниження активності вродженої та набутої імунної системи, але також зниження захисних аспектів запальної відповіді, а іноді і зниження загоєння.

⁷ Однак деякі захворювання, при яких показано застосування глюкокортикоїдів, самі затримують ріст. За даними класичного дослідження, лікування глюкокортикоїдами посилювало ріст у підлітків із запальними захворюваннями кишок у міру одужання (Whittington et al., 1977).

⁸ У разі тривалої терапії глюкокортикоїдами пацієнтам рекомендовано мати при собі картку з надписом: «Я пацієнт, якого ЛІКУЮТЬ СТЕРОЇДАМИ, і лікування не можна різко припиняти».

зарно-надниркової осі. У тесті на пригнічення дексаметазоном використовують його порівняно низьку дозу, зазвичай уночі. Очікують, що це приведе до пригнічення функціональної активності гіпоталамуса та гіпофіза, що спричинить зменшення секреції АКТГ та зниження концентрації гідрокортизону в плазмі приблизно через 9 год. Недостатня супресія вказує на гіперсекрецію АКТГ або глюкокортикоїдів (синдром Кушінга).

МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ

Основним ендogenous мінералокортикоїдом є альдостерон. Його головна дія полягає у збільшенні реабсорбції Na^+ у дистальних каналцях нирок із супутнім збільшенням виведення K^+ та H^+ (див. розд. 30). Надмірна секреція мінералокортикоїдів, як при синдромі Конна, спричиняє помітну затримку Na^+ та води зі збільшенням об'єму позаклітинної рідини, а іноді й гіпокаліємію, алкалоз та артеріальну гіпертензію. Зниження секреції, як у деяких пацієнтів із хворобою Аддісона, спричиняє втрату Na^+ та помітне зменшення об'єму позаклітинної рідини. Спостерігається супутнє зниження виведення K^+ , що призводить до гіперкаліємії.

Регулювання синтезу та вивільнення альдостерону

Регулювання синтезу та вивільнення альдостерону залежить переважно від електролітного складу плазми та від активності системи ангіотензину II (див. рис. 34.4; розд. 23 і 30). Низькі концентрації Na^+ або високі концентрації K^+ у плазмі безпосередньо стимулюють вивільнення альдостерону з клітин клубочкової зони надниркових залоз. Зниження рівня Na^+ також активує ренін-ангіотензинову систему (див. розд. 23, рис. 23.4). Одним із ефектів ангіотензину II є збільшення синтезу та вивільнення альдостерону (див. розд. 30, рис. 30.5).

Механізм дії

Як і інші стероїдні гормони, альдостерон діє через специфічні внутрішньоклітинні рецептори родини ядерних рецепторів. На відміну від рецепторів глюкокортикоїдів, наявних у більшості клітин, рецептори мінералокортикоїдів (також відомі як рецептори кортикостероїдів I типу) обмежені лише деякими тканинами, такими як нирка і транспортний епітелій товстої кишки та сечового міхура. Клітини, що містять рецептори мінералокортикоїдів, також містять фермент 11β -гідроксистероїддегідрогеназу II типу, який перетворює гідрокортизон (кортизол) у неактивний кортизон, але не інактивує альдостерон. Це гарантує, що на клітини належно впливає лише сам мінералокортикоїдний гормон. Цікаво, що цей фермент інгібується карбеноксолонем, сполукою, отриманою із солодки (її раніше використовували для лікування виразки шлунка; див. розд. 31). Якщо відбувається це інгібування,

Фармакокінетика та небажані ефекти глюкокортикоїдів



- Введення може бути пероральним, місцевим або парентеральним. Більшість природних глюкокортикоїдів транспортуються в крові кортикостероїдозв'язувальним глобуліном або альбуміном і потрапляють у клітини шляхом дифузії. Вони метаболізуються в печінці.
- Небажані ефекти спостерігаються переважно після тривалого системного застосування як протизапальних засобів або імуносупресантів, але зазвичай не після замісної терапії. Найважливішими з них є:
 - пригнічення реакції на інфекцію;
 - пригнічення ендogenous синтезу глюкокортикоїдів;
 - метаболічні дії (див. раніше);
 - остеопороз;
 - ятрогенний синдром Кушінга (див. рис. 34.7).

кортизол накопичується і діє на рецептор мінералокортикоїдів, створюючи ефект, подібний до наявного при синдромі Конна (*первинний гіперальдостеронізм*), за винятком, що концентрація циркулюючого альдостерону не підвищується.

Як і у випадку з глюкокортикоїдами, взаємодія альдостерону з його рецептором ініціює транскрипцію та трансляцію специфічних білків, що приводить до збільшення кількості натрієвих каналів в апікальній мембрані клітини ниркового каналця, а як наслідок – збільшення кількості молекули $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази в базолатеральній мембрані (див. рис. 30.5), спричиняючи підвищену екскрецію K^+ (див. розд. 30). На додаток до геномних ефектів, є дані щодо швидкого негеномного впливу альдостерону на посилену реабсорбцію Na^+ через дію на $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обмінник в апікальній мембрані.

Клінічне використання мінералокортикоїдів та антагоністів

Основним способом використання мінералокортикоїдів у клінічній практиці є замісна терапія у пацієнтів з хворобою Аддісона. Найчастіше застосовуваним препаратом є флудрокортизон (див. табл. 34.2 та рис. 34.4), який можна приймати перорально як допоміжний засіб для необхідного заміщення глюкокортикоїдів. Спіронолактон є конкурентним антагоністом альдостерону, а також попереджує мінералокортикоїдну дію інших стероїдів надниркових залоз на ниркові каналці (розд. 30). До побічних ефектів належать гінекомастія та імпотенція, оскільки спіронолактон також здійснює певний блокувальний вплив на рецептори андрогену та прогестерону. Його використовують для лікування первинного або вторинного гіперальдостеронізму, а в поєднанні з іншими лікарськими засобами – для лікування резистентної гіпертензії і серцевої недостатності (розд. 23) та набряків (розд. 30). Еплеренон має

Клінічне використання глюкокортикоїдів

- Замісна терапія у пацієнтів з недостатністю надниркових залоз (*хвороба Аддісона*).
- Протизапальна/імуносупресивна терапія (див. також розд. 27):
 - при *астмі* (розд. 29);
 - місцево при різних запальних станах шкіри, очей, вух або носа (наприклад, *екзема*, *алергійний кон'юнктивіт* або *риніт*; див. розд. 28);
 - *стани гіперчутливості* (наприклад тяжкі алергійні реакції);
 - при різних захворюваннях з аутоімунними та запальними компонентами (наприклад, *ревматоїдний артрит* та інші захворювання сполучної тканини, *запальні захворювання кишок*, деякі форми *гемолітичної анемії*, *ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура*);
 - для попередження реакції відторгнення трансплантата після трансплантації органів або кісткового мозку.
- При новоутвореннях (розд. 57):
 - у комбінації з цитотоксичними препаратами для лікування конкретних злоякісних новоутворень (наприклад, *хвороби Годжкіна*, *гострого лімфолейкозу*);
 - для зменшення набряку мозку у пацієнтів з метастатичними або первинними *пухлинами мозку* (*дексаметазон*).

Мінералокортикоїди

Флудрокортизон призначають перорально для отримання мінералокортикоїдного ефекту. Цей лікарський препарат:

- підвищує реабсорбцію Na^+ у дистальних канальцях і збільшує надходження K^+ і H^+ у канальці;
- діє на внутрішньоклітинні рецептори, які модулюють транскрипцію ДНК, спричиняючи синтез натрієвих каналів та інших білків, що опосередковують дію препарату;
- може застосовуватися разом із глюкокортикоїдами у режимах замісної терапії.

схожі показання та механізм дії, але менше побічних ефектів, оскільки має нижчу спорідненість до рецепторів статевих гормонів (розд. 23).

НОВІ НАПРЯМКИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Глюкокортикоїди характеризуються високою ефективністю в боротьбі із запаленням, але їхня користь обмежена потенційно шкідливими побічними ефектами. Ідеальним рішенням було б таке, щоб глюкокортикоїди виявляли протизапальну дію, але не мали метаболічних або інших впливів.

Після відкриття кортизолу фармацевтична промисловість намагалася досягти цю амбітну мету шляхом тестування його структурних аналогів. Це дало змогу синтезувати багато нових активних та цікавих сполук (деякі з них нині використовують у клінічній практиці), хоча у жодній не вдалось справді «відокремити» ефекти глюкокортикоїдів. Нещодавно було здійснено нові спроби досягти цього. Синтез структурних аналогів на нових сайтах стероїдного шаблону (наприклад, див.: Uings et al., 2013) виявився успішним, а деталі структури рецептора, виявлені за допомогою рентгенівської кристалографії, дали змогу створити нестероїдні ліганди рецеп-

торів (наприклад, див.: Biggadike et al., 2009; He et al., 2014). Ще один підхід полягає у додаванні до молекули стероїдів інших функціональних груп, що змінює конформацію лігандованого рецептора. С. Фіоруччі з колегами (Fioreucci et al., 2002) додали донорну групу оксиду азоту до преднізолону для посилення ефективності і зменшення небажаних ефектів. Як повідомлялося, ця сполука корисна для лікування запальних захворювань кишок (див.: Schacke et al., 2007). Також триває робота над створенням «м'яких» глюкокортикоїдів, які швидко метаболізуються до неактивних метаболітів, завдяки чому обмежується ймовірність виникнення побічних ефектів (див.: Dobricić et al. 2017).

На багатьох дослідників у цій галузі вплинули «дисоційовані стероїди» або «гіпотеза про трансрепресію»: на підставі деяких експериментальних спостережень було сформовано уявлення про те, що протизапальні ефекти глюкокортикоїдів, як правило, спричинені *пригніченням* транскрипції (*трансрепресією*) генів, що кодують цитокіни, тоді як небажані ефекти зазвичай зумовлені *стимулюванням* транскрипції (*трансактивацією*) метаболічних та інших генів (наприклад, тирозинамінотрансфери і фосфоенолпіруваткарбоксікінази). Оскільки трансактивація і трансрепресія використовують різні молекулярні шляхи (див. рис. 34.6), які залежать від різних конформаційних станів рецепторів глюкокортикоїдів, дослідники намагаються знайти селективні агоністи рецепторів глюкокортикоїдів (*англ. Selective Glucocorticoid Receptor Agonists, SEGRAs*), що стимулюватимуть одну групу ефектів без іншої. Застосування цієї ідеї розглянули Х. Шаке з колегами (Schacke et al., 2007), а також було повідомлено про синтез сполук для лікування захворювань шкіри та очей (Schacke et al., 2009; Spinelli et al., 2014). Однак деякі протизапальні ефекти глюкокортикоїдів у цю схему чітко не вкладаються (Vandevyver et al., 2013); її недоліки розглянуто Clark and Belvisi (2012).

Інший підхід сфокусовано на ферментах гістондеацетилазах, які полегшують регуляцію транскрипції генів після зв'язування ядер-

них рецепторів з елементами гормональної відповіді (Hayashi et al., 2004). Може існувати специфічна ізоформа зазначеного ферменту, яка стимулює транскрипцію генів, і якщо це загальмувати, то буде зменшено ризик небажаних ефектів. П. Барнс (Barnes, 2011) розглянув цей підхід, зокрема при лікуванні бронхіальної астми. Ширший загальний огляд усієї галузі, в якому особливу увагу приділено лікуванню ревматичних захворювань, надано у публіка-

ції: Strehl et al. (2011). Іншими перспективними молекулярними тактиками є застосування GILZ (глюкокортикоїд-індуковані білки з «лейциновою застібкою», *англ.* Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper protein) як терапевтичного агента (Beaulieu & Morand, 2011) або використання цитозольних, негеномних дій цих препаратів (Jiang et al., 2014).

Пошуки магічної глюкокортикоїдної кулі тривають.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Гіпоталамус і гіпофіз

- Chan, L.F., Clark, A.J., Metherell, L.A., 2008. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. *Norm. Res.* 69, 75–82. (У цій статті та у статті цього самого підрозділу нижче (Clark et al.) розглянуто дослідження ролі сигнальної системи АКТГ у виникненні сімейної глюкокортикоїдної недостатності. Експертний матеріал з наукової детективної роботи. Друга стаття доступніша.)
- Chini, V., Manning, M., Guillon, G., 2008. Affinity and efficacy of selective agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin receptors: an 'easy guide' to receptor pharmacology. *Prog. Brain Res.* 170, 513–517. (Назва не потребує пояснень. Також розглянуто перспективи нових лікарських засобів у цій галузі.)
- Clark, A.J., Metherell, L.A., Cheetham, M.E., Huebner, A., 2005. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. *Trends Endocrinol. Metab.* 16, 451–457. (Див. також вище: Chan et al.)
- Drolet, G., Rivest, S., 2001. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level *in vivo*. *Peptides* 22, 761–767.
- Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol. Res.* 80, 1524–1585. (Усебічний огляд пролактину та його рецепторів.)
- Getting, S.J., Christian, H.C., Flower, R.J., Perretti, M., 2002. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 46, 2765–2775. (Оригінальна стаття, в якій продемонстровано, що АКТГ виявляє суттєву протизапальну дію, не залежну від стимуляції надниркових залоз.)
- Guillemin, R., 2005. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *J. Endocrinol.* 184, 11–28. (Невеликий огляд, який присвячений історії досліджень у цій галузі, відкриттю та характеристикам основних релізінг-факторів. Обов'язковий для прочитання, якщо вас приваблює зазначена галузь.)
- Lamberts, S.W.J., van der Lely, A.J., de Herder, W.W., Hofland, L.J., 1996. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* 334, 246–254. (Огляд рецепторів соматостатину, його аналогів та лікування октреотидом пухлин, що експресують рецептори соматостатину.)
- Schneider, F., Tomek, W., Grundker, C., 2006. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology* 66, 691–709. (Присвячено переважно використанню таких агентів у ветеринарній медицині.)
- Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., et al., 2001. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol.* 41, 175–202. (Авторитетний звіт про рецептори до антидіуретичного гормону та пошуки нових антагоністів.)
- Wikberg, J.E.S., Muceniece, R., Mandrika, I., et al., 2000. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 42, 393–420. (Детальний огляд різних біологічних ролей меланокортинів та їхніх рецепторів.)
- Beaulieu, E., Morand, E.F., 2011. Role of GILZ in immune regulation, glucocorticoid actions and rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 340–348. (Детально описано роль глюкокортикоїд-індукованого білка з «лейциновою застібкою» у дії ГК та висловлено припущення, що його можна використовувати як самостійний терапевтичний агент із деякими перевагами порівняно з лікуванням глюкокортикоїдами.)
- Buttgereit, F., Scheffold, A., 2002. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids* 67, 529–534. (Невелика стаття, в якій детально описано деякі клітинні ефекти глюкокортикоїдів, що не можна пояснити геномними механізмами.)
- Baxter, J.D., Rousseau, G.G. (Eds.), 1979. *Glucocorticoid Hormone Action. Monographs on Endocrinology.* Springer-Verlag, Berlin, p. 12. (Ще одне дуже корисне джерело інформації, хоча й уже децю застаріле.)
- Biggadike, K., Bledsoe, R.K., Coe, D.M., et al., 2009. Design and x-ray crystal structures of high-potency nonsteroidal glucocorticoid agonists exploiting a novel binding site on the receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 18114–18119. (Досліджено розробку нових нестероїдних лікарських засобів, які зв'язуються з рецептором глюкокортикоїдів.)
- Buckingham, J.C., 1998. Stress and the hypothalamo-pituitary-immune axis. *Int. J. Tissue React.* 20, 23–34. (Чудовий огляд складних аспектів впливу стресу на функціонування гіпоталамусно-гіпофізарно-надниркової осі.)
- Clark, A.R., Belvisi, M.G., 2012. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol. Ther.* 134, 54–67. (Матеріал, що легко читати, присвячений «гіпотезі про трансрепресію» та її недолікам.)
- D'Acquisto, F., Perretti, M., Flower, R.J., 2008. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br. J. Pharmacol.* 155, 152–169. (Огляд ролі білка анексину-1, що регулюється глюкокортикоїдами, в опосередкованні протизапальної дії глюкокортикоїдних препаратів.)
- Dobricic, V., Jacevic, V., Vucicevic, J., Nikolic, K., Vladimirov, S., Cudina, O., 2017. Evaluation of biological activity and computer-aided design of new soft glucocorticoids. *Angl. Pharm. (Weinheim)* 350 (5). Fiorucci, S., Antonelli, E., Distrutti, E., et al., 2002. NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 15770–15775.
- Hannen, R., Udeh-Momoh, C., Upton, J., et al., 2017. Dysfunctional skin-derived glucocorticoid synthesis is a pathogenic mechanism of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* (Одна з двох нещодавніх робіт (див. нижче: Talaber et al.), які спростовують думку про те, що ГК можуть синтезуватися тільки кірковою надниркових залоз.)
- Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 51–62. (Чудовий базовий огляд дії глюкокортикоїдів; легко читати.)
- He, Y., Yi, W., Suino-Powell, K., et al., 2014. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. *Cell Res.* 24, 713–726.
- Jiang, C.L., Liu, L., Tasker, J.G., 2014. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Front. Neuroendocrinol.* 35,

- 72–75. (Ще одна коротка стаття, що змушує замислитися, про потенційну роль негеномних ефектів ГК у психологічній відповіді на стрес.)
- Kirwan, J., Power, L., 2007. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 19, 233–237. (Написаний переважно з погляду ревматолога-практика, цей огляд пропонує цікаве розуміння використання значених лікарських засобів для полегшення тяжких форм хронічного артрити.)
- Munck, A., Guyre, P.M., Holbrook, N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* 5, 25–44. (Фундаментальний огляд, в якому висловлено припущення, що протизапальні/імуносупресивні ефекти глюкокортикоїдів мають фізіологічну функцію; обов'язковий для прочитання, якщо ви хочете зрозуміти фізіологію та фармакологію глюкокортикоїдів.)
- Norman, A.W., Mizwicki, M.T., Norman, D.P., 2004. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 27–41. (Досить складно читати, але публікація містить багато корисних таблиць та чудових схем; варта зусиль, якщо ця тема вас цікавить.)
- Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2001. The glucocorticoid receptor: expression, function and regulation of glucocorticoid responsiveness. In: Goulding, N.J., Flower, R.J. (Eds.), *Milestones in Drug Therapy: Glucocorticoids*. Birkhauser Verlag, Basle, pp. 55–80. (Книга є корисним джерелом інформації з усіх аспектів біології та фармакології глюкокортикоїдів, містить розділи, написані провідними фахівцями у цій галузі.)
- Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2013. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 1033–1044. (Захоплює розповідь про роль сплайсінгових варіантів та ізоформ рецепторів глюкокортикоїдів у дії кортикостероїдів.)
- Spinelli, S.L., Xi, X., McMillan, D.H., et al., 2014. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, upregulates RelB, an anti-inflammatory nuclear factor-kappa B protein, in human ocular cells. *Exp. Eye Res.* 127, 290–298.
- Reichardt, H.M., Kaestner, K.H., Tuckermann, J., et al., 1998. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell* 93, 531–541. (Публікацію присвячено роботі, що змінила наші уявлення про дію рецепторів глюкокортикоїдів.)
- Schacke, H., Berger, M., Rehwinkel, H., Asadullah, K., 2007. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275, 109–117. (У цій і наступній статтях описано ідеї, покладені в основу концепції 'SEGRA', та отримані в результаті роботи нові лікарські засоби.)
- Schacke, H., Zollner, T.M., Docke, W.D., et al., 2009. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. *Br. J. Pharmacol.* 158, 1088–1103.
- Song, I.H., Gold, R., Straub, R.H., et al., 2005. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J. Rheumatol.* 32, 1199–1207. (Чудове резюме різних підходів, які були використані для уникнення побічних ефектів глюкокортикоїдів.)
- Strehl, C., Spies, C.M., Buttgerit, F., 2011. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29, S13–S18. (Загальний огляд механізмів дії глюкокортикоїдів з особливим акцентом на лікуванні ревматичних захворювань.)
- Tak, P.P., Firestein, G.S., 2001. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 107, 7–11. (Стислий виклад інформації про роль ядерного фактора NF-kB у запаленні; дуже легко читати.)
- Talaber, G., Jondal, M., Okret, S., 2015. Local glucocorticoid production in the thymus. *Steroids* 103, 58–63. (Одна з двох нещодавніх робіт (див. вище: *Hannan et al.*), які спростовують думку про те, що ГК можуть синтезуватися тільки кірковою речовиною надниркових залоз.)
- Uings, I.J., Needham, D., Matthews, J., et al., 2013. Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. *Br. J. Pharmacol.* 169, 1389–1403.
- Vandevyver, S., Dejager, L., Tuckermann, J., Libert, C., 2013. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology* 154, 993–1007.

Мінералокортикоїди

- Bastl, C., Hayslett, J.P., 1992. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney Int.* 42, 250–264. (Детальний огляд, присвячений рецептору альдостерону та регулюванню експресії генів, дії альдостерону на електрогенний та електронейтральний транспорт Na^+ та секрецію K^+ and H^+ .)
- Jaisser, F., Farman, N., 2016. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 68, 49–75. (Цей огляд являє собою надзвичайно повний звіт про дію мінералокортикоїдів, і хоча він зосереджений на ролі рецепторів мінералокортикоїдів у патології, але також містить велику кількість базової інформації про фізіологію та фармакологію рецепторів мінералокортикоїдів.)

Репродуктивна система

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі ми розглянемо ендокринну регуляцію жіночої та чоловічої репродуктивної системи як основу для розуміння дії лікарських засобів при заміщенні статевих гормонів, контрацепції, лікуванні безпліддя, веденні пологів та лікуванні еректильної дисфункції.

ВСТУП

Лікарські засоби, що впливають на репродуктивну функцію (як ті, що запобігають заплідненню, так і ті, які останнім часом використовуються для лікування безпліддя), змінили світогляд суспільства у другій половині минулого століття. У цьому розділі ми стисло викладемо ключові положення репродуктивної ендокринології як основу для розуміння численних важливих препаратів, які діють на чоловічу та жіночу репродуктивну систему. Вони використовуються для контрацепції, лікування безпліддя, як заміна статевих гормонів та в акушерській практиці для контролю пологів, а також впливають на стиль життя (розд. 59). Ми акцентуємо увагу на принципі негативного зворотного зв'язку, що є визначальним для розуміння того, як гормони взаємодіють, даючи змогу контролювати відтворення¹, – багато лікарських засобів, зокрема ті, що використовуються для запобігання або сприяння заплідненню, діють шляхом впливу на механізми негативного зворотного зв'язку. На завершення додано короткий підрозділ про еректильну дисфункцію.

ЕНДОКРИННА РЕГУЛЯЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

У забезпеченні гормонального контролю репродуктивної системи у чоловіків та жінок задіяні статеві стероїди з гонад, медіатори гіпоталамуса, такі як декапептидний гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ – гонадоліберин), і

¹ Відкриття того, що негативний зворотний зв'язок є центральною ланкою ендокринного контролю, стало важливим відкриттям, яке було зроблене в 1930 р. Дороти Прайс, лаборанткою Чиказького університету. Вона досліджувала вплив тестостерону на щурів і назвала це «взаємодією», що допомогло зрозуміти, скільки репродуктивних гормонів можуть спричиняти, як позитивні, так і негативні зворотні зв'язки, якщо їх вводити в різних дозах або в різні періоди.

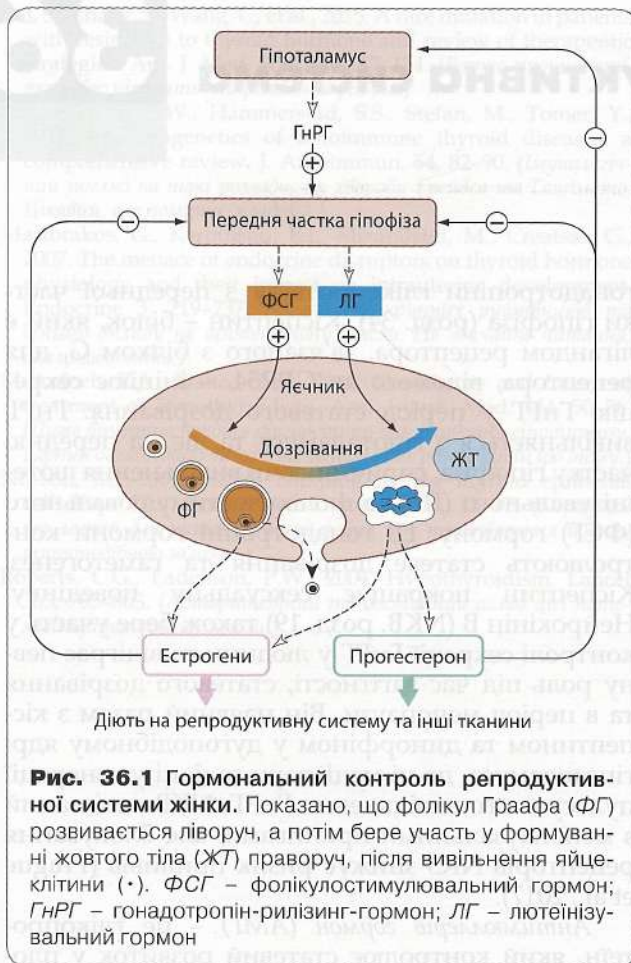
гонадотропіни глікопротеїну з передньої частки гіпофіза (розд. 34). Кісепептин – білок, який є лігандом рецептора, зв'язаного з білком G, для рецептора, відомого як GPR54, – ініціює секрецію ГнРГ у період статевого дозрівання. ГнРГ вивільняється з гіпоталамуса та діє на передню частку гіпофіза, спричиняючи вивільнення лютеїнізувального (ЛГ) та фолікулоstimулювального (ФСГ) гормону. Ці гонадотропіни гормони контролюють статево дозрівання та гаметогенез. Кісепептин покращує сексуальну поведінку. Нейрокінін В (НКВ, розд. 19) також бере участь у контролі секреції ГнРГ у людини та відіграє певну роль під час вагітності, статевого дозрівання та в період менопаузи. Він наявний разом з кісепептином та динорфіном у дугоподібному ядрі гіпоталамуса, де ці медіатори задіяні у генерації пульсуючого вивільнення ГнРГ. НКВ пов'язаний з менопаузальними приливами, але блокування рецепторів НКВ знижує ризик приливів (Prague et al., 2017).

Антимоллерів гормон (АМГ) – це глікопротеїн, який контролює статевий розвиток у плода та формування фолікулів у дорослих жінок (Behringer, 1994). Він активується під час диференціації плода чоловічої статі та індукує дегенерацію жіночих репродуктивних шляхів (проток Мюллера) у чоловічому ембріоні. АМГ також виробляється у дорослих жінок, регулюючи утворення фолікулів у яєчниках. Експресія АМГ починається в гранульозних клітинах первинних фолікулів, які оточують яйцеклітини, і є біомаркером резерву яєчників при таких захворюваннях, як синдром полікістозу яєчників.

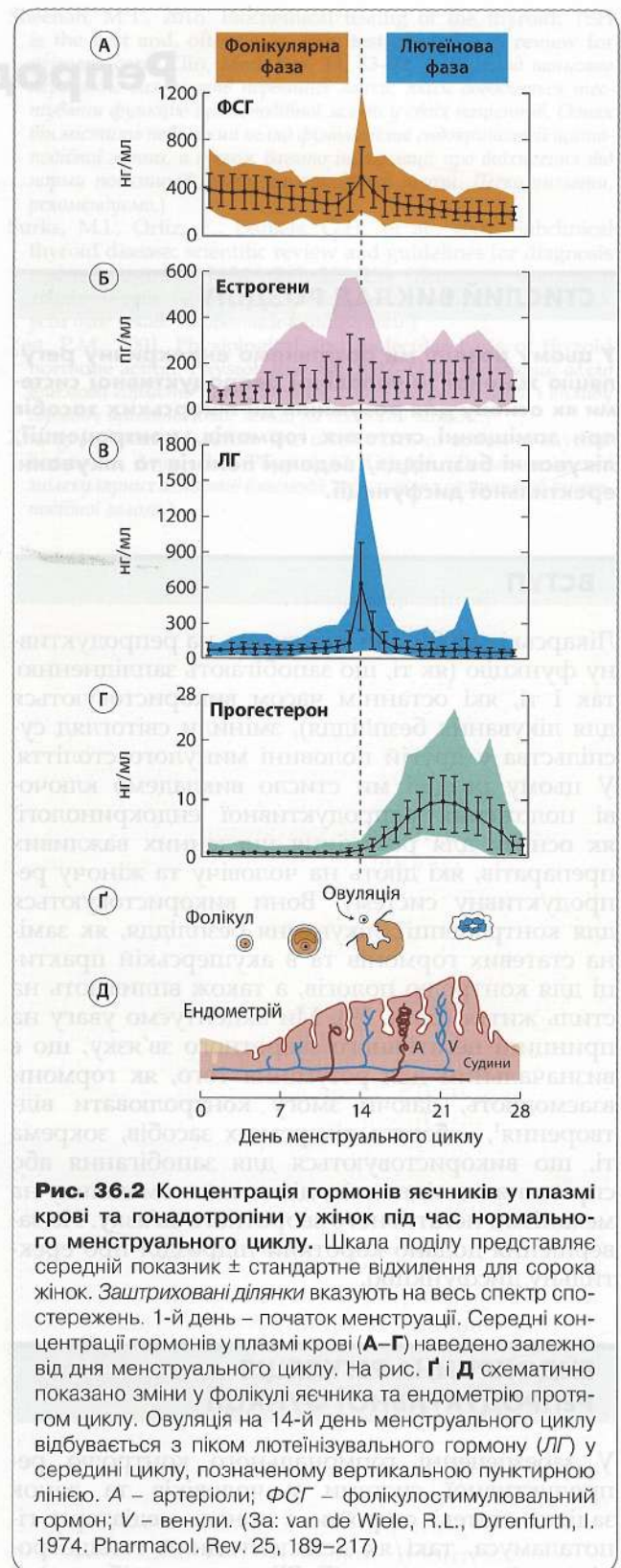
НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Підвищена секреція гормонів гіпоталамуса та передньої частки гіпофіза виникає у дівчат у період статевого дозрівання та стимулює секрецію естрогену з яєчників. Це сприяє дозріванню репродуктивних органів та розвитку вторинних статевих ознак, а також прискореному росту з подальшим закриттям епіфізів довгих кісток. Після цього статеві стероїди – естрогени та прогестерон – беруть участь у менструальному циклі та вагітності. Спрощено це показано на рис. 36.1 та 36.2.

Менструальний цикл починається з менструації, яка триває 3–6 днів, у цей період відбувається десквамація поверхневого шару ендометрія матки. Ендометрій відновлюється під час фолікулярної фази після припинення менструаль-



ного циклу. ГнРГ секретується з пептидергічних нейронів у гіпоталамусі, які вивільняються в пульсуючому режимі, приблизно один викид на годину. ГнРГ стимулює синтез і секрецію двох гонадотропних гормонів передньої частки гіпофіза (див. рис. 36.1), а саме лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів. Вони діють на яєчники, сприяючи розвитку невеликих груп фолікулів, кожен з яких містить яйцеклітину. Один фолікул розвивається швидше за інших і утворює фолікул Граафа (див. рис. 36.1 та 36.2, Г), який секретує естрогени, решта дегенерують. Навколо дозріваючого фолікула Граафа, формується тека фолікула та зернистий шар (гранульоza) фолікула, що оточують наповнене рідиною ядро, всередині якого міститься яйцеклітина. Естрогени відповідають за проліферативну фазу регенерації ендометрія, яка відбувається з 5-го по 6-й день і до середини циклу (див. рис. 36.2, Б і Д). Під час цієї фази ендометрій стовщується та проростає густою сіткою кровоносних капілярів, на піку секреції естрогену виділяється рясний цервікальний секрет слизу з рН 8-9, багатий білком і вуглеводами, що полегшує проникнення сперматозоїдів. Естроген негативно впливає на передню частку гіпофіза, зменшуючи вивільнення гонадотропіну під час регулярного вживання естрогену як засобу оральної контрацепції (див.



с. 555–557). На відміну від цього, підвищення ендогенної секреції естрогену безпосередньо до середини циклу сенсibiliзує клітини гіпофіза, що вивільняють ЛГ, до дії ГнРГ та зумовлює сплеск секреції ЛГ у середині циклу (див. рис. 36.2, В). Це, в свою чергу, спричиняє швидке набухання

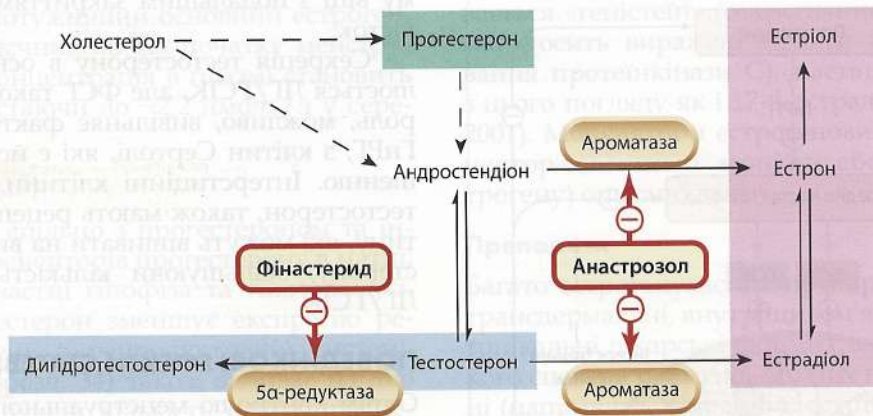


Рис. 36.3 Біосинтетичний шлях андрогенів та естрогенів з мішенню дії ліків (див. також рис. 34.5). Фінастерид застосовується при доброякісній гіперплазії передміхурової залози, тоді як анастрозол – для лікування раку грудної залози у жінок у постменопаузі

і розрив фолікула Граафа та, відповідно, овуляцію. У разі запліднення яйцеклітина проходить по фаллопієвих трубах до матки, розпочинаючи поділ у міру просування.

Унаслідок стимуляції ЛГ клітини розірваного фолікула розмножуються і розвиваються в жовте тіло, яке продукує прогестерон. Прогестерон, у свою чергу, діє на естрогенпаймований ендометрій, стимулюючи секреторну фазу циклу, що робить ендометрій придатним для імплантації заплідненої яйцеклітини. Під час цієї фази цервікальний слиз стає більш в'язким та густим, менш лужним і загалом менш сприятливим для сперми. Прогестерон чинить негативний зворотний зв'язок на гіпоталамус і гіпофіз, зменшуючи вивільнення ЛГ. Він також має термогенну дію, спричиняючи підвищення температури тіла приблизно на 0,5 °C під час овуляції, яка зберігається до кінця циклу.

Якщо імплантація заплідненої яйцеклітини не відбулась, секреція прогестерону припиняється, розпочинається менструація. Якщо імплантація все ж відбувається, жовте тіло продовжує виділяти прогестерон, який своїм впливом на гіпоталамус і передню частку гіпофіза перешкоджає подальшій овуляції. Хоріон (попередник плаценти) виділяє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), який підтримує слизову оболонку матки під час вагітності. З причин, які не є очевидними з фізіологічного погляду, ХГЛ має додаткову фармакологічну дію, яку використовують терапевтично для лікування безпліддя (див. с. 555), стимулюючи овуляцію. У міру перебігу вагітності плацента розвиває додаткові гормональні функції і виділяє різноманітні гормони, включаючи гонадотропіни, прогестерон та естрогени. Прогестерон, що виділяється під час вагітності, контролює розвиток секреторних альвеол у грудній залозі, тоді як естроген стимулює молочні протоки. Після пологів естроген разом з пролактином (див. розд. 34) відповідає за стимулювання та підтримку лактації, тоді як

Гормональний контроль репродуктивної системи жінки

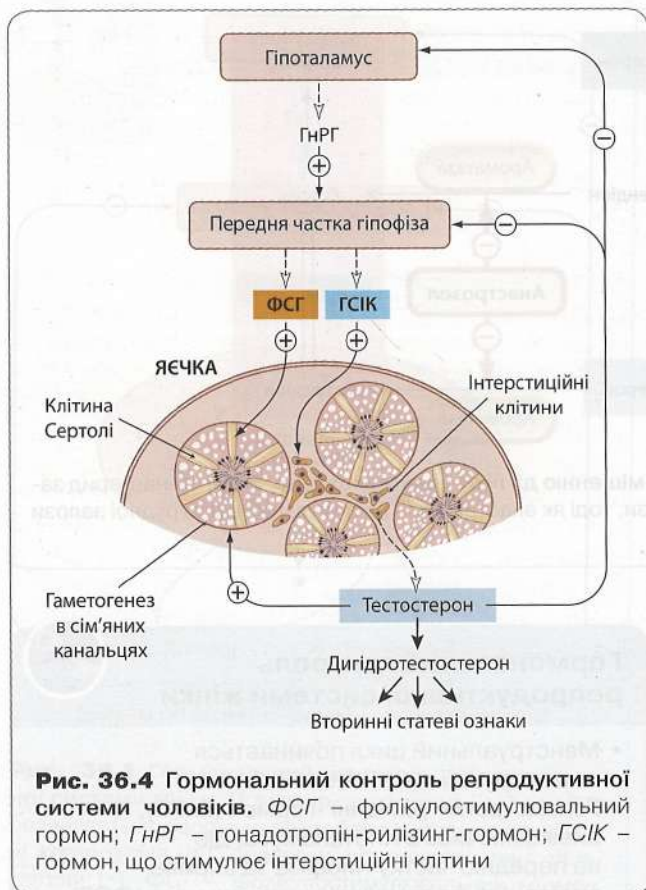
- Менструальний цикл починається з менструації.
- Гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ), вивільняючись з гіпоталамуса, діє на передню частку гіпофіза та сприяє виділенню фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ).
- ФСГ і ЛГ стимулюють розвиток фолікулів у яєчнику. ФСГ є основним гормоном, що стимулює вивільнення естрогену. ЛГ стимулює овуляцію в середині циклу і є головним гормоном, що контролює подальшу секрецію прогестерону з жовтого тіла.
- Естроген контролює проліферативну фазу ендометрія і має негативні ефекти зворотного зв'язку на передню частку гіпофіза. Прогестерон контролює пізнішу секреторну фазу і негативно впливає як на гіпоталамус, так і на передню частку гіпофіза. Якщо запліднена яйцеклітина імплантована, жовте тіло продовжує виділяти прогестерон.
- Після імплантації важливим стає хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) з хоріона, а згодом, у період вагітності, – прогестерон, ХГЛ та інші гормони виділяються плацентою.

супрафізіологічні дози естрогену пригнічують лактацію.

Естрогени, гестагени (прогестероноподібні препарати), андрогени та гонадотропіни описано далі, див. рис. 36.3 щодо біосинтетичних шляхів.

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЧОЛОВІКА

Як і у жінок, гіпоталамус, передня частка гіпофіза та статеві залози контролюють чоловічу репродуктивну систему. Спрощено це зображено



на рис. 36.4. ГнРГ контролює секрецію гонадотропінів передньою частиною гіпофіза. Виділення цих гормонів не є циклічним, як у жінок протягом менструального циклу, хоча воно пульсує в обох статей, як і у випадку з іншими гормонами передньої частки гіпофіза (див. розд. 34). ФСГ відповідає за цілісність сім'яних канальців, а після статевого дозрівання важливий для гаметогенезу завдяки дії на клітини Сертолі, які живлять і підтримують розвиток сперматозоїдів. ЛГ, який у чоловіків також називають *гормоном, що стимулює інтерстиційні клітини* (ГСІК; англ. *interstitial cell-stimulating hormone, ICSH*), стимулює клітини інтерстицію (клітини Лейдига) до секреції андрогенів, зокрема тестостерону. Секреція ЛГ/ГСІК починається в період статевого дозрівання, а подальша секреція тестостерону спричиняє дозрівання репродуктивних органів і розвиток вторинних статевих ознак. Після цього основною функцією тестостерону є підтримка сперматогенезу і, отже, фертильності – дія, опосередкована клітинами Сертолі. Тестостерон також важливий для дозрівання сперматозоїдів, оскільки вони проходять через придатки яєчка та сім'яносні протоки. Подальша дія – це ефект зворотного зв'язку на передню частку гіпофіза шляхом модулювання його чутливості до ГнРГ і, отже, впливу на секрецію ЛГ/ГСІК. Тестостерон має виражену анаболічну дію, спричиняючи розвиток м'язів і посилений ріст кісток, що приводить до стрибка росту в пубертатно-

му віці з подальшим закриттям епіфізів довгих кісток.

Секреція тестостерону в основному контролюється ЛГ/ГСІК, але ФСГ також відіграє певну роль, можливо, вивільняє фактор, подібний до ГнРГ, з клітин Сертолі, які є його основною мішенню. Інтерстиційні клітини, які синтезують тестостерон, також мають рецептори до пролактину, які можуть впливати на вироблення тестостерону, збільшуючи кількість рецепторів до ЛГ/ГСІК.

ПОВЕДІНКОВІ ЕФЕКТИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

Окрім контролю менструального циклу, статеві стероїди впливають на статеві поведінкові реакції. Виділяють два типи контролю: *організаційний* та *активаційний*.

Організаційний контроль стосується того факту, що статеві диференціація мозку може постійно змінюватися наявністю або відсутністю статевих стероїдів на ключових етапах розвитку. У щурів введення андрогенів самкам протягом декількох днів після народження призводить до тривалої вірилізації поведінки. І навпаки, кастрація новонароджених самців щурів змушує їх поведінково розвиватися як самки. Розвиток мозку за відсутності статевих стероїдів відбувається за жіночим типом, але переключається на чоловічий тип поведінки у разі впливу на гіпоталамус андрогенів на ключовій стадії розвитку. Подібну, але менш повну поведінкову вірилізацію потомства жіночої статі було продемонстровано після введення андрогенів приматам, окрім людини, і, ймовірно, її також спостерігали б і у людей, за умов надмірного впливу андрогенів на вагітну жінку.

Активаційний ефект статевих стероїдів стосується їх здатності змінювати сексуальну поведінку після завершення розвитку мозку. Загалом естрогени та андрогени підвищують сексуальну активність у відповідної статі. **Окситоцин**, який є важливим під час пологів (див. с. 558), також виконує певну роль під час спаровування та впливає на батьківські поведінкові реакції, його дія в центральній нервовій системі регулюється естрогеном (див. розд. 34).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ

ЕСТРОГЕНИ

Естрогени синтезуються яєчниками і плацентою, а також у незначних кількостях яєчками і кірковою речовиною надниркових залоз. Вихідною речовиною для синтезу естрогену та інших стероїдів є холестерин. Безпосередніми попередниками естрогенів є андрогенні речовини – андростендіон або тестостерон (див. рис. 36.3). В організмі людини є три основних ендогенних естрогени: *естрадіол*, *естрон* і *естріол* (див. рис. 36.3).

Естрадіол – найпотужніший основний естроген, що виділяється яєчником. На початку менструального циклу концентрація в плазмі становить 0,2 нмоль/л, зростаючи до ~2,2 нмоль/л у середині циклу.

Ефекти

Естрогени діють спільно з прогестероном та індукують синтез рецепторів прогестерону в матці, піхві, передній частці гіпофіза та гіпоталамусі. І навпаки, прогестерон зменшує експресію рецепторів естрогену в репродуктивній системі. *Пролактин* (див. розд. 34) також впливає на дію естрогену, збільшуючи кількість рецепторів естрогену в грудній залозі, але не впливає на експресію рецепторів естрогену в матці.

Ефекти екзогенних естрогенів у жінок залежать від стану статевої зрілості при введенні естрогену:

- *При первинному гіпогонадізмі:* естрогени стимулюють розвиток вторинних статевих ознак і прискорюють ріст.
- *У дорослих з первинною аменореєю:* естроген, який вводиться циклічно з гестагеном, спричиняє штучний цикл.
- *У статевозрілих жінок:* естроген (з гестагеном) є контрацептивом.
- *Під час менопаузи або після неї:* замісна терапія естрогеном запобігає появі симптомів менопаузи та втраті кісткової тканини.

Естрогени мають кілька метаболічних ефектів, зокрема чинять мінералокортикоїдну (затримка натрію та води) і слабку анаболічну дію. Вони підвищують концентрацію ліпопротеїнів високої щільності в плазмі, що є потенційно корисним ефектом (розд. 24) та може сприяти відносно низькому ризику розвитку атероматозних захворювань у жінок у пременопаузі порівняно з чоловіками того самого віку. Однак естрогени також підвищують згортання крові та збільшують ризик тромбоемболії.

Механізм дії

Естроген зв'язується з ядерними рецепторами, як і інші стероїдні гормони (розд. 3). Є щонайменше два типи рецепторів естрогену, які називаються ER α та ER β . Зв'язування супроводжується взаємодією отриманих комплексів з ядерними центрами та подальшими геномними ефектами. На додаток до цих «класичних» внутрішньоклітинних рецепторів, деякі ефекти естрогену, зокрема його швидка дія на судини, ініціюються взаємодією з мембранними рецепторами, включно з естрогеновими рецепторами, зв'язаними з G-білками (GPER), які клонували з судинних ендотеліальних клітин, що беруть участь у регуляції судинного тонуусу та росту клітин, а також гомеостазу ліпідів та глюкози (Barton & Prossnitz, 2015). Гостра вазодилатація, спричинена 17- β -естрадіолом, опосередкована оксидом азоту, а рослинний естроген (фітоестроген), який називається «геністеїн» (селективний для ER β , також має досить виражені ефекти внаслідок інгібування протеїнкінази C), настільки ж потужний з цього погляду як і 17- β -естрадіол (Walker et al., 2001). Модулятори естрогенових рецепторів (рецептор-селективні агоністи або антагоністи естрогену) описано далі.

Препарати

Багато естрогенумісних препаратів (пероральні, трансдермальні, внутрішньом'язові, імплантні та топікальні лікарські форми) доступні для широкого спектра показань. До них належать природні (наприклад, **естрадіол**, **естріол**) та синтетичні (наприклад, **местранол**, **етинілестрадіол**, **діетилстильбестрол**) естрогени. Естрогени представлені як окремі агенти, так і в комбінації з гестагеном.

Фармакокінетичні аспекти

Природні та синтетичні естрогени добре всмоктуються в травному тракті, але після всмоктування природні естрогени швидко метаболізуються в печінці, тоді як синтетичні естрогени розпадаються повільніше. Існує змінний ентерогепатичний цикл. Більшість естрогенів легко всмоктуються зі шкіри та слизових оболонок. Їх можна вводити у вигляді інтравагінальних кремів або песаріїв для місцевого застосування. У плазмі природні естрогени зв'язані з альбуміном та статевим стероїд-зв'язувальним глобуліном. Природні естрогени виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів та сульфатів.

Небажані ефекти

Небажані ефекти естрогенів варіюють від частих і виснажливих до небезпечних для життя, але рідкісних: болочість у грудях, нудота, блювання, анорексія, затримка солі та води, що провокує набряки та підвищує ризик тромбоемболії. Детальнішу інформацію про небажаний вплив оральних контрацептивів наведено далі.

Періодично використовувані естрогени як замісна терапія в постменопаузі спричиняють кровотечі, подібні до менструальних. Естроген зумовлює гіперплазію ендометрія, якщо його не вводити циклічно з гестагеном. При застосуванні у чоловіків естрогени призводять до фемінізації.

Нині викликає занепокоєння вплив естрогенів на довкілля, зокрема різних пестицидів, які діють на рецептори естрогену, а також естрогени, що виділяються із сечею. Будь-яке з цих джерел естрогену може забруднити підземні води та завдати шкоди водним диким тваринам, а також створювати ризики для здоров'я людей (Adeel et al., 2017; McLachlan, 2016).

Застосування естрогену у вагітних може спричинити аномалії розвитку статевих органів у плоду: карцинома піхви частіше спостерігається у молодих жінок, матері яких на початку вагітності отримували діетилстильбестрол при помилковій спробі запобігти викидню (див. розд. 58).

Клінічне застосування естрогенів та антиестрогенів розглянуто у відповідному блоці (с. 551). Крім того, див. далі розділ, присвячений замісній гормональній терапії (ЗГТ).

МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ

Ралоксифен, «селективний модулятор рецепторів естрогену» (SERM), має антиестрогенну дію на грудну залозу та матку, але чинить агоністичний естрогеноподібний вплив на кістки, ліпідний обмін та згортання крові. Застосовують для профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу (розд. 37), а також для зменшення частоти виникнення раку грудної залози, позитивного до рецепторів естрогену, подібно до **тамоксифену**, до того ж він має меншу кількість побічних ефектів (Barrett-Connor et al., 2006; Vogel et al., 2006). Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (УПМ/FDA) США підтримало його використання для зменшення ризику інвазивного раку грудної залози у жінок у постменопаузі з остеопорозом та у жінок у постменопаузі з високим ризиком інвазивного раку грудної залози. На відміну від естрогену, він не запобігає клімактеричним припливам.

Тамоксифен чинить антиестрогенну дію на тканини грудної залози і естрогеноподібну – на ліпіди плазми, ендометрій та кістки. Він зумовлює легкі побічні ефекти, подібно до естрогену, що відповідають активності часткового агоніста. Тамоксифен-естрогенний рецепторний комплекс не дисоціює, тому виникає перешкода в циркуляції рецепторів.

Тамоксифен активує трансформувальний фактор росту β (ТФР- β) – цитокін, який уповільнює прогресування злоякісної пухлини, а також відіграє роль у контролі балансу між остеобластами, задіяними в утворенні кісткової тканини, та остеокластами – клітинами, що беруть участь у руйнуванні кістки (розд. 37).

Застосування тамоксифену для лікування та профілактики раку грудної залози детальніше розглянуто далі в розд. 57.

АНТИЕСТРОГЕНИ

Антиестрогени конкурують з природними естрогенами за рецептори в органах-мішенях; крім SERM (ралоксифену, тамоксифену), які є частковими агоністами в одних тканинах і антагоністами в інших, є препарати – чисті антагоністи рецепторів естрогену.

Кломіфен пригнічує зв'язування естрогену в передній частці гіпофіза, тим самим запобігаючи негативному зворотному зв'язку та різко збільшуючи секрецію ГнРГ та гонадотропінів. Це стимулює і збільшує яєчники, збільшує секрецію естрогену та індукує овуляцію. Застосовується для лікування безпліддя, спричиненого відсутністю овуляції. Вагітність двійнею є поширеним явищем, але багатоплідна вагітність – це рідкість.

Див. клінічний огляд про естрогени та антиестрогени в підсумковому блоці про клінічне застосування.

ГЕСТАГЕНИ

Природним прогестаційним гормоном (гестагеном, прогестагеном) є *прогестерон* (див. рис. 36.2 та 36.3). Він виділяється жовтим тілом у другій половині менструального циклу та плацентою під час вагітності. Невелика кількість також секретується яєчком і кірковою речовиною надниркових залоз.

Гестагени діють на ядерні рецептори, як і інші стероїдні гормони. Щільність рецепторів прогестерону контролюється естрогенами (див. с. 549).

Препарати

Є дві основні групи гестагенів:

1. Аналоги природного гормону та його похідні (наприклад, **гідроксипрогестерон**, **медроксипрогестерон**, **дидрогестерон**). Сам прогестерон при пероральному прийманні практично не активний через пресистемний метаболізм печінки. Інші похідні доступні для перорального вживання, внутрішньом'язових ін'єкцій, а також інтравагінального та ректального введення.
2. Похідні тестостерону (наприклад, **норетистерон**, **норгестрел** та **етінодіол**) призначають перорально. Перші два препарати виявляють андрогенну активність і метаболізуються, внаслідок чого утворюються естрогени. Нові гестагени, що використовують у контрацепції, включають **дезогестрел** і **гестоден**; вони мають менший негативний вплив на ліпідний обмін, ніж етінодіол, і можуть бути призначені для жінок, в яких спостерігаються побічні ефекти, такі як вугрі, депресія або кровотечі, спровоковані старішими препаратами. Однак ці новіші препарати були пов'язані з вищим ризиком розвитку венозної тромбоемболії (див. далі).

Ефекти

Фармакологічна дія гестагенів, по суті, така сама як і фізіологічна дія прогестерону, описана раніше. Конкретні ефекти, що стосуються контрацепції, детально описано далі.

Фармакокінетичні аспекти

Ін'єкційний прогестерон зв'язується з альбуміном, а не зі стероїдзв'язувальним глобуліном. Частина накопичується в жировій тканині. Він метаболізується в печінці, а продукти, прегнанолон і прегнандіол, кон'югуються з глюкуроноювою кислотою і виводяться із сечею.

Небажані ефекти

До небажаних ефектів гестагенів належить слабка андрогенна дія. До інших проявів побічної дії гестагенів належать вугревий висип, затримка

Естрогени та антиестрогени



- Ендогенні естрогени – естрадіол (найпотужніший), естрон та естріол; є безліч екзогенних синтетичних форм (наприклад **етинілестрадіол**).
- Механізм дії полягає у взаємодії з ядерними рецепторами (ER α або ER β) у тканинах-мішенях, що призводить до модифікації транскрипції генів. Деякі швидкі судинні та метаболічні ефекти естрогенів опосередковані естрогеновими рецепторами, зв'язаними з G-білками (GPER).
- Їх фармакологічний ефект залежить від статевої зрілості реципієнта:
 - до статевого дозрівання вони стимулюють розвиток вторинних статевих ознак;
 - при циклічному застосуванні дорослими жінками спричиняють штучний менструальний цикл і використовуються для контрацепції;
 - у період менопаузи або після неї запобігають симптомам менопаузи та зменшують ризик виникнення остеопорозу, але посилюють тромбоемболію.
- Антиестрогени є конкурентними або частковими агоністами. **Тамоксифен** застосовується при естрогензалежному раку грудної залози. **Кломіфен** спричиняє овуляцію, пригнічуючи негативний вплив зворотного зв'язку на гіпоталамус і передню частку.
- Селективні модулятори естрогенового рецептора є агоністами естрогену в одних тканинах, але антагоністами – в інших. **Ралоксифен** (один з таких препаратів) використовується для лікування та профілактики остеопорозу.

Клінічне застосування естрогенів та антиестрогенів



Естрогени

- Замісна терапія:
 - первинна недостатність яєчників (наприклад синдром Тернера);
 - вторинна недостатність яєчників (менопауза) для зменшення вагінальної сухості та збереження кісткової маси.
- Контрацепція.
- Рак передміхурової залози та грудної залози (ці види використання переважно замінено іншими гормональними маніпуляціями; див. розд. 57).

Антиестрогени

- Для лікування естрогенчутливого раку грудної залози (**тамоксифен**).
- Для індукції овуляції (**кломіфен**) при лікуванні безпліддя.

рідини, зміна маси тіла, депресія, зміна лібідо, дискомфорт у грудях, передменструальні симптоми, нерегулярний менструальний цикл та проривні кровотечі (міжменструальні кровотечі). Збільшується частота розвитку тромбоемболії.

Клінічне застосування гестагенів розглянуто у відповідному блоці.

АНТИГЕСТАГЕНИ

Міфепристон є частковим агоністом рецепторів прогестерону. Це сенсибілізує матку до дії простагландинів. Призначається перорально,

Гестагени та антигестагени



- Ендогенним гормоном є прогестерон. Прикладами синтетичних препаратів є похідне прогестерону **медроксипрогестерон** та похідне тестостерону **норетистерон**.
- Механізм дії полягає в зміні експресії внутрішньоклітинних рецепторів. Естроген стимулює синтез рецепторів прогестерону, тоді як прогестерон пригнічує синтез рецепторів естрогену.
- Основне терапевтичне застосування – це оральна контрацепція та замісна терапія, а також лікування ендометріозу.
- Антипрогестаген **міфепристон** у поєднанні з аналогами простагландину є ефективною медикаментозною альтернативою хірургічному перериванню вагітності на ранніх термінах.

Клінічне застосування гестагенів та антигестагенів



Гестагени

- Контрацепція:
 - з **естрогеном** у комбінованих *оральних контрацептивних (КОК) таблетках*;
 - як *протизаплідні таблетки*, що містять лише прогестерон;
 - як *ін'єкційні контрацептиви* або *імпланти*, що містять лише прогестерон;
 - як складова *внутрішньоматкової протизаплідної системи*.
- У поєднанні з **естрогеном** для *замісної естрогенної терапії* у жінок з інтактною маткою для профілактики гіперплазії ендометрія та карциноми.
- При *ендометріозі*.
- При *карциномі ендометрія*; використання при раку грудей і нирок знизилося.
- Недостатньо підтвержене застосування гестагенів при різних порушеннях менструального циклу.

Антигестагени

- Медикаментозне переривання вагітності: **міфепристон** (частковий агоніст) у поєднанні з простагландином (наприклад **гемепростом**).

час напіввиведення з плазми становить 21 год. Міфепристон застосовують у комбінації з простагландином (наприклад **гемепростом**; див. с. 559) як медикаментозну альтернативу хірургічному перериванню вагітності (див. блок про клінічне застосування).

ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ (ЗГТ)

Під час менопаузи, незалежно від того, природна вона чи індукована хірургічним шляхом, функція яєчників зменшується і рівень естрогену знижується. Є тривала історична розбіжність у поглядах на плюси і мінуси ЗГТ у цьому випадку, а домінуючий підхід протягом багатьох років зазнав змін (див.: Davis et al., 2005). ЗГТ зазвичай включає циклічне або постійне введення низьких доз одного чи декількох естрогенів, з прогестагеном або без нього. Короткострокова ЗГТ має деякі чіткі переваги:

- зменшення проявів симптомів, спричинених зниженням рівнем естрогену (наприклад, припливів та сухості піхви);
- профілактика та лікування остеопорозу, але для цього зазвичай краще застосовувати інші препарати (розд. 37).

Замісна терапія естрогенами не зменшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, незважаючи на попередні сподівання, а також немає доказів, що таке лікування покращує вікове зниження когнітивних функцій.

Недоліками є:

- циклічна абстинентна кровотеча;
- несприятливі ефекти, пов'язані з гестагенами (див. далі);
- підвищений ризик розвитку раку ендометрія, якщо естроген вводиться без протидії гестагену;
- підвищений ризик раку грудної залози, пов'язаний із тривалістю застосування ЗГТ, та зникає протягом 5 років після припинення застосування;
- підвищений ризик венозної тромбоемболії (ризик приблизно вдвічі збільшився у жінок, які застосовували комбіновану ЗГТ протягом 5 років).

Вебпосилання в списку літератури дають змогу найкраще оцінити ризики раку (грудних залоз, ендометрія, яєчників), венозної тромбоемболії, інсульту та ішемічної хвороби серця залежно від віку та тривалості використання ЗГТ.

Естрогени при ЗГТ можна застосовувати перорально (кон'юговані естрогени, естрадіол, естріол), вагінально (естріол), як трансдермальний пластр (естрадіол) або підшкірні імпланти (естрадіол). **Тиболон** призначається для короткочасного лікування симптомів дефіциту естрогену та профілактики остеопорозу в постменопаузі у жінок з високим ризиком переломів, коли інша профілактика протипоказана, або за наявності симптомів непереносимості. Він вияв-

ляє естрогенну, гестагенну та слабку андрогенну активність, і його можна застосовувати безперервно без циклічного прогестерону (уникаючи побічної дії, пов'язаної з відміною засобу, а саме кровотечі).

АНДРОГЕНИ

Тестостерон є основним природним андрогеном. Він синтезується переважно інтерстиційними клітинами яєчок і меншою мірою – яєчниками та кірковою речовиною надниркових залоз. На вироблення андрогенів наднирковими залозами впливає адренкортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін). Холестерол є попередником у біосинтезі стероїдних гормонів. Дегідроепіандростерон та андростендіон – важливі проміжні продукти. Вони вивільнюються зі статевих залоз та кіркової речовини надниркових залоз, а в печінці перетворюються на тестостерон (див. рис. 36.3).

Ефекти

Загалом ефекти екзогенних андрогенів такі самі, як і дія тестостерону, і залежать від віку та статі реципієнта. Якщо хлопчикам препубертатного віку вводять андрогени, вони не досягають повного передбачуваного росту через передчасне закриття епіфізів довгих кісток. У хлопчиків у віці статевого дозрівання спостерігається швидкий розвиток вторинних статевих ознак (тобто ріст волосся на обличчі, у пахвовій западині та на лобку, грубішання голосу), дозрівання репродуктивних органів та помітне збільшення м'язової маси. У дітей молодшого віку з року в рік спостерігається стрибок у рості, коли звичайний ріст прискорюється з подальшим зрощенням кісткових епіфізів та припиненням лінійного росту. У дорослих анаболічний ефект може супроводжуватися затримкою солі та води. Шкіра стовщується і може потемніти, сальні залози активізуються та з'являється схильність до появи вугрів. Маса тіла та м'язова маса збільшуються, частково за рахунок затримки води. Андрогени викликають відчуття благополуччя та приросту фізичної сили, а також можуть підвищити лібідо. Питання про те, чи відповідають вони за сексуальну поведінку, є суперечливим, як і їх внесок в агресивну поведінку. Як це не парадоксально, але введення тестостерону пригнічує сперматогенез, що знижує чоловічу фертильність.

Механізм дії

У більшості клітин-мішеней тестостерон працює через активний метаболіт – дигідротестостерон, в який він локально конвертується ферментом 5 α -редуктазою. На відміну від цього, сам тестостерон спричиняє вірилізацію статевих шляхів у чоловічого ембріона та регулює синтез ЛГ/ГСІК у клітинах передньої частки гіпофіза. Тестостерон і дигідротестостерон змінюють транскрипцію генів, взаємодіючи з ядерними рецепторами.

Препарати

Сам **тестостерон** можна вводити шляхом підшкірної імплантації або у формі трансдермальних пластирів (заміна чоловічої дози приблизно 2,5 мг на добу). Різні складні ефіри (наприклад, енантат та пропіонат) вводяться шляхом внутрішньом'язової депо-ін'єкції. Тестостерон ундеканоат і мesterolон можна призначати перорально.

Фармакокінетичні аспекти

При пероральному вживанні тестостерон швидко метаболізується в печінці. Практично весь циркулювальний тестостерон зв'язаний з білком плазми – головним чином зі статевим стероїдзв'язувальним глобуліном. Приблизно 90 % ендogenous тестостерону виводиться у вигляді метаболітів. Період напіввиведення незв'язаного гормону швидкий (10–20 хв). Він перетворюється в печінці в андростендіон (див. рис. 36.3), який має слабку андрогенну активність. Синтетичні андрогени метаболізуються менш швидко, а частина виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Небажані ефекти

Небажані ефекти андрогенів полягають у зменшенні вивільнення гонадотропіну при довготривалому використанні, що спричиняє чоловіче безпліддя², затримку солі та води, яка призводить до набряків. Повідомлялося про аденокарциному печінки. Андрогени уповільнюють ріст у дітей (через передчасне злиття епіфізів), є причиною вугрів та призводять до маскулінізації у дівчат. Побічну дію замісної терапії тестостероном та їх моніторинг розглянуто Роденом та Моргенталером (Rhoden and Morgentaler, 2004).

Інформацію про клінічне застосування андрогенів наведено у відповідному блоці.

АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ

Андрогени можуть бути хімічно модифіковані, щоб змінити баланс анаболічних та інших ефектів. Анаболічні стероїди (наприклад **нандролон**) непропорційно збільшують синтез білка та розвиток м'язів, однак клінічне застосування (наприклад при виснажливій хворобі або втраті м'язової маси) викликає розчарування.

Їх використовують у терапії апластичної анемії, та, як відомо, деякі спортсмени зловживають їх використанням (розд. 59), як і тестостероном. Небажані ефекти описано вище в підрозділі про андрогени. Крім того, холестатична жовтяниця, пухлини печінки та підвищений ризик виникнення ішемічної хвороби серця є доведеними побічними ефектами високих доз анаболічних стероїдів.

² Великі дози андрогенів також негативно позначаються на жіночій фертильності, але нині вважається, що фізіологічні концентрації андрогенів мають на неї важливий вплив (Prizant et al., 2014).

Андрогени та гормональний контроль репродуктивної системи чоловіків



- Гонадотропін-релізинг-гормон гіпоталамуса діє на передню частку гіпофіза, вивільняючи фолікулостимулювальний гормон, який індукуює гаметогенез, та лютеїнізувальний гормон (так званий гормон, що стимулює інтерстиційні клітини Лейдига), який стимулює секрецію андрогенів.
- Ендogenous гормоном є тестостерон; внутрішньом'язові депо-ін'єкції ефірів тестостерону використовують з метою замісної терапії.
- Механізм дії опосередкований внутрішньоклітинними рецепторами.
- Ефекти залежать від віку/статі та включають розвиток вторинних чоловічих статевих ознак у хлопчиків препубертатного віку і маскулінізацію у жінок.

Клінічне застосування андрогенів та антиандрогенів



- Андрогени (препарати **тестостерону**) як замісна гормонотерапія:
 - чоловічий гіпогонадизм, спричинений захворюванням гіпофіза або яєчок (наприклад, 50–100 мг на день у вигляді гелю, нанесеного на шкіру).
- Антиандрогени (наприклад, **флутамід**, **ципротерон**) застосовують як одну з ланок лікування раку передміхурової залози.
- Інгібітори 5 α -редуктази (наприклад **фінастерид**) призначають при доброякісній гіперплазії передміхурової залози.

АНТИАНДРОГЕНИ

Як естрогени, так і гестагени мають антиандрогенну активність, *естрогени* в основному за рахунок пригнічення секреції гонадотропіну, а гестагени – конкуруючи з андрогенними рецепторами в органах-мішенях. **Ципротерон** є похідним прогестерону і має слабку прогестаційну активність. Це частковий агоніст андрогенних рецепторів, що конкурує з дигідротестостероном за рецептори в андрогензалежних органах. Впливаючи на гіпоталамус, він пригнічує синтез гонадотропінів. Використовується як допоміжний засіб при лікуванні раку передміхурової залози на початковому етапі терапії агоністами ГнРГ (див. далі). Він також застосовується в разі передчасного статевого дозрівання у чоловіків, а також у випадку маскулінізації та вугрового висипу в жінок. Також впливає на центральну нервову систему, зменшуючи лібідо, і використовувався для лікування гіперсек-

суальності у чоловіків, які вчинили злочини на сексуальному ґрунті³.

Флутамід належить до нестероїдних антагоністів андрогенів, що застосовуються з агоністами ГнРГ при лікуванні раку простати.

Лікарські засоби можуть спричиняти антиандрогенну дію, пригнічуючи синтетичні ферменти. **Фінастерид** інгібує фермент (5 α -редуктазу), який перетворює тестостерон у більш активний дигідротестостерон (див. рис. 36.3). Цей активний метаболіт має більшу спорідненість, ніж тестостерон, до андрогенних рецепторів передміхурової залози. Фінастерид добре всмоктується після вживання, має період напіввиведення близько 7 год і виводиться із сечею та калом. Призначають для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, хоча антагоністи α_1 -адренорецепторів, наприклад, **теразозин** або **тамсулозин** (розд. 15 і 30), є ефективнішими (мають абсолютно інший механізм дії, розслабляють гладкі м'язи в капсулі передміхурової залози та протидіють росту передміхурової залози, що опосередковано α_1 -адренорецепторами). Оперативне втручання – один з варіантів лікування.

ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОН: АГОНІСТИ ТА АНТАГОНІСТИ

ГнРГ (раніше відомий як лютеїнізуючий гормон – рилізінг-гормон, ЛГРГ) – декапептид, який контролює секрецію ФСГ і ЛГ передньою частиною гіпофізи. Секреція гонадоліберину контролюється нейронними сигналами з інших відділів мозку та за допомогою негативного зворотного зв'язку зі статевими стероїдами (рис. 36.1 та 36.5). Екзогенні андрогени, естрогени та гестагени пригнічують секрецію ГнРГ, але лише гестагени проявляють цей ефект у дозах, які не мають вираженого гормонального впливу на периферійні тканини, мабуть, тому, що рецептори прогестерону в репродуктивних органах трапляються рідко, за умови, якщо це не було спровоковано попереднім впливом естрогену. **Даназол** (див. далі) – це синтетичний стероїд, який пригнічує вивільнення ГнРГ і, отже, гонадотропнів (ФСГ і ЛГ). **Кломіфен** є антагоністом естрогену, який стимулює вивільнення гонадотропіну, пригнічуючи ефекти негативного зворотного зв'язку ендogenous естрогену; використовують для лікування безпліддя (див. блок про клінічне застосування, с. 551 і рис. 36.5).

Синтетичний ГнРГ називають **гонадореліном**. Синтезовано численні аналоги ГнРГ, як агоністи, так і антагоністи.

Бусерелін, **лейпрорелін**, **гозерелін** та **нафарелін** є агоністами, останній у 200 разів потужніший, ніж ендogenous гонадоліберин.

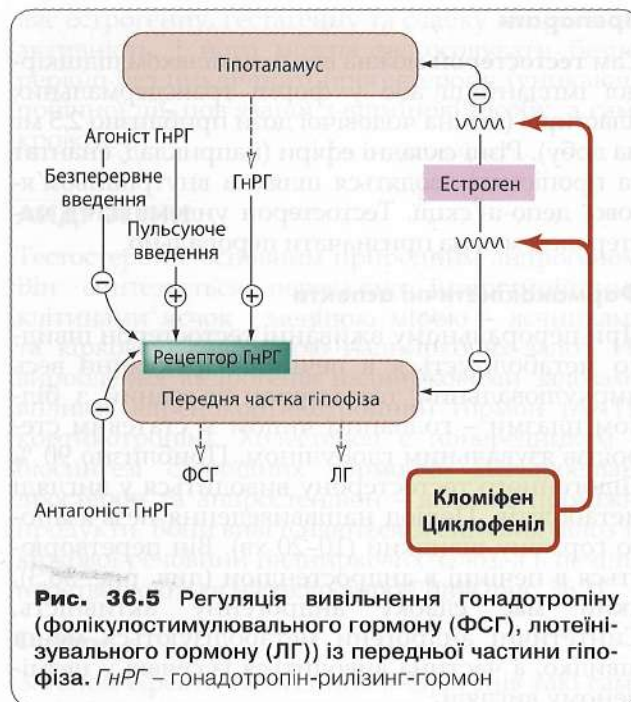


Рис. 36.5 Регуляція вивільнення гонадотропіну (фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ)) із передньої частини гіпофізи. ГнРГ – гонадотропін-рилізінг-гормон

Фармакокінетика та клінічне застосування

Агоністи декапептиду гонадоліберину, введені шляхом пульсуючої підшкірної ін'єкції для імітації фізіологічної секреції ГнРГ, стимулюють вивільнення гонадотропіну (див. рис. 36.5) та індують овуляцію. Крім того, за умов інтраназального введення, вони не піддаються розпаду та адсорбуються у порожнині носа (розд. 9). Постійне використання назального спрею або депо-препаратів тимчасово стимулює продукування гонадотропіну, але надалі парадоксально інгібує його вивільнення (див. рис. 36.5) через пригнічення (десенсibiliзацію) рецепторів ГнРГ в гіпофізі. Аналоги гонадоліберину вводять таким чином, щоб спричинити пригнічення статевих залоз при різних станах, що залежать від статевих гормонів, включаючи рак передміхурової та грудної залози, ендометріоз (тканина ендометрія розташована за межею слизової оболонки матки) та великі міоми матки. Безперервне (непульсуюче) введення пригнічує сперматогенез і овуляцію. Агоністи ГнРГ використовують для лікування безпліддя не з метою стимуляції овуляції (що досягається за допомогою препаратів гонадотропіну), а для пригнічення гіпофізи перед введенням ФСГ або ХГЛ.

Небажані ефекти аналогів ГнРГ

Небажані ефекти агоністів гонадоліберину в жінок, наприклад припливи, сухість піхви та втрата кісткової тканини, є наслідком гіпоестрогенії. Первинна стимуляція секреції гонадотропіну на початку лікування може тимчасово посилити біль від кісткових метастазів у чоловіків, хворих на рак передміхурової залози, тому лікування розпочинають лише після введення антагоніста

³ Для лікування цих станів застосовують дуже різні дози, наприклад, 2 мг на день при вугровому висипі, 100 мг на день при гіперсексуальності та 300 мг на день при раку передміхурової залози.

андрогенних рецепторів, такого як флутамід (див. вище та розд. 57).

ДАНАЗОЛ

Ефекти та фармакокінетика

Даназол пригнічує секрецію гонадотропіну (особливо сплеск у середині циклу) і, отже, зменшує синтез естрогену в яєчниках (див. рис. 36.5). У чоловіків пригнічує синтез андрогену та сперматогенез. А також проявляє андрогенну дію. Активний при пероральному прийманні та метаболізується в печінці.

Даназол призначають для лікування станів, опосередкованих статевими гормонами, зокрема ендометріозу, дисплазії грудної залози (доброякісних пухлин грудних залоз) та гінекомастії. Додатковим показанням до застосування є зменшення нападів набряку при ангіодемії (розд. 29).

Побічні ефекти є загальними і виявляються у порушенні з боку органів травлення, збільшенні маси тіла, затримці рідини, запамороченні, симптомах менопаузи, м'язових спазмах та головному болі. Даназол спричиняє вірилізацію у жінок.

ГОНАДОТРОПІНИ ТА АНАЛОГИ

Гонадотропіни (ФСГ, ЛГ та ХГЛ) – це глікопротеїни, що продукуються та секретуються передньою часткою гіпофіза (ФСГ та ЛГ, див. розд. 34) або хоріоном і плацентою (ХГЛ). Велика кількість гонадотропінів наявна в сечі жінок після менопаузи, у яких естроген більше не має зворотного пригнічувального впливу на гіпофіз, який відповідно секретує велику кількість ФСГ і ЛГ⁴.

Шляхи отримання та підготовки

Гонадотропіни екстрагують з сечі вагітних (ХГЛ) або в жінок після менопаузи (з людського менопаузального гонадотропіну, який містить суміш ФСГ і ЛГ). Також доступні рекомбінантний ФСГ (фолітропін) та ЛГ (лютропін).

Фармакокінетика та клінічне застосування

Препарати гонадотропіну вводять ін'єкційно. Вони використовуються для лікування безпліддя, спричиненого відсутністю овуляції внаслідок гіпопітуїтаризму, або після невдалого лікування **кломіфеном**; їх також призначають для індукції овуляції, щоб забезпечити вилучення яйцеклітин для екстракорпорального запліднення. З цією метою гонадотропін зазвичай вводять після того, як пригнічено секрецію ендогенного ФСГ і ЛГ. Гонадотропіни також іноді застосовують у чоловіків із безпліддям, спричиненим низькою кількістю сперматозоїдів у результаті гіпогонадотропного гіпогонадізму (розлад, який іноді супроводжується аносією,

Гонадотропін-релізинг-гормон та гонадотропіни



- Гонадотропін-релізинг-гормон – декапептид; **гонадорелін** – це синтетична форма. **Нафарелін** – потужний аналог.
- За умов пульсуючого введення, вони стимулюють вивільнення гонадотропіну; у разі безперервного введення – стають його антагоністами.
- Гонадотропіни, фолікулостимулювальний та лютеїнізувальний гормони є глікопротеїнами.
- Препарати гонадотропінів (наприклад хоріонічний гонадотропін) використовуються для лікування безпліддя, спричиненого порушенням процесу овуляції.
- **Даназол** – це модифікований гестаген, який пригнічує вироблення гонадотропіну, діючи на гіпоталамус і передню частку гіпофіза.

тобто відсутністю нього протягом усього життя). (Гонадотропіни переважно не ефективні у пацієнтів з низькою кількістю сперматозоїдів та є наслідком первинної недостатності функції яєчок). ХГЛ призначають для стимуляції синтезу тестостерону в хлопчиків із затримкою статевого дозрівання, проте зазвичай перевагу надають тестостерону.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦІЇ

ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Є два основних типи оральних контрацептивів:

- 1) у яких поєднано естроген і гестаген (комбіновані оральні контрацептиви, КОК);
- 2) до складу яких входить тільки гестаген (чисто прогестинові оральні контрацептиви).

КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ

Комбіновані оральні контрацептиви надзвичайно ефективні, принаймні за відсутності інфекційних захворювань та при лікуванні препаратами, що потенційно взаємодіють (див. с. 557). Естроген у більшості комбінованих препаратів (таблетки другого покоління)⁵ – це **етинілестрадіол**, хоча деякі препарати містять натомість **местранол**. Гестагеном може бути **норетистерон**, **левоноргестрел**, **етинодіол** або – у таблетках третього покоління – **дезогестрел** або **гестоден**, які є більш потужними, володіють меншим андрогенним впливом та меншою мірою змінюють метаболізм ліпопротеїдів, але, ймовірно, спричиняють більший ризик тромбоемболії. Вміст естрогену зазвичай становить 20–50 мкг

⁴ Це формує основу для стандартного аналізу крові, оцінювання концентрацій ЛГ/ФСГ у плазмі з метою підтвердження постменопаузи в жінки.

⁵ У 1970-х роках було доведено, що таблетки першого покоління, що містять понад 50 мг естрогену, пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу глибоких вен та легеневої емболії.

етинілестрадіолу або його еквівалента, обирають препарат із найнижчим вмістом естрогену та гестагену, який добре переноситься та забезпечує хороший контроль циклу. Комбіновані оральні контрацептиви вживають 21 день поспіль, а потім роблять 7 днів перерви, що спричиняє кровотечу як наслідок відміни препарату. У нормі менструальний цикл починається досить швидко після вживання останньої таблетки, а незворотна втрата фертильності (може бути наслідком ранньої менопаузи, а не тривалого застосування протизаплідних таблеток) є рідкістю.

Механізм дії:

- Естроген пригнічує секрецію ФСГ через негативний зворотний зв'язок з передньою частковою гіпофіза, таким чином пригнічуючи розвиток фолікула яєчника.
- Гестаген пригнічує секрецію ЛГ і тим самим запобігає овуляції; це також робить цервікальний слиз менш придатним для проходження сперми.
- Естроген і гестаген діють злагоджено, змінюючи ендометрій для запобігання імплантації.

Вони також можуть перешкоджати координованому скороченню шийки матки, матки та маткових труб, що полегшує запліднення та імплантацію.

З 1960-х років цей метод застосовували сотні мільйонів жінок у цілому світі, і загалом комбіновані оральні контрацептиви є безпечним та ефективним методом контрацепції. Вживання таблеток має певні переваги для здоров'я (див. далі), а серйозні побічні ефекти виникають досить рідко. Проте незначні побічні ефекти є недоліком їх використання, і тут необхідно розглянути кілька важливих питань.

Поширена побічна дія

Типові побічні ефекти:

- збільшення індексу маси тіла внаслідок затримки рідини та/або анаболічного ефекту;
- легка нудота, гіперемія, запаморочення, депресія або дратівливість;
- зміни з боку шкіри (наприклад, вугрі та/або збільшення пігментації);
- аменорея різної тривалості після припинення вживання таблеток.

Питання, які потребують обговорення

Чи підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань (венозна тромбоемболія, інфаркт міокарда, інсульт)?

У разі використання препаратів другого покоління (вміст естрогену менше ніж 50 мкг) ризик тромбоемболії незначний (захворюваність становить приблизно 15 на 100 000 користувачів у рік, порівняно з 5 на 100 000 невагітних, які не вживали КОК, у рік або 60 випадками тромбоемболії на 100 000 вагітностей). Найбільший ризик у підгрупах з додатковими факторами, такими як куріння (що істотно збільшує небезпеку ви-

никнення захворювань) та тривале застосування гормональних контрацептивів, особливо у жінок, старших 35 років. Частота розвитку венонних тромбоемболічних ускладнень – приблизно 25 на 100 000 випадків за рік серед користувачів препаратів, що містять дезогестрел або гестоден, що становить незначний абсолютний ризик порівняно з ризиком тромбоемболії при небажаній вагітності. Загалом за наявності виявлених факторів ризику, наприклад куріння, артеріальної гіпертензії та ожиріння, комбіновані оральні контрацептиви безпечні для більшості жінок протягом більшої частини репродуктивного життя.

Чи підвищують ризик виникнення раку?

Знижують ризик раку яєчників та ендометрія.

Чи повідомлялось про підвищений ризик виникнення артеріальної гіпертензії?

Помітне підвищення артеріального тиску спостерігається у невеликого відсотка жінок після початку вживання комбінованих оральних контрацептивних препаратів. Це пов'язано зі збільшенням кількості циркулювальних ангіотензиногенів, ефект зникає з припиненням лікування. У зв'язку з цим на початку призначення пероральних контрацептивів проводять моніторинг артеріального тиску і за необхідності замінюють на альтернативний засіб.

Корисні ефекти

Окрім уникнення небажаної вагітності, інші корисні ефекти комбінованих оральних контрацептивів включають зменшення менструальних симптомів, таких як нерегулярний цикл та міжменструальна кровотеча. Зменшуються залізодефіцитна анемія та синдром передменструальної напруженості (ПМС), а також доброякісні захворювання грудної залози, міома матки та функціональні кісти яєчників.

ЧИСТО ПРОГЕСТИНОВІ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Серед препаратів, що використовують у вигляді таблеток і які містять лише гестаген, вирізняють **норетистерон**, **левоноргестрел** або **етинодіол**. Їх вживають щодня без перерв. Механізм дії спрямований насамперед на зміни цервікального слизу, що стає несприятливим для сперми. Гестаген, ймовірно, також перешкоджає імплантації через вплив на ендометрій (див. рис. 36.2), а також на рухливість та секрецію у фаллопієвих трубах (див. с. 547).

Потенційні корисні та небажані ефекти

Альтернативою комбінованим оральним контрацептивам є контрацептиви, що містять лише гестагени (ЧПОКи), їх призначають у тих випадках, коли естроген протипоказаний, вони також підходять для жінок, у яких артеріальний тиск

значно зростає під час лікування естрогенами. Однак їх протизаплідний ефект менш надійний, ніж у комбінованих препаратів, і пропуск дози може привести до зачаття. Порушення менструації (особливо нерегулярні кровотечі) є частими явищами. Лише незначна частина жінок застосовує цю форму контрацепції, тому довгострокові дані про безпеку менш надійні, ніж для комбінованих препаратів.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ: ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ

Комбіновані та гестагенові оральні контрацептиви метаболізуються ферментами печінкового цитохрому P450. Оскільки використовують мінімальну ефективну дозу естрогену (щоб уникнути надмірного ризику тромбоемболії), будь-яке збільшення його кліренсу може призвести до неефективності контрацепції, фермент-індуквальні препарати виявляють такий ефект, як до комбінованих оральних контрацептивів, так і до гестагенових. До таких препаратів належать **рифампіцин** та **рифабутин**, а також **карбамазепін**, **фенітоїн** та інші, включно з рослинним препаратом звіробою (розд. 48).

ІНШІ СХЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ

ПОСТКОІТАЛЬНА (НЕВІДКЛАДНА) КОНТРАЦЕПЦІЯ

Пероральне застосування **левоноргестрелу**, окремо або в комбінації з естрогеном, ефективно, якщо вживати його протягом 72 год після незахищеного статевого акту та повторити через 12 год. Часто спостерігаються нудота і блювання (внаслідок цього можлива відміна препарату, можна також приймати з протиблювотним засобом, таким як **домперидон**). Введення внутрішньоматкової спіралі (ВМС) ефективніше, ніж гормональні методи, її дія триває до 5 днів після статевого акту.

ЧИСТО ПРОГЕСТИНОВА КОНТРАЦЕПЦІЯ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Медроксипрогестерон як контрацептив можна вводити внутрішньом'язово. Це ефективно та безпечно. Однак поширеним явищем є порушення менструального циклу, і безпліддя може зберігатися тривалий час, протягом багатьох місяців після останнього введення.

Левоноргестрел, імплантований підшкірно в капсулах, що біологічно не розкладаються, використовують приблизно 3 млн жінок у всьому світі. Цей шлях введення дозволяє уникнути метаболізму першого проходження. Капсули повільно вивільняють гестаген протягом 5 років. Типові небажані явища – це нерегулярні кровотечі та головний біль.

Внутрішньоматкова система, просочена левоноргестрелом, забезпечує тривалу, надійну контрацепцію і, на відміну від стандартних контрацептивів, що містять мідь, зменшує менструальні кровотечі.

Оральні контрацептиви



Комбіновані препарати

- Комбіновані оральні контрацептиви містять естроген та гестаген. Їх вживають поспіль 21 день із 28.
- Механізм дії: естроген пригнічує вивільнення фолікулостимулювального гормону і, відповідно, розвиток фолікула; гестаген інгібує вивільнення лютеїнізувального гормону, а отже, і овуляцію, та робить цервікальний слиз непридатним для сперми; разом вони створюють несприятливі умови для імплантації.
- Недоліки: можливе збільшення маси тіла, нудота, зміна настрою та гіперпігментація шкіри.
- Серйозні побічні ефекти спостерігаються рідко. У невеликого відсотка жінок розвивається зворотна артеріальна гіпертензія; спостерігається незначне збільшення частоти раку грудної залози, що, можливо, пов'язано з попереднім діагнозом, та раку шийки матки. Підвищений ризик тромбоемболії з таблетками третього покоління, особливо у жінок з додатковими факторами (наприклад куріння) та при тривалому застосуванні.
- Також виокремлюють кілька корисних ефектів, не в останню чергу уникнення небажаної вагітності, яка сама по собі несе ризик для здоров'я.

Таблетки, що містять лише гестаген

- Таблетки, що містять лише гестаген, вживаються постійно. На відміну від комбінованих препаратів, контрацептивний ефект менш надійний і зазвичай виникає внаслідок зміни цервікального слизу. Нерегулярні кровотечі є досить поширеним явищем.

МАТКА

Фізіологічні та фармакологічні реакції матки різняться на різних етапах менструального циклу та під час вагітності.

РУХЛИВІСТЬ МАТКИ

М'яз матки ритмічно скорочується як *in vitro*, так і *in vivo*, причому скорочення виникають у самому м'язі. Клітини міометрія дна матки діють як електрокардіостимулятори і породжують потенціали дії. Електрофізіологічна активність пейсмейкерних клітин регулюється статевими гормонами.

Матка невагітної жінки скорочується спонтанно, але слабо протягом першої частини циклу і сильніше під час лютеїнової фази та під час менструації. Скоротливість матки пригнічується на ранніх термінах вагітності, оскільки естроген, посилений прогестероном, гіперполя-