

**Одеський національний медичний університет**

**Кафедра фармакології і фармакогнозії**

**ГОРМОНАЛЬНІ ЗАСОБИ,**

**ЇХ СИНТЕТИЧНІ**

**АНАЛОГИ**

**І АНТАГОНІСТИ**

# НЕЙРОГУМОРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ

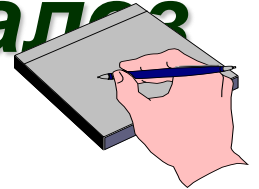


## ВИДИ гормонотерапії:

- **замісна**
- **стимулююча**
- **тормозна**
- **фармакодинамічна**
- **діагностична**

# КЛАСИФІКАЦІЯ ГОРМОНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (за хімічною структурою)

- **речовини білкової і поліпептидної будови** – препарати гормонів гіпоталамусу, гіпофізу, епіфізу, паращитоподібної і підшлункової залози
- **похідні амінокислот** – препарати гормонів щитоподібної залози, мозкового шару наднирників
- **стероїдні сполуки** – препарати гормонів кори надниркових і статевих залоз, простагландини



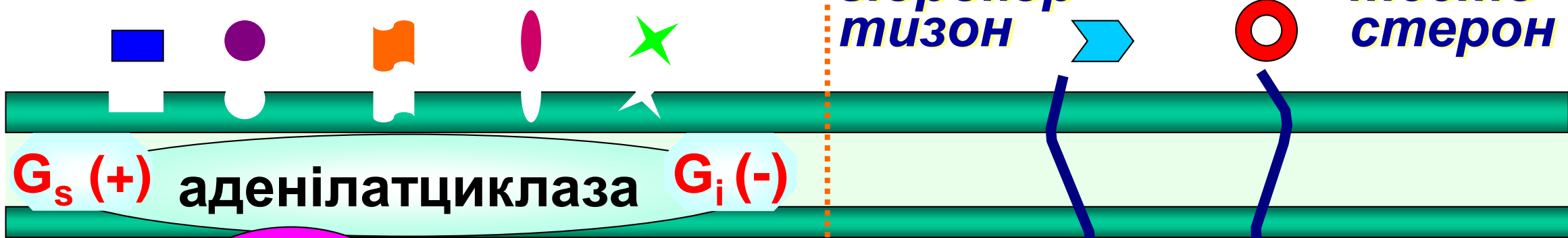
# МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГОРМОНІВ

поліпептидні і амінокислотні

стероїдні

гідрокортизон

тестостерон

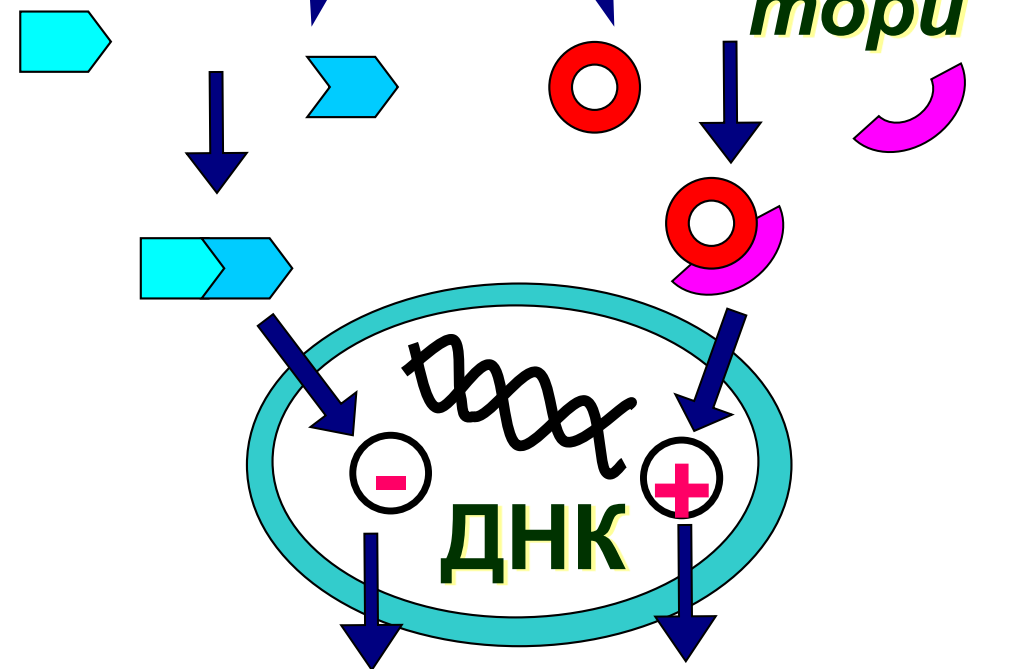


АТФ

цАМФ

протеинкиназы

- проникність мембран
- ліполіз
- глікогеноліз
- секреція
- рух іонів
- синтез речовин



- ↓ і ↑ іРНК и білка
- ефекти (катаболізм чи анаболізм)

# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОТАЛАМУСУ І ГІПОФІЗУ

**статини:**

**гіпоталамус**

**ліберини:**

пролактостатин  
соматостатин  
меланостатин

вазопресин  
окситоцин

нейро-гіпофіз

адено-гіпофіз

кортиколіберин  
тироліберин  
пролактоліберин  
соматоліберин  
меланоліберин  
гонадорелін

меланоцит-стимулюючий

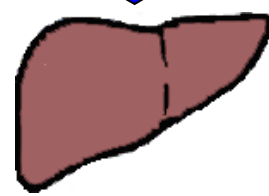
адрено-тропний

сомато-тропний

тиро-тропний

про-лактин

гонадотропні:  
фолікулости-мулюючий (ФСГ),  
лютеїнізуючий (ЛГ)



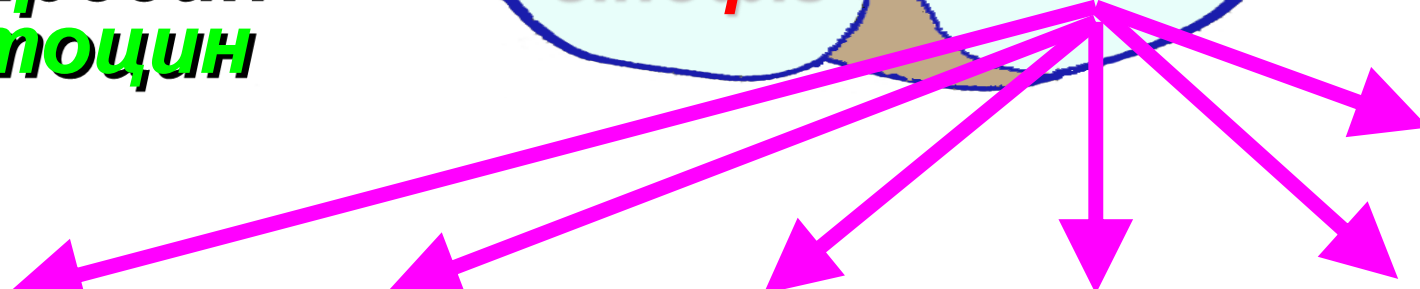
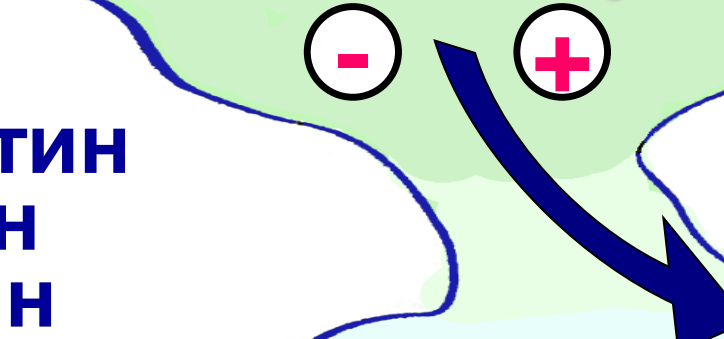
МОЛОЧНІ  
ЗАЛОЗИ

↓  
статеві  
залози

кортико-стероїди

сомато-медіни

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>



# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

<b>гормони</b>	<b>препарати</b>
<b>передня доля</b>	
<b>Соматотропний</b>	<b>соматотропін, соматрем</b>
<b>АКТГ</b>	<b>кортикотропін і його синтетичний аналог – тетракозатрін (синактен-депо, косинтропін)</b>
<b>тиреотропний</b>	<b>тиреотропін</b>
<b>гонадотропний</b>	<b>ФСГ (урофолітропін, фолітропін альфа і бета), ФСГ+ЛГ (менопаузальний людський гонадотропін чи менотропін), схожий з ЛГ із плаценти (людський хоріонічний гонадотропін)</b>
<b>пролактин</b>	<b>лактин</b>
<b>середня доля</b>	
<b>меланотропний</b>	<b>інтермедин</b>
<b>задня доля</b>	
<b>ОКСИТОЦИН</b>	<b>ОКСИТОЦИН</b>
<b>вазопресин</b>	<b>десмопресин, терлипресин</b>

# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

препарати

фармакодинаміка /  
показання до застосування

соматотропін,  
соматрем

**метаболический эффект** (спочатку інсуліноподібна дія, потім інсуліно-антагоністична); **анаболічний**: ріст кісток і м'язів, ↑ зміста глікогена у них та ін.

**замісна терапія**: дефіцит гормону росту у дітей (гіпофізарна карликовість)  
**фармакодинамічна**: (?) остеопороз, в'язе загоєння ран, опіки

кортикотропін,  
його синтетичний  
аналог –  
тетракозатрін  
(тетракозактид,  
синактен-депо,  
косинтропін)

**формування і секреція кортикостероїдів корою надниркових залоз**

**стимулююча терапія**: гіпофункція кори надниркових залоз при тривалому застосуванні глюкокортикоїдів  
**діагностика**: надниркова недостатність; вроджена гіперплазія наднирників і інше.

# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

препарати

фармакодинаміка /  
показання до застосування

тиреотропін

формування і секреція гормонів щитоподібної залози, ↑ її розмірів і васкуляризацію; в жировій тканині звільнення ліпідів

**стимулююча терапія:** після чи від час застосування радіоактивного йоду при карциномі щитоподібної залози (для ↑ захоплення органом йоду)

**діагностика:** форм гіпотиреозу

Із сечі жінок під час менопаузи:

**урофолітропін**

(переважно ФСГ),

**гонадотропін**

**людський**

**менопаузальний**

(ФСГ+ЛГ),

із плаценти

**гонадотропін**

**людський**

**хоріонічний** (чХГ),

схожий з ЛГ

**ФСГ:** у жінок розвиток фолікулів, секреція естрогенів і овуляція (з ЛГ); у чоловіків – сперматогенез

**ЛГ:** у жінок – овуляція, стимуляція жовтого тіла, ↑ прогестерону; у чоловіків – ↑ секрецію андрогенів

**Замісна терапія:** гіпоталамо-гіпофізарний гіпогонадізм з безпліддям; **стимулююча:** безпліддя при недостатності статевих залоз, полікістоз яєчників та ін.; при заплідненні in vitro; крипторхізм (чХГ)

**діагностика:** крипторхізму (чХГ)



# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГИПОФІЗУ

препарати

фармакодинаміка /  
показання до застосування

лактин

↑ лактацію; проліферацію жовтого тіла;  
мітогенну активність лімфоцитів

*стимулююча терапія*: ↑ лактації у  
післяпологовому періоді

інтермедин

↑ гостроту зору, адаптацію до темряви

*фармакодинамічна терапія*:  
дегенеративні зміни сітківки, гемералопія,  
пігментний ретиніт та ін.

окситоцин,  
дезаміно-  
окситоцин  
(сандопарт)

викликає скорочення матки; клітин  
альвеол молочних залоз ⇒ сприяє  
виділенню молока; слабка антидиуре-  
тична и пресорна активність

*фармакодинамічна терапія*: пологова  
діяльність, маткові кровотечі у  
післяпологовому чи постабортивному  
періодах; *діагностика*: плацентарного  
кровообігу

# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

препарати

фармакодинаміка /  
показання до застосування

вазопресин,  
десмопресин,  
фелипресин,  
пітуїтрин,  
адиурекрин

↓ діурезу; вазоконстрикція; ↑ скорочення  
міометрія и кишечника; ↑ агрегацію  
тромбоцитів, VIII фактору згортання крові

*замісна терапія*: гіпофізарний нецукровий  
діабет

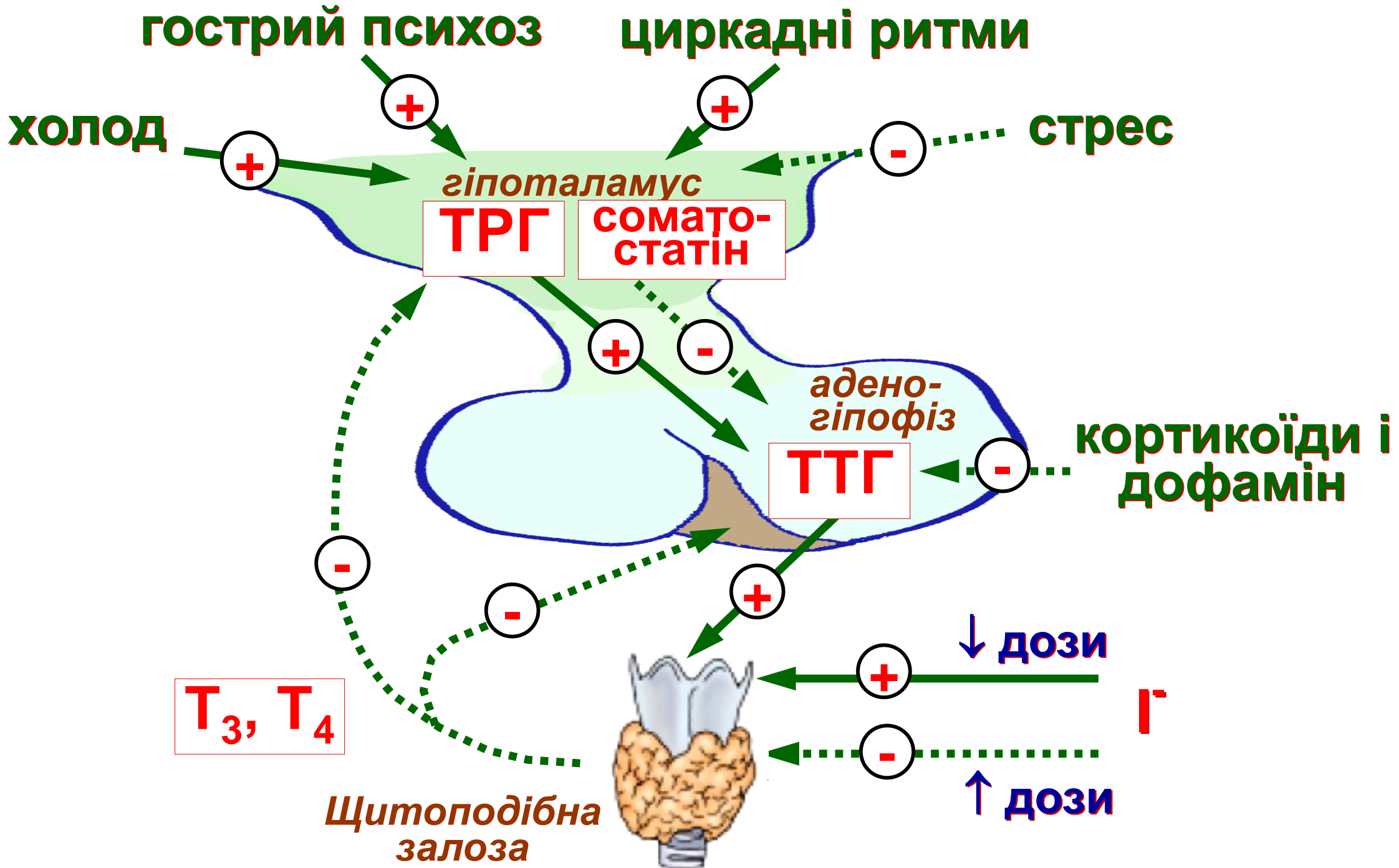
*фармакодинамічна терапія*: енурез (нічне  
сечевиснаження), коагулопатії при  
гемофілії А и хворобі Віллебранда

*діагностика*: оцінка концентраційної  
властивості нирок

## проблеми фармакотерапії гіпоталамо-гіпофізарними гормонопрепаратами

- видоспецифічність ряду гормонів ⇒ необхідні людські гормонопрепарати
- препарати із тканин – небезпека передачі інфекцій
- синтетичні – дорогі і складні у синтезі, формування до них антитіл (алергія)
- чітка діагностика захворювання при призначенні і суворо під контролем лікаря !

# ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА (ЩЗ). НЕЙРОГУМУРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ



# ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩЗ

- ➡ **еутиреоз** (без порушення функції ЩЗ):  
**еутиреоїдний зоб** (ендемичний, спорадичний, медикаментозний, харчовий); **тиреоїдна неоплазія** (аденома, тератома, карціноми, саркома и др.), **тиреоїдити** (гострий, підгострий, хронічний – аутоімунний тиреоїдит Хашімото і ін.)
- ➡ **гіпертиреоз** (тиреотоксикоз):
  - ✓ **внаслідок ↑ продукції гормонів ЩЖ:** дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса, Базедова хвороба), вузловий (багатоузловий) токсичний зоб і ін.
  - ✓ **внаслідок продукції тиреоїдних гормонів за межою ЩЖ:** struma ovarii, метастази раку ЩЖ
  - ✓ **Не пов'язані з гіперпродукцією гормонів ЩЖ:** передозування препаратами гормонів ЩЖ і ін.
- ➡ **гіпотиреоз** (мікседема):
  - ✓ **первинний:** внаслідок ↓ функціонуючої тканини (врождений, післяопераційний, вірусний, пострадіоційний, результат аутоімунного тиреоїдита, на тлі новоутворення); **внаслідок ↓ синтезу гормонів ЩЖ** (ендемичний, спорадичний, медикаментозний, харчовий)
  - ✓ **центрального генезу:** гіпофізарного (вторинний), гіпоталамічного (третинний), внаслідок порушення транспорту, метаболізму и дії гормонів ЩЖ (периферичний)

# ПОРУЩЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩЗ

## гіпертиреоз

(частіше тиреотоксичний дифузний зоб (хвороба Грейвса, Базедова) –

↑ основного обміну і гіперактивність органів і систем:

кахексія, ↑ Т тіла, потливість, екзофтальм;

ЦНС: ↑ збудливість, гіперкінезія

ССС: ↑ АТ, ЧСС, аритмія

ЖКТ: ↑ апетиту, діарея

Дихання: задишка

гемопоез: ↑

нирки: поліурія

репродукція: ↓ фертильність



## гіпотиреоз

дити – кретинізм  
(↓ психічного, соматичного, статевого розвитку)

дорослі – мікседема:  
↓ основного обміну і гіперактивність органів і систем:

ожиріння, ↓ Т тіла, суха, наблярка шкіра, опускання повік;

ЦНС: загальмованність, невропатії

ССС: ↓ АТ, ЧСС

ЖКТ: обстипація

дихання: гіповентиляція

гемопоез: ↓

нирки: ↓ фільтрації

репродукція: безпліддя, імпотенція



# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩЗ

левотироксин, трийодтироніна  
гідрохлорид (лиотиронін), комбіновані  
(тирокомб), тиреоїдин

## показання до застосування

- ➡ **замісна терапія:** гіпотиреоз –тривале лікування(левотироксин), кома (трийодтироніна гідрохлорид)
- ➡ **тормозна терапія** (злоякісна пухлина щитоподібної залози)

## небажані ефекти

- передозування (ознаки гіпертиреоза)
- дія ↑ саліцилатами (↓ їх зв'язок з білками)

# АНТИТИРЕОЇДНІ ПРЕПАРАТИ

йодиди їжі  
( $\approx 150$  мкг)

радіоактив-  
ний йод

тіоаміди:  
мерказоліл,  
пропілтіоурацил

йодиди  
плазми

йодування  
тиреоглобуліна

ТКАНИ  
И

пероксидаза

I<sup>-</sup>

I<sup>-</sup>

I<sup>0</sup>

MIT  
DIT

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>

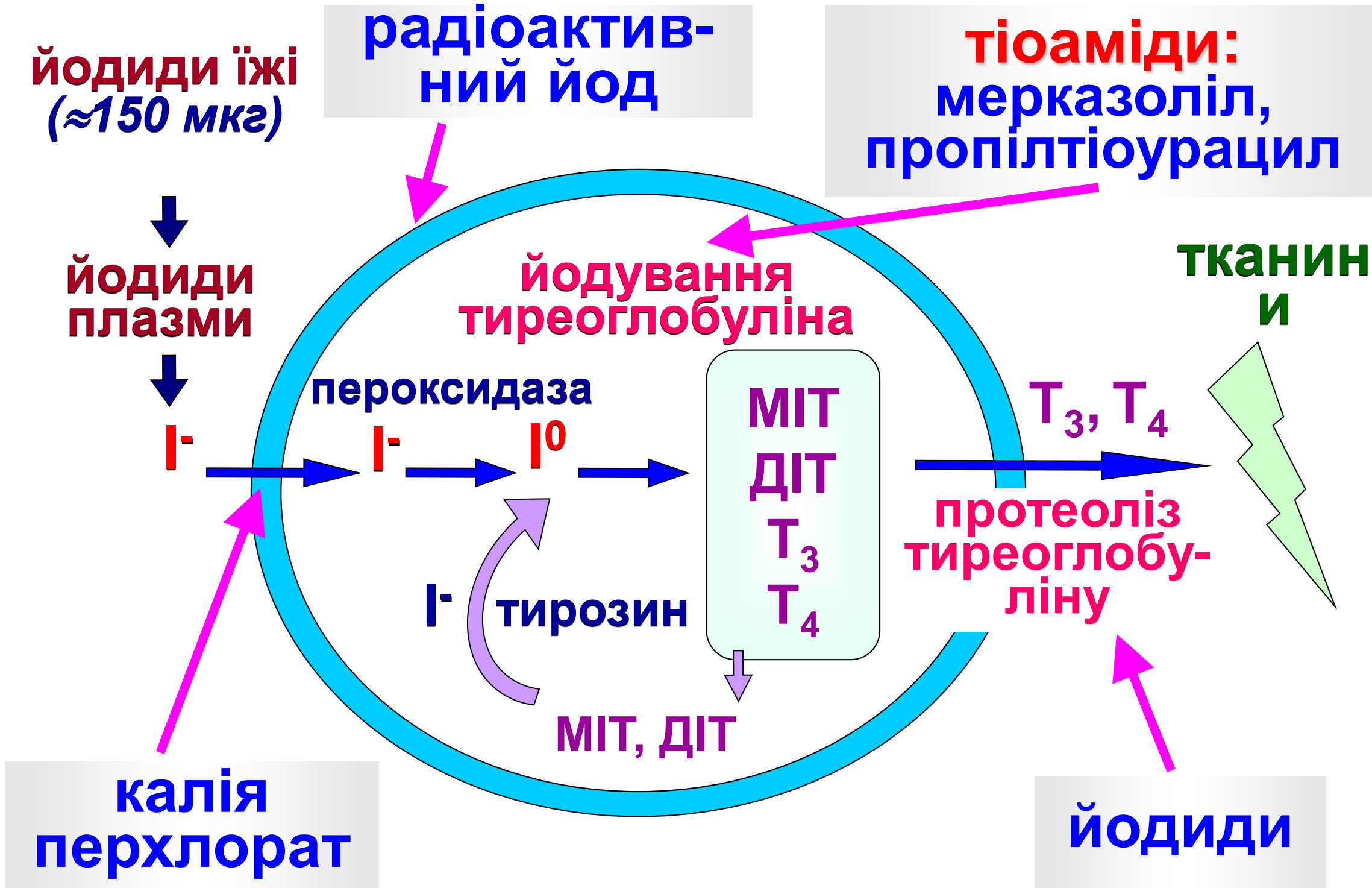
I<sup>-</sup> тирозин

протеоліз  
тиреоглобу-  
ліну

MIT, DIT

калія  
перхлорат

йодиди



# АНТИТИРЕОЇДНІ ПРЕПАРАТИ

**тіоаміди:** мерказоліл (метімазол),  
пропілтіоурацил

## Показання до застосування

- дифузний, змішаний токсичний зоб
- тиреотоксичний криз
- післяопераційні рецидиви

## небажані ефекти

- ↓ **кровотворення** (лейкопенія, агранулоцитоз, анемія) ⇒ **контроль крові 1 раз у тиждень!**
- **«зобогений» ефект** і ↑ васкуляризації (↑ ТТГ за типом зворотного зв'язку) ⇒ ускладнює оперативне лікування
- алергічні прояви (через 3-6 тижнів): зуд, кропив'янка, лімфоаденопатія, артралгія
- рідше: головні болі, неврити, поліневрити; диспептичні прояви; холестатична жовтяниця; лихоманка, еритематозний вовчак



# АНТИТИРЕОЇДНІ ПРЕПАРАТИ

**йодиди:** калія и натрія йодиди, розчин Люголя (5 % р-р йода у 10 % р-ні калія йодиди)

## показання до застосування

- ➔ тиреотоксичний криз (↓ симптоми за 2-7 днів)
- ➔ підготовка хворих до операцій на ЩЖ після чи внаслідку застосування тіоамідів (↓ розмір і васкуляризацію ЩЖ)
- ➔ профілактика ендемічного зоба
- ➔ профілактика рецидиву після хірургічного видалення або консервативного лікування

## небажані ефекти

- ↑ депонування йоду у залозі ⇒ можливо уповільнення ефектів тіоамідів і радіоактивного йода; не застосовується як монотерапія; при скасуванні можливий феномен «віддачі» (↑ тиреотоксикозу)
- йодизм (вугрові висипи, ринорея, кашель, кон'юнктивіт, подразнення слизової шлунку, пухманка та ін.)

# ІНШІ ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩЗ

**кальцитонін** (поліпептид із 32 амінокислот, виробляється також паращитоподібними залозами і тимусом); його препарати – **кальцитонін**, **кальцитрін** (із щитоподібної залози свіней), **міакальцік** (кальцитонін лосося)

## фармакодинаміка

↓ кісткової резорбції остеокластами, і захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  кістковою тканиною  $\Rightarrow$  ↑ формування кісткової тканини (при тривалому застосуванні ↓ **остеогенез !**)

всмоктування  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатів у тонкому кишечнику

↓ канальцеву реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  і фосфатів у нирках, а також  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$   $\Rightarrow$  ↑ їх екскреції

$\Rightarrow$  ↓ **рівня  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатів в крові**  
**показання до застосування**

➡ гіперкальціємія

➡ остеопороз (при довготривалій іммобілізації, довготривале застосування глюкокортикоїдів, у похилому віці)

➡ нефрокальціноз

# ПРЕПАРАТИ ГОРМОНУ ПАРАЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

## паратгормон (паратіреоїдин)

### фармакодинаміка

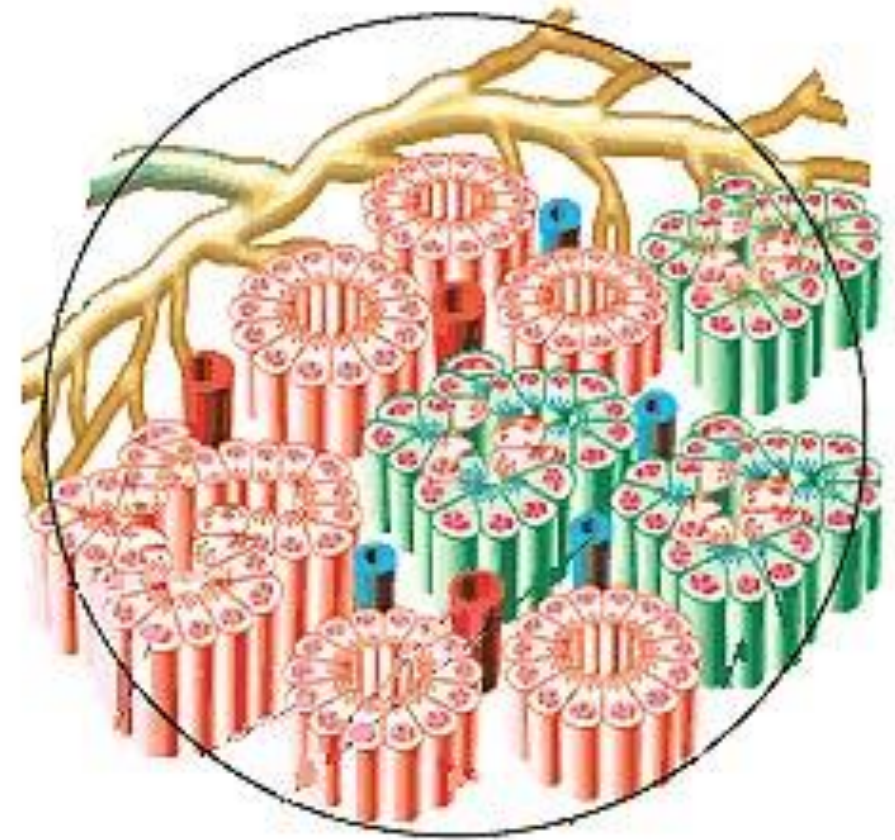
- ↑ кісткову резорбцію остеокластами, ↓ остеобластів, ↓ захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  кістковою тканиною ⇒ ↓ формування кісткової тканини
- ↑ всмоктування  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатів у тонкому кишечнику
- ↑ канальцевої реабсорбції  $\text{Ca}^{2+}$  у нирках ⇒ ↓ його екскрецію, **але** ↑ екскрецію фосфатів!  
⇒ у крові ↑ рівень  $\text{Ca}^{2+}$ , ↓ фосфатів
- ❖ участь в фосфорно-кальцієвому обміні і взаємодії з вітаміном Д (↑ рівень  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфатів у крові)

### показання до застосування

- ➡ **замісна терапія:** гіпаратиреоз (постійний контроль  $\text{Ca}^{2+}$  у крові!!)

# ГОРМОНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

<b>Типи клітин</b>	<b>% від маси</b>	<b>Продукти секреції</b>
<b>А-клітини (<math>\alpha</math>)</b>	<b>20</b>	<b>Глюкагон</b>
<b>В-клітини (<math>\beta</math>)</b>	<b>75</b>	<b>інсулін, С-пептид, проінсулін, островковий амілоїдний поліпептид</b>
<b>Д-клітини (<math>\Delta</math>)</b>	<b>3-5</b>	<b>соматостатин</b>
<b>F-клітини (PP)</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>панкреатичний поліпептид</b>



# ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

– це група метаболічних захворювань, які характеризуються гіперглікемією, яка є результатом дефектів секреції інсуліну, дії інсуліна або обох цих факторів. Хронічна гіперглікемія при діабеті **поєднується** з пошкодженням, дисфункцією і розвитком недостатності різних органів, особливо, глаз, нирок, нервів, серця и кровоносних судин  
(ВОЗ, 2004)

У світі більше **300 млн** хворих різними формами діабету

У промислово розвинутих країнах поширеність цукрового діабету – **5-6 %** та тенденція до подальшого **↑**, особливо у візастних групах старше 40 років

# ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

## I тип – інсулінзалежний (ІЗСД):

- ✓ тяжка форма, яка приводить до відсутності лікування до кетоацидозу
- ✓ частіше виникає у юнацькому віці (ювенільний)
- ✓ генетично детермінована аутоїмуна відповідь проти антигенів  $\beta$ -клітин підшлункової залози: у крові фактично відсутній інсулін, гіперглікемія, глюкозурія, гіперглюкагонемія,  $\beta$ -клітини залоз не відповідають на усі інсуліногенні стимули
- ✓ введення препаратів інсуліну **за життєвими показниками!**

## II тип – інсуліннезалежний (ІНЗСД):

- ✓ більш легкі форми діабету
- ✓ частіше виникає після 40 років, при ожирінні
- ✓ резистентність тканин до інсуліну,  $\downarrow$  здатність  $\beta$ -клітин підшлункової залози реагувати на глюкозу погіршують гіперглікемію; при цьому, концентрація інсуліну у крові достатня (або трохи  $\downarrow$ )
- ✓ потребує дієти,  $\downarrow$  маси тіла, призначення пероральних цукрознижувальних препаратів, при неефективності введення препаратів інсуліну

**ІНШІ ТИПИ:** при генетичних дефектах  $\beta$ -клітини, ендокринопатіях, інфекціях, хворобах підшлункової залози та ін.

**гестаційний діабет** (діабет вагітних)

# ІНСУЛІН. ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ

**у 1921 році Ф.Бантінг и Дж.Маклеод**

разом з Бестом и Колліпом (Торонто)  
виділили із підшлункової залози  
теляти інсулін  
(Нобелівська премія, 1923)



Ф. Бантінг

**у 1922 році Э.П.Джослін**

успішно застосував у клініці перші  
препарати інсуліну; вважається піонером  
клінічної діабетології: «інсулін - ліка для  
розумних, а не для дурнів, будь то лікарі або  
пацієнти»

**у 1955 році Ф.Сенгер**

встановив структуру інсуліну  
різних видів тварин  
(Нобелівська премія, 1958)



Ф. Сенгер

# ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ

## за походженням:

▶ **ТВАРИННОГО** (біосинтетичним путем із підшлункових залоз тварин) – поганоочищені; середньо- (монопікові – МП) та високоочищені (монокомпонентні – МС), див. нижче:

- ✓ **свинячий** (актрапід, монотард МС, семіленте, ін.); відрізняється від людського 1 амінокислотою
- ✓ **бичачий** (інсулін ленте GPP, ультраленте МС, ін.); відрізняється від людського 3 амінокислотами ⇒ має більшу антигенність, ніж свинячий

▶ **ЛЮДСЬКИЙ:**

- ✓ **напівсинтетичним методом** (ферментно-хімічна заміна у свинячому інсуліні В-30-амінокислоти аланіну на треонин): хумодар Р, Б, ін
- ✓ **генно-інженерною технологією:**
  - ✓ **рекомбінантний** (ДНК гену людського проінсуліну поміщають у E. coli чи дріжджову клітину і гідролізують проінсулін до молекули інсуліну): актрапід НМ, хумулін регуляр та ін.
  - ✓ **аналоги інсуліну** (заміна природної послідовності амінокислот змінює фармакокінетику – ↑ всмоктування, T<sub>1/2</sub> та ін.): хумалог (інсулін лізпро), епайдра (інсулін глюлізин), лантус (інсулін гларгін) та ін.



# ПРЕПАРАТИ ИНСУЛІНА

## за тривалістю дії:

препарати	початок	пік	тривалість
<b>ультракороткого</b>			
<b>аналоги інсуліну: хумалог</b> (компанія Ліллі), <b>епайдра</b> (Авентіс)	<b>5-10</b> <b>ХВ</b>	<b>0,5-2 г</b>	<b>3-4 г</b>
<b>короткого</b>			
<b>актрапід НМ</b> (Ново Нордіск), <b>інсуман</b> <b>рапід</b> (Авентіс), <b>хумулін Р</b> (Ліллі) та ін.	<b>15-30</b> <b>ХВ</b>	<b>2 г</b>	<b>5-8 г</b>
<b>середнього</b>			
<b>інсуліну цинк-суспензія аморфні і</b> <b>протамін-інсулін: інсуман базал</b> (Авентіс), <b>хумулін Н</b> , <b>ілентін ІІ</b> (Ліллі), <b>монотард НМ</b> , <b>протафан НМ</b> (Ново Нордіск) та ін.	<b>2-4 г</b>	<b>6-8 г</b>	<b>12-14 г</b>
<b>тривалого</b>			
<b>інсуліну цинк-суспензії</b> <b>кристалічні: ультраленте МС</b> , <b>ультратард НМ</b> (Ново Нордіск), <b>хумулін ультраленте</b> (Ліллі); <b>аналоги інсуліну: лантус</b> та ін.	<b>4-5 г</b>	<b>8-12 г</b>	<b>24-36 г</b>

# ФАРМАКОДИНАМІКА ІНСУЛІНУ

вагусна стимуляція



# ФАРМАКОДИНАМІКА ІНСУЛІНА

## ☀ ↑ **вуглеводного обміну:**

- ✓ ↑↑ транспорта глюкози до клітини і її фосфорилування за допомогою гексокінази і особливо (при ↑ гіперглікемії) глюкокінази
- ✓ ⇒ ↑ використання глюкози у метаболізмі (у енергетичному обміні (циклі трикарбонових кислот), у синтезі тригліцеридів (поставка гліцерофосфату), в переаминировании (поставка заменимых амінокислот для синтезу білка)
- ✓ в результаті ↑ глікогенсинтетази – ↑ перетворення глюкози в глікоген з відновленням його фонду у органах
- ✓ ↓ глюконеогенезу; ↓ рівня цукру у крові та ↓ глюкозурії

## ☀ ↑ **жирового обміна** у бік ліпогенезу (⇒ ↑ маса тіла у хворих на цукровий діабет):

- ✓ ↑ формування тригліцеридів із вільних жирних кислот в результаті надходження до жирової тканини глюкози і формування гліцерофосфату
- ✓ ↓ рівня вільних жирних кислот у крові та ↓ їх перетворення у печінці у кетонів тіла (ацетоацетат, ацетон, оксибутірат) – ↓ кетогенезу, кетоацидозу
- ✓ ↓ формування у печінці ЛПДНЩ та холестерину

# ФАРМАКОДИНАМІКА ІНСУЛІНУ

## ✿ Білковий обмін:

- ✓ ↑ рибосомальний синтез білків
- ✓ економія фонду амінокислот за рахунок ↓ глюконеогенезу, ↑ синтезу замісних амінокислот
- ✓ ↑ індукованого синтезу РНК за рахунок поставки рибозофосфату і через цГМФ
- ✓ ↑ синтезу і ↓ распаду білків

⇒ в результаті анаболічної та антикатаболічної дії інсуліну ↑ процеси регенерації, які були порушені при цукровому діабеті, відновлюється зріст хворих дітей

⇒ інсулін (п/ш) може застосовуватись для ↑ апетиту і у якості анаболічного засобу при виснаженні, фурункульозі, тиреотоксикозі, блювоті, хронічних гепатитах; входить до складу поляризуюча суміш (калій, глюкоза та інсулін) для підтримки роботи міокарду при серцевих аритміях, передозуванні серцевими глікозидами; раніше використовувався для проведення у хворих на шизофренію **шокової терапії** (досягнення гіпоглікемічної коми)

# ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНА

- ІЗЦД (п/ш)
- кетоацидоз різного ступеню важкості
- коми: діабетична (гіперглікемічна, кетоацидотна), лактатацидотична, гіперосмолярна – в/в, інтраперітонеально (тільки простий інсулін!)
- цукровий діабет, обтяжений тяжкою соматичною патологією (гострим інфарктом міокарду, інсультом, пневмонією, травмою, операцією)
- резистентність до пероральних цукорознижувальних препаратів при цукровому діабеті 2 типа, а також при наяві протипоказань до їх застосування
- вагістність у хворих на цукровий діабет
- панкреатектомія
- довготривало існуючий запальний процес у будь-якому органі
- виснаження і швидка втрата ваги
- тяжкі форми ураження печінки (гепатит, цироз), шкіри
- гостре порушення мозкового кровообігу і інфаркт міокарду (відносно)
- оперативні втручання (відносно)

# ПРИНЦИПИ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

## Т.3. інтенсифікована

- **базис-болюсна терапія**, тобто безперервне заповнення відсутності інсуліну: введення невеликої дози інсуліну пролонгованої дії 1-2 рази на добу (імітація базальної секреції гормону) та ін'єкції інсуліну короткої дії (простого) за 20 хв до завтраку, обіду та ужину; 2/3 дози – вдень, 1/3 – на ніч
- обов'язкове дотримання **диєтичних рекомендацій**: **планована кількість ХЕ у кожному прийомі їжі**
- **самоконтроль** (моніторинг глюкози у крові протягом доби)
- **дозування фізичного навантаження**, приурочити її до фази зниження дії інсуліну
- **Зміна доз інсуліну при зміні потреби у ньому**

# УСКЛАДНЕННЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

- **іммунопатологічні зміни** (вироблення антитіл: IgA, IgD, IgT, IgG, IgM):
  - ✓ **інсулінова алергія** (бичачий, свинячий інсуліни)
  - ✓ **імуная резистентність до інсуліну** (потреба у великих дозах)
- **ліподистрофія** у місці ін'єкції
- **гіпоглікемія** (20-40 мг/дл 40 % р-ну глц п/ш 0,5 мл 0,1 % р-ну адреналіну)



# УСКЛАДЛЕННЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

## гіперглікемічна (діабетична) кома:

- ✓ **корекція дегідратації застосуванням рідин** (в/в капельно 1-2 л р-нів сольових, Рінгера)
- ✓ **↓ змісту інсуліну до норми** (в/в капельно чи струйно 50-100 ЕД простого інсуліну у 6-20 % р-ні глюкози, потім знижуючи дозу до 12 ЕД кожні 4 г п/ш, орієнтуючись на рівень глюкози у крові)
- ✓ **корекція ацидозу при рН < 7,2** (бікарбонат натрію)
- ✓ **підтримка калієвого балансу**
- ✓ **лікування супутніх захворювань, які ускладнюють діабет**(інфекції)



# СИНТЕТИЧНІ ПРОТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

## класифікація:

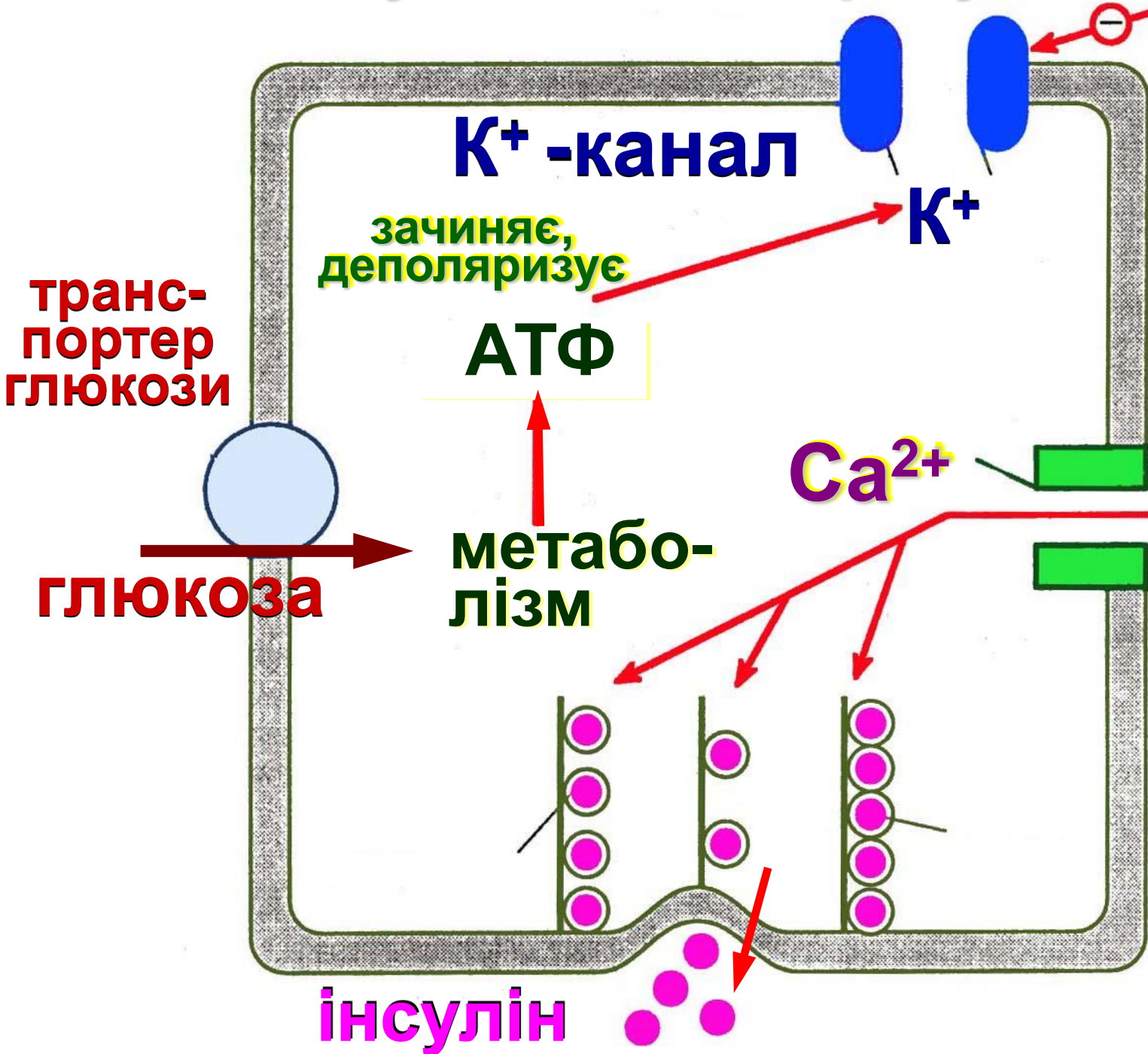
- **похідні сульфанілсочевини:**
  - 1 покоління – бутамід, букарбан
  - 2 покоління – хлорпропамід, глібенкламід (манініл, гліказид)
  - 3 покоління – глімепірид (амаріл)
- **бігуаніди:** буформін (глібутид), метформін та ін.
- **різних хімічних груп:** піоглітазон, глюкобай, гліфазин та ін.

## показання:

- ІНЗЦД ( $\geq 40$  років і тривалості захворювання не  $\geq 5$  років) – похідні сульфанілсечовини
- ІНЗЦД на фоні ожиріння – бігуаніди
- резистентність до інсуліну

# ПРОТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

блокують, деполяризують



похідні  
сульфаніл-  
сечовини

деполяризує  
відкриває  
Ca<sup>2+</sup>-канал

- ✓ ⇒ ↑ вивільнення інсуліну з β-клітин
- ✓ ↓ глюкагону у сиворотці
- ✓ позапанкреатичний ефект (↑ дії інсуліну на тканини-мішені)

# НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

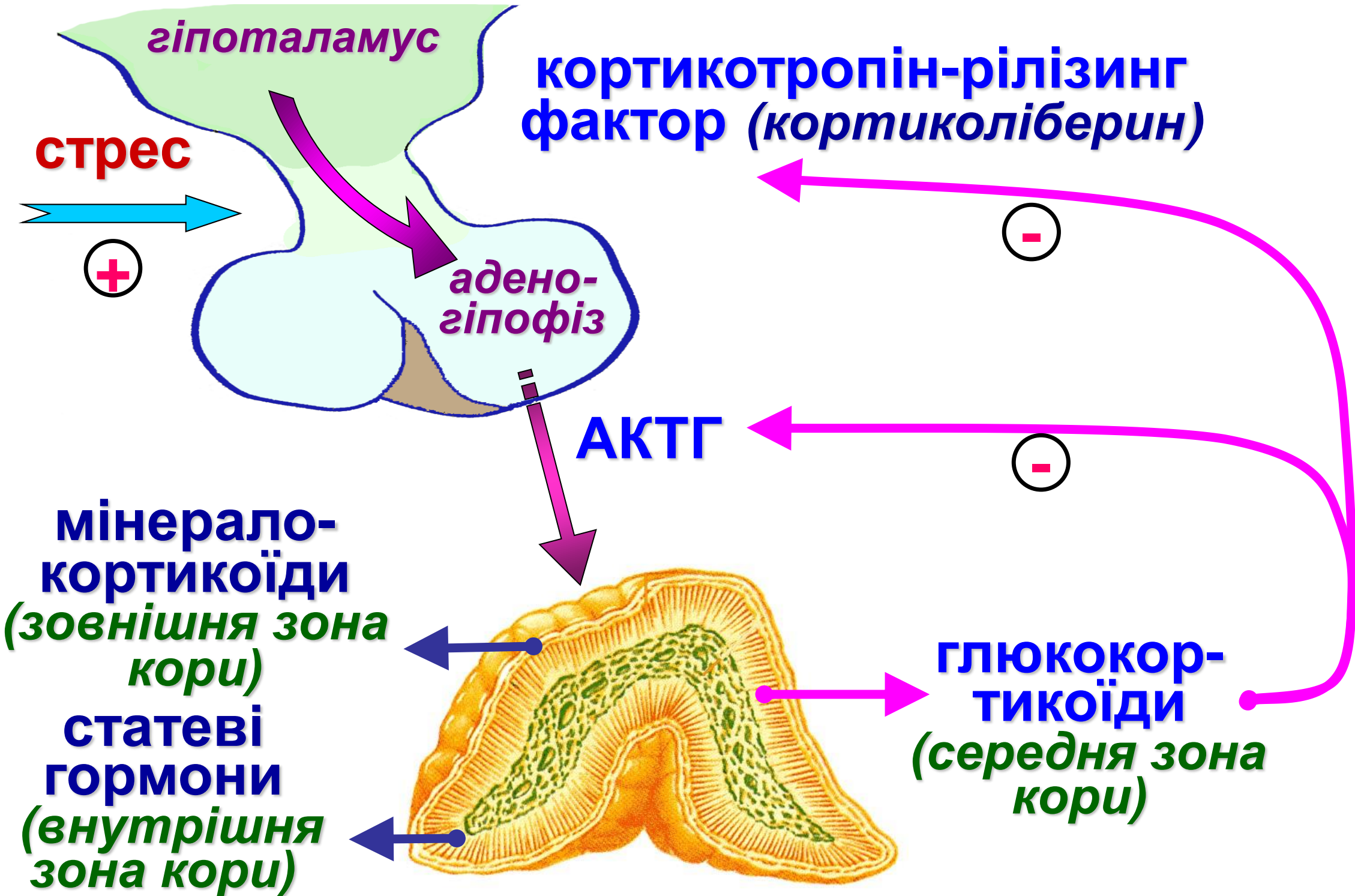
## похідні сульфанілсечовини:

- алергічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія, жовтяниця, дерматити та ін.)
- серцево-судинні ускладнення (↑ ризику розвитку ІХБ та ін.)
- гастроінтестинальні прояви (необхідно ↓ дози)

## бігуаніди:

- лактацидемія аж до лактоцидемічної коми (особливо у хворих з хроничною гіпоксією)
- металевий присмак у роті, біль у епігастрії, блювота, пронос, анорексія (↓ дози чи відміна)
- та інші

# ГОРМОНИ КОРИ НАДНИРНИКІВ



# ПРЕПАРАТИ МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДІВ (альдостерон, дезоксикортикостерона)

дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) и  
триметилацетат, флудрокортизона ацетат

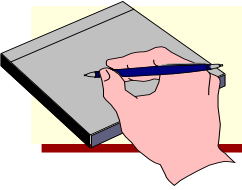
## фармакодинаміка

● метаболізм електролітів, води, КЛР (через органи-мішені: нирки, кишечник, слюнні і потові залози) – гіпернатріємія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, ↑ об'єма плазми, гіпертензія (↑ реабсорбції  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , секреції  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ )

● анаболічна дія

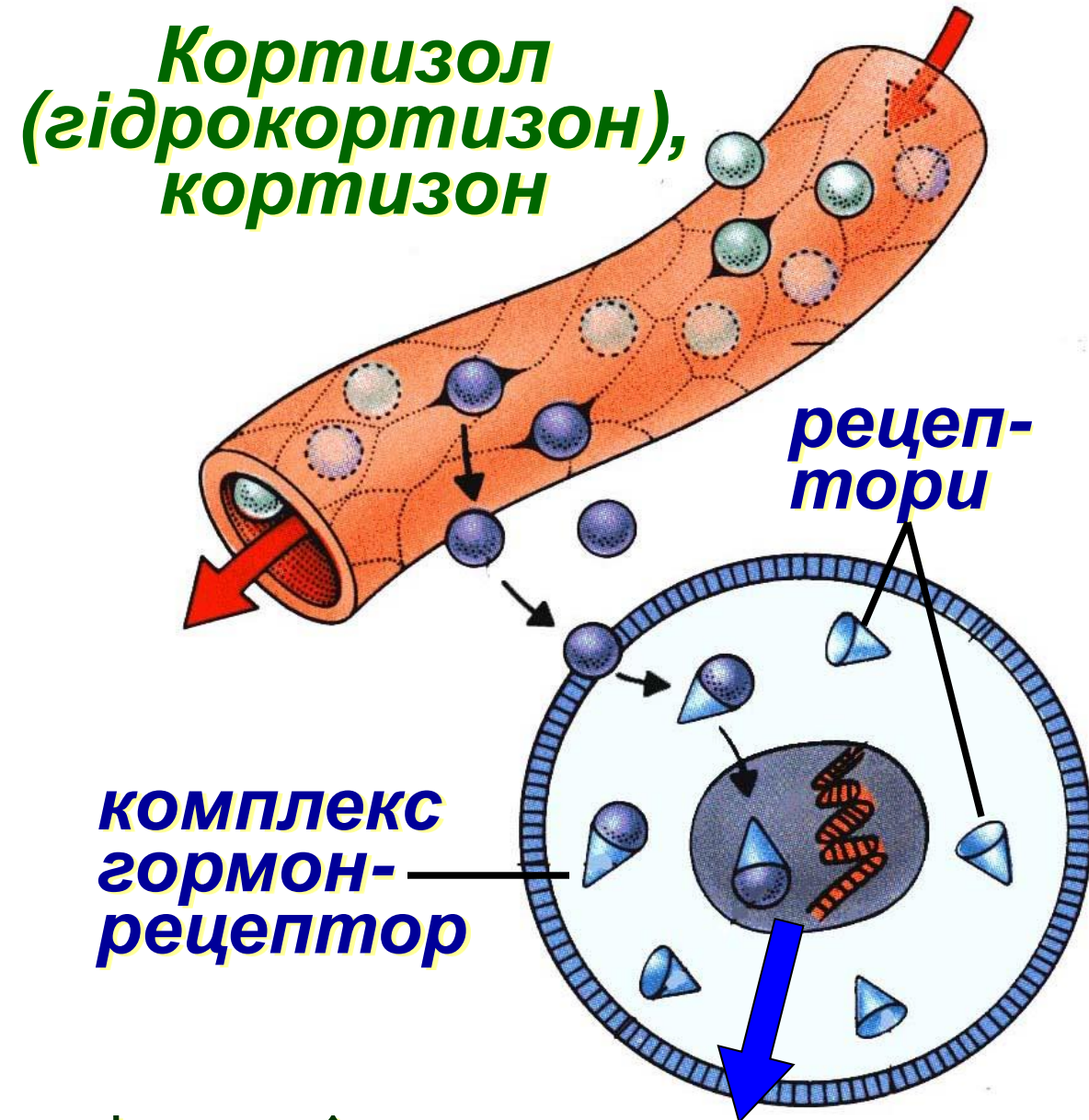
## показання до застосування

- надниркова недостатність (у т.ч. хвороба Аддісона)
- адинамія, міастенія



# ПРЕПАРАТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

- ▶ **природні:**  
кортизону ацетат,  
гідрокортизоні  
ацетат та  
гемісукцинат
- ▶ **синтетичні:**  
преднізолон,  
преднізон,  
тріамцинолон,  
дексаметазон,  
бетаметазон та ін.



- ↓ або ↑ іРНК, депресія або регресія генів
- ↓ або ↑ ферментів, різноманітні біол. ефекти



# ФАРМАКОДИНАМІКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

- **вуглеводний обмін** – ↑ глюконеогенезу у печінці, антагонізм до інсуліну
- **білковий обмін** – «-» азотистий баланс, катаболізм у лімфатичних вузлах, тімусі, селезінці, шкіри, жирової та сполучною тканини, м'язах (їх інволюція, крововиливи, погіршення загоєння), у кістковій тканині (остеопороз), анаболізм у печінці (↑ розмірів)
- **жировий обмін** – ↑ ВЖК, перерозподіл жирової клітковини (у кінцівках – ліполіз, груди, шия, лице, плечевий пояс – липогенез)
- **водно-електролітний обмін** – ↑ реабсорбції  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , секреції  $\text{K}^+$ , ↓  $\text{Ca}^{2+}$  (демінералізація, остеопороз)

# ФАРМАКОДИНАМІКА

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ (продовження)

- **ССС** – «+» інотропний ефект, підтримка стабільності мембран клітин, ↑ систолічного і хвилинного об'єму, ↑ чутливості судин до катехоламінів, ↑ дії ангіотензину
- **кров** – лімфоцитопенія, моноцитопенія, еозінопенія, ↑ еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофільних гранулоцитів
- **ЦНС** – ↑ настрою, ейфорія, гіпосомнія
- **ШКТ** – ↑ пепсину і соляної кислоти
- **ендокринна система** – ↓ гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, ТТГ, ФСГ, статевих гормонів
- **розвиток організму** – ↑ сурфактанту
- **при стресі** – ферментативна перебудова у доповненні до симпато-адреналової системи





# ФАРМАКОДИНАМІКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ



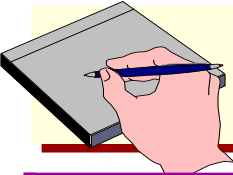
## протизапальна (усі фази):

- ✓ ↓ фосфоліпази  $A_2$  (через ліпокортин) ⇒  
↓ простагландинів (+через ЦОГ II) та  
лейкотрієнів
- ✓ ↑ нейтрофілів, ↓ лімфо-, моноцитів,  
еозинофілів
- ✓ ↓ активності кінінів і бактеріальних  
токсинів, вивільнення гістаміну, синтезу  
гіалуронідази, проникність капілярів ⇒  
стабілізація клітинних мембран, ↓ набряку
- ✓ ↓ функції нейтрофілів та макрофагів  
(інтерлейкін 1, 6, 8, фактор некрозу пухлини  
та ін.) ⇒ ↓ клітинних реакцій запалення
- ✓ ↓ проліферацію фібробластів, синтез  
колагену ⇒ ↓ репаративна фаза,  
формування рубців, загоєння ран



# ФАРМАКОДИНАМІКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

- **імуносупресивна:**
  - ✓ антагоністи імуностимулюючих гормонів (СТГ, фактори тімусу, андрогени)
  - ✓ ↓ проліферацію лимфоїдної тканини; у великих дозах інволюція імунокомпетентних органів
  - ✓ ↓ кліткового імунітету – ↓ міграцію у кров стовбурових кліток Т- і В-лімфоцитів із кісткового мозку, тімусу; ↓ активності Т- і у меншій мірі В-лімфоцитів ⇒ ↓ формування АТ
- **протиалергічна:** ↓ вивільнення гістаміну, десенсибілізація  $H_1$ -рецепторів до медіаторів алергії
- **протишокова і антитоксична:** ↑ метаболічна активність печінки, ↓ проникності ГЕБ для токсинів та ін.



# ПРЕПАРАТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

<b>препарати</b>	<b>глюкокор- тикоїдна активність</b>	<b>мінералокор- тикоїдна активність</b>	<b>еквівалентні دوزи (мг)</b>
<b>короткої дії</b>			
<b>гідрокортисон</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>20</b>
<b>кортизон</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>25</b>
<b>преднізон</b>	<b>4</b>	<b>0,8</b>	<b>5</b>
<b>преднізолон</b>	<b>4</b>	<b>0,8</b>	<b>5</b>
<b>метил- преднізолон</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>	<b>4</b>
<b>середньої тривалості дії</b>			
<b>тріамцинолон</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>4</b>
<b>тривалої дії</b>			
<b>дексаметазон</b>	<b>30</b>	<b>-</b>	<b>0,75</b>
<b>бетаметазон</b>	<b>30</b>	<b>-</b>	<b>0,6</b>

# ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

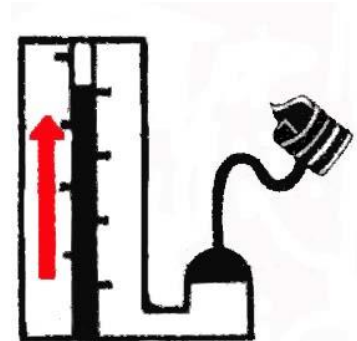
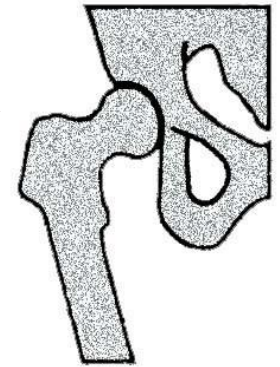
- **замісна терапія** при недостатності кори наднирників (хвороба Аддісона, пухлини, трансплантація та ін.) – 10-25 мг гідрокортизону або інших препаратів у еквіваленті ( $\frac{2}{3}$  добової дози зранку (!) і  $\frac{1}{3}$  – ввечері або 1 раз вранці);
- **тормозна терапія** при адреногенітальному синдромі для пригнічення АКТГ (у терапевтичних дозах 3 рази на день чи  $\frac{1}{3}$  – вранці,  $\frac{2}{3}$  дози – ввечері);
- **фармакодинамічна терапія** (як симптоматичні чи патогенетичні засоби в силу протизапальних, антиалергічних, імуносупресивних та інших властивостей)



# НЕБЕЖАНІ ЕФЕКТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

## пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ятрогенний синдром Іценко-Кушінга) !

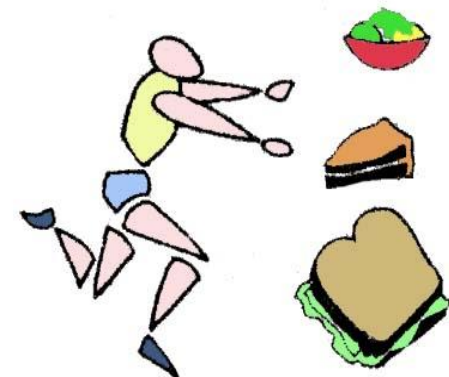
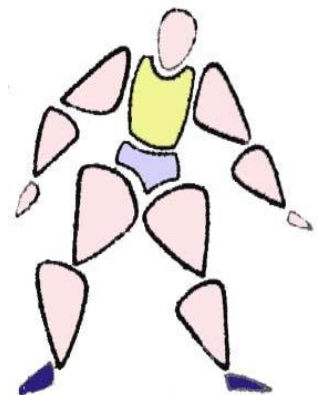
- **ендокрина система** (стероїдний діабет, уповільнення зростання у дітей, затримка статевого созрівання, порушення менструального циклу)
- **кістково-м'язова система** (міопатія, остеопороз, патологічні переломи, асептичний некроз)
- **шлунково-кишковий тракт** (стероїдні виразки шлунку і кишечника, кровотечі, перфорації, панкреатит)
- **ССС** (гіпертензія)
- **шкіра** (крововиливи, вугрі, стрії, атрофія шкіри і підшкірної клітковини)
- **регенерація** (↓ загоєння ран)



# НЕБЕЖАНІ ЕФЕКТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ



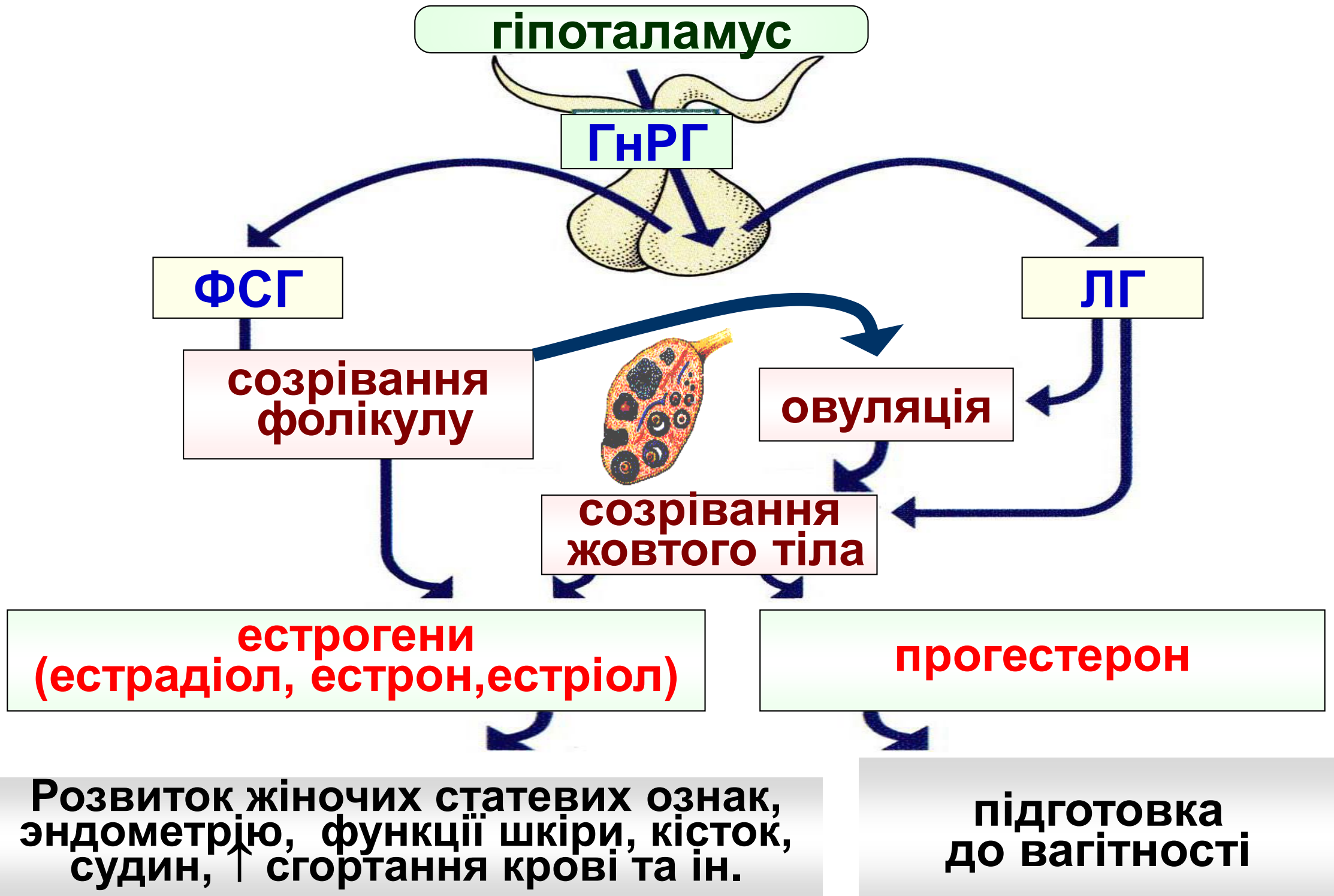
- **ЦНС** (гіпосомнія, нестійкий настрій, психоз)
- **водно-електролітний обмін** (набряки, гіпокаліємія, гіперосмолярна кома)
- **глаза** (глаукома, катаракта, екзофтальм)
- **імунітет** («змазування» клініки інфекцій, активізація туберкульозу та інших інфекцій)
- **метаболічні** (гіперглікемія, гіперліпідемія, підвищення апетиту, перерозподіл жиру (місяцеподібне лице та ін.), негативний азотистий баланс)
- **кров** (↑ згортання та ін.)
- **синдром «відміни»**



# МЕТОДИ КОНТРОЛЮ НЕБАЖАНИХ РЕАКЦІЙ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

- ✓ спостереження за динамікою маси тіла
- ✓ контроль діурезу
- ✓ контроль артеріального тиску
- ✓ дослідження рівня цукру крові та сечі
- ✓ контроль електролітного складу плазми (калій, натрій, кальцій)
- ✓ контроль за станом шлунково-кишкового тракту
- ✓ контроль за станом кістково-м'язової системи (асептичний некроз кісток!)
- ✓ офтальмологічне дослідження
- ✓ контроль за розвитком інфекційних ускладнень

# ЖІНОЧІ СТАТЕВІ ГОРМОНИ





# КЛАСИФІКАЦІЯ ПРЕПАРАТІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

- **естрогени (гормони фолікулів):**
  - **стероїдної будови:** естрон, естріол, естрадіола бензоат і діпропіонат, етінілестрадіол, кон'юговані естрогени;
  - **нестероїдної будови:** синестрол, діетилстільбестрола пропіонат та ін.
- **гестагени, прогестіни або прогестагени (гормони жовтого тіла) –** прогестерон, оксіпрогестерон, левоноргестрол, норколут, прегнін та ін.
- **комбіновані (естроген-гестагенні, естроген-гестаген-антиандрогенні) –** пероральні контрацептиви, антиклімактеричні (клімонорм, прегестрол) та ін.



# ЕСТРОГЕННІ ТА АНТИЕСТРОГЕННІ ПРЕПАРАТИ

## Показання до застосування

### естрогенів

- ▶ первинний гіпогонадизм
- ▶ аменорея, дисменорея
- ▶ клімакс, остеопороз
- ▶ маткові кровотечі
- ▶ рак молочної залози (> 60 років)
- ▶ рак простати

## Небажані ефекти естрогенів

- ▶ ↑ сгортання крові, тромбоемболії, набряки
- ▶ порушення функції печінки, нудота, блювота
- ▶ постменопаузні маткові кровотечі
- ▶ огрубіння молочних залоз, гіперпігментація
- ▶ у чоловіків фемінізація, ↓ лібідо, потенції
- ▶ канцерогенність

## Антиестрогени

- ▶ рак молочної залози (тамоксифен)
- ▶ безпліддя (кломіфен)
- ▶ для пригнічення функції яєчників (даназол)



# ГЕСТАГЕННІ (прогестіни) І АНТИГЕСТАГЕННІ ПРЕПАРАТИ

## Показання до застосування гестагенів

- У якості контрацептивів
- для тривалого пригнічення функції яєчників (ендометріоз, дисменорея, патологічні кровотечі, гірсутизм при протикозаннях до естрогенів)

## небажані ефекти гестагенів

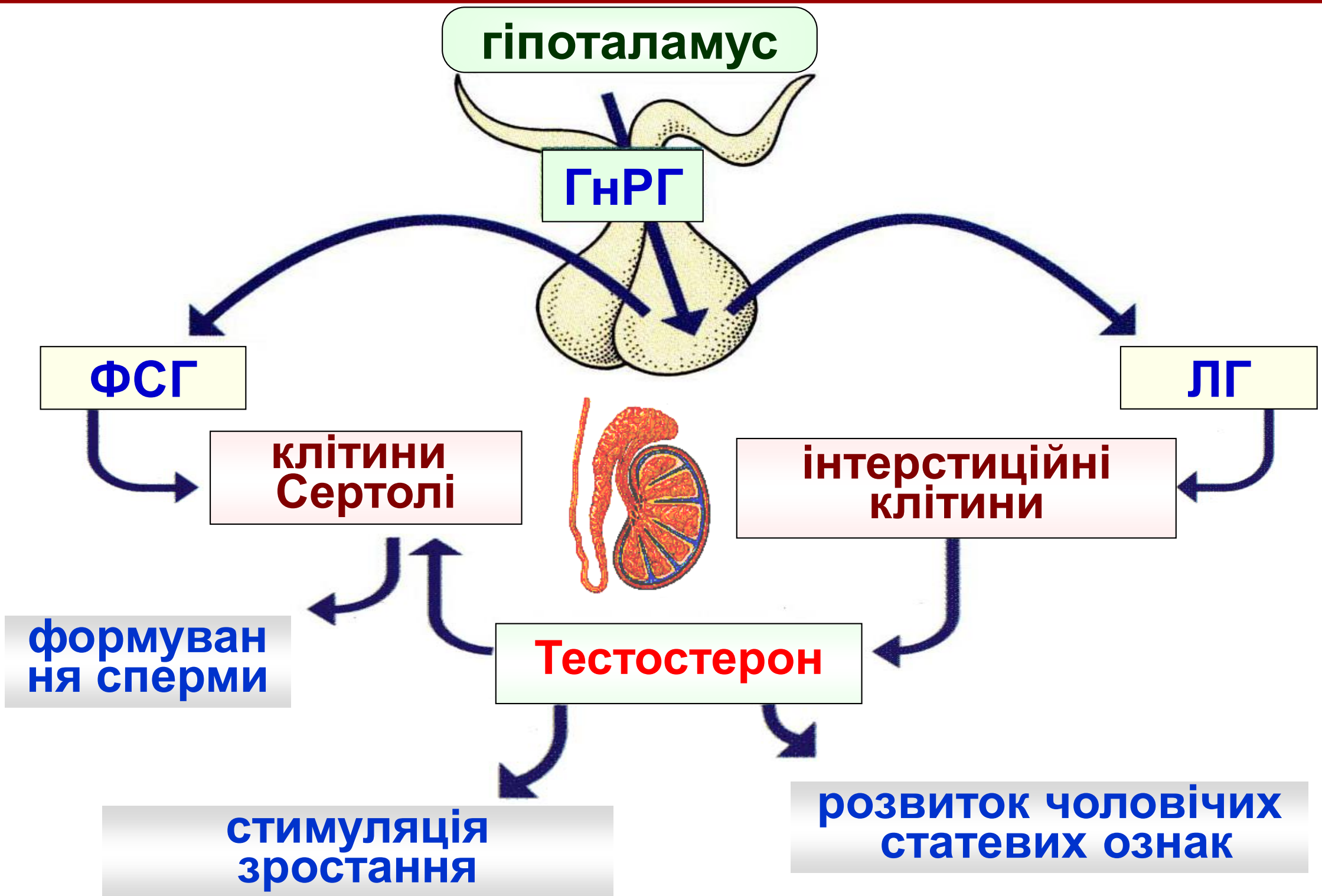
- ↑ АКТ, можливості інфаркту міокарда
- алергічні реакції
- диспептичні розлади
- ↓ лібідо, менструальні порушення

## Антигестагени

- для посилення скорочення матки і аборту (мифепристон)



# ЧОЛОВІЧІ СТАТЕВІ ГОРМОНИ



# АНДРОГЕННІ І АНТИАНДРОГЕННІ ПРЕПАРАТИ

## показання до застосування андрогенів

- ▶ андрогенна замісна терапія (гіпогонадізм, імпотенція)
- ▶ пухлини молочної залози
- ▶ клімактеричний синдром
- ▶ функціональні маткові кровотечі



## небажані ефекти андрогенів

- ▶ порушення сперматогенезу, атрофія яєчок
- ▶ ↑ температури тіла, набряки, гепатотоксичність
- ▶ у жінок – маскулінізація

## Антиандрогени

- ▶ для пригнічення секреції андрогенів (карцинома простати) – аналоги гонадотропінрелізінг-гормону (госерелін, леупролід та ін.) і антиандрогени (фінастерид, ціпротерон, флутамід)

# АНАБОЛИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- ➔ **стероїдні** – ретаболіл, феноболін, метандростенолол, метиладростендіол та ін.
- ➔ **нестероїдні** – рибоксин, калія оротат, пентоксил, метилурацил та ін.

## показання до призначення

- стан виснаження з порушенням синтезу білка (кахексія, гіпотрофія і дистрофія, після опіків, операцій, променевої хвороби, довготривалих інфекцій та ін.)
- травми, для прискорення загоєння кісткових дефектів, остеопорози
- ІХС, міокардити и ін. захворювання серця
- захворювання печінки, нирок з явленнями гіпопротеїнемії, виразкова хвороба шлунку
- постгеморагічні і апластичні анемії, лейкопенії
- при тривалій кортизонотерапії (стероїдні)

# АНАБОЛИЧНІ СТЕРОЇДИ

– *деривати чоловічих статевих гормонів з редукованою гормональною активністю і вираженим стимулюючим впливом на синтез білків*

## фармакодинаміка

### ● **білковий обмін** (антагоністи глюкокортикоїдів):

- ✓ ↑ утилізації амінокислот їжі ⇒ ↓ їх ескреції, виділення азотистих шлаків (особливо сечовини), азотистий баланс «+»
- ✓ ↑ синтезу білків, у т.ч. скелетних м'язів, ↑ їх загального об'єма, сили і потужності скорочень;
  - ↑ кровообігу
- ✓ ↑ білкових синтезів у міокарді, нирках
- ✓ ↑ антитоксичну і білоксинтезуючу функції печінки
- ✓ ↑ еритропоеза, гіперплазії кісткового мозку
- ✓ ↑ синтезу білкової матриці кісток

### ● **вуглеводний і жировий обмін:** гіпоглікемія, ↓ рівень ліпопротеїдів, фосфоліпідів

### ● **ендокринна система:** див. небажані ефекти

# НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ АНАБОЛІЧНИХ СТЕРОЇДІВ

- **ендокринна система і обмін речовин:**
  - ✓ ↑ інсуліну, гіпоглікемія, ризик розвитку цукрового діабету
  - ✓ алопеція
  - ✓ у чоловіків – атрофія яєчок, ↓ сперматогенезу, лібідо, гінекомастія (відновлення 6 мес і >, при довготривалому прийомі – необоротні)
  - ✓ у жінок – вугрі, вірилізація, атрофія матки, безпліддя тощо. (деякі необоротні)
- **печінка:** холестатичний гепатит, онкопроцеси (до 80 % зловживаючих)
- **сечостатева система:** сечокам'яна хвороба, пухлини нирок
- **ЦНС:** дратівливість, збудливість, гіпосомнія, депресії
- **ССС:** ↑ АКТ, набряки, порушення ритму
- **мускулатура, шкіра:** розриви зв'язок, дегенерація сухожиль, артрити тощо.

