

Одеський національний медичний університет

**Кафедра загальної і клінічної
фармакології та фармакогнозії**

**ГОРМОНАЛЬНІ ЗАСОБИ,
ЇХ СИНТЕТИЧНІ
АНАЛОГИ
І АНТАГОНІСТИ**

НЕЙРОГУМОРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ

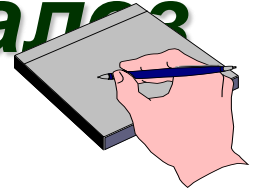


ВИДИ гормонотерапії:

- **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



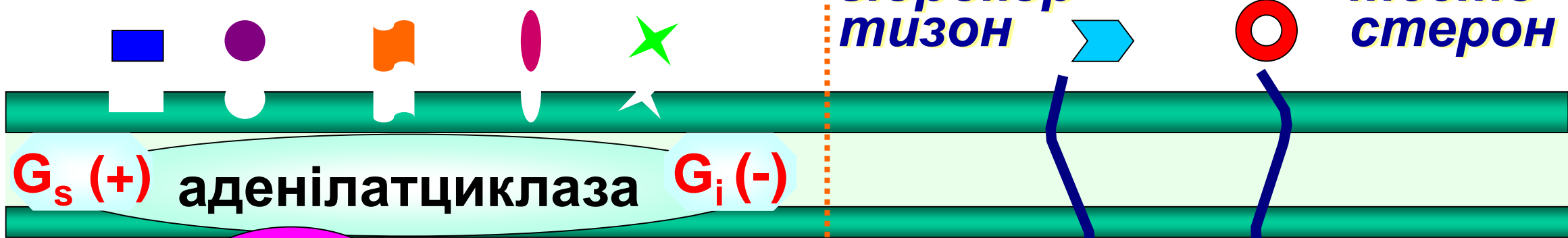
МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГОРМОНІВ

поліпептидні і амінокислотні

стероїдні

гідрокортизон

тестостерон

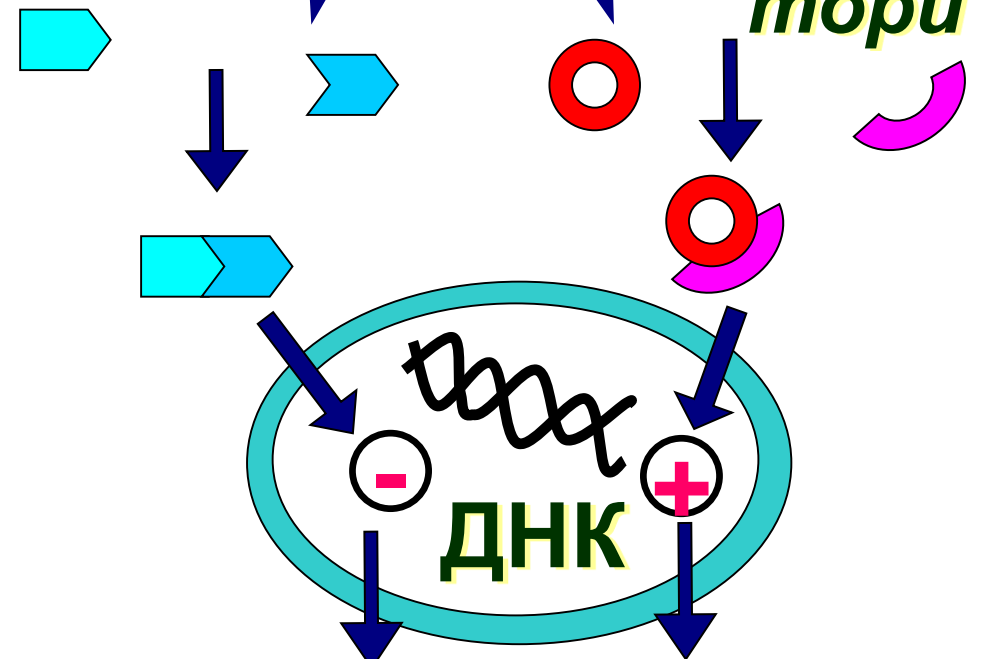


АТФ

цАМФ

протеинкинази

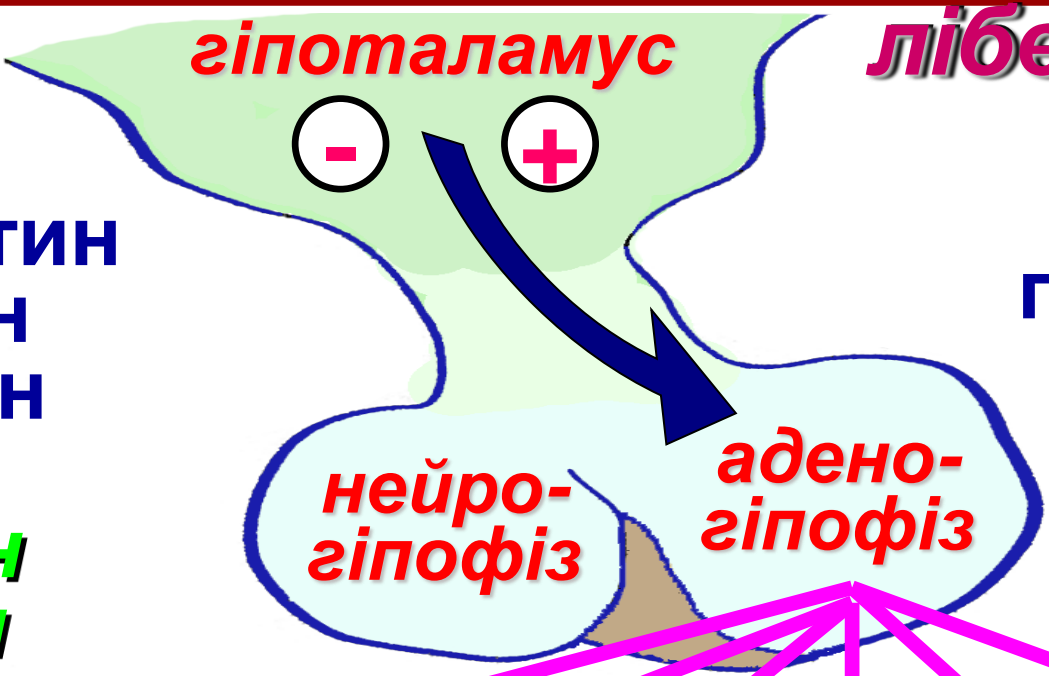
- проникність мембран
- ліполіз
- глікогеноліз
- секреція
- рух іонів
- синтез речовин



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

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОТАЛАМУСУ І ГІПОФІЗУ

статини:



ліберини:

кортиколіберин
тироліберин
пролактоліберин
соматоліберин
меланоліберин
гонадорелін

пролактостатин
соматостатин
меланостатин

вазопресин
окситоцин

меланоцит-стимулюючий

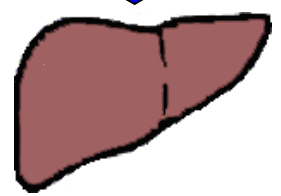
адрено-тропний

сомато-тропний

тиро-тропний

про-лактин

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



МОЛОЧНІ ЗАЛОЗИ

статеві залози

кортико-стероїди

сомато-медіни

T₃, T₄

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

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

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ

препарати

фармакодинаміка / показання до застосування

соматотропін, соматрем

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

замісна терапія: дефіцит гормону роста у дітей (гіпофізарна карликовість)
фармакодинамічна: (?) остеопороз, 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

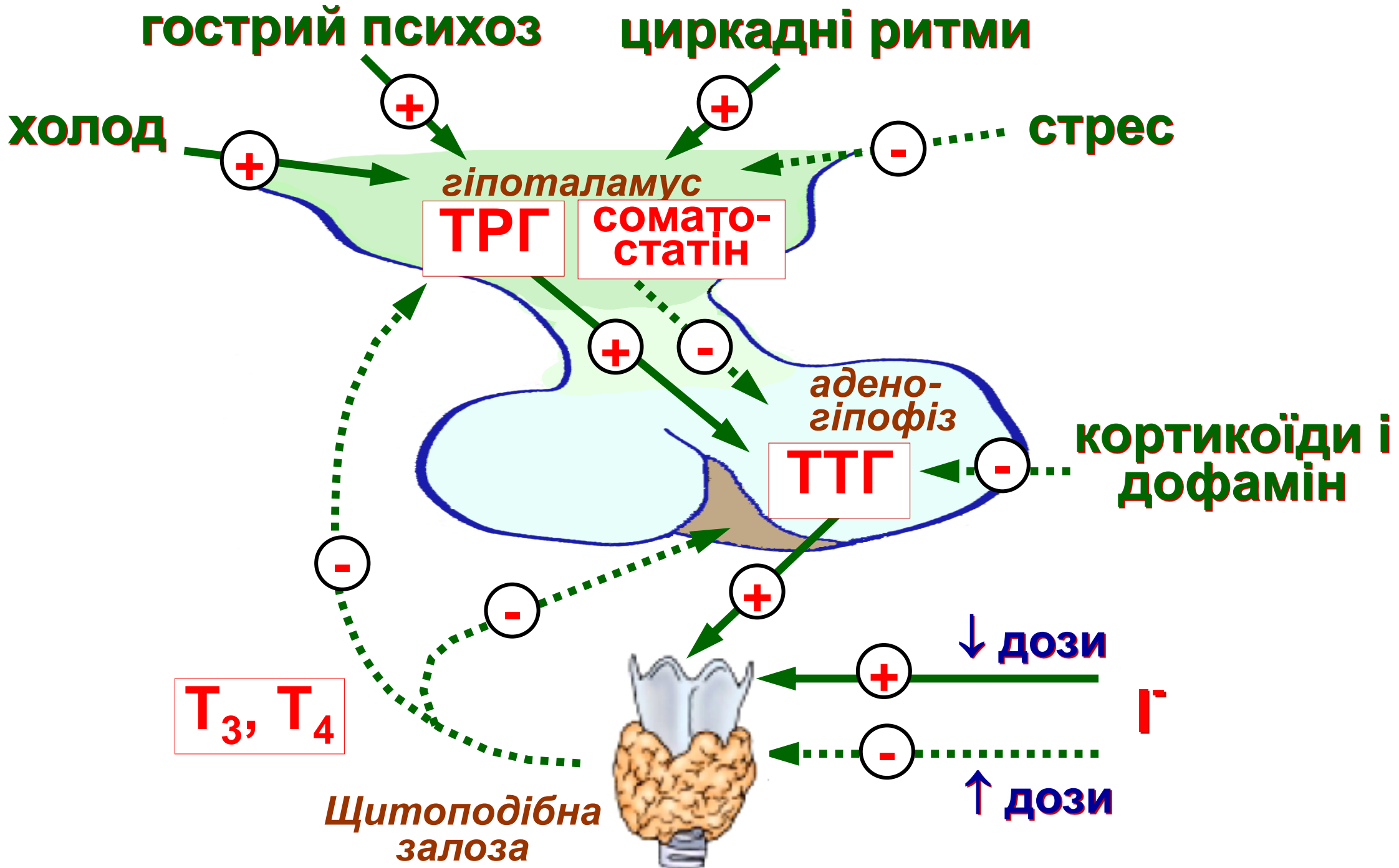
фармакодинамічна терапія: енурез (нічне
сечевиснаження), коагулопатії при
гемофілії А и хворобі Віллебранда

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). НЕЙРОГУМОРАЛЬНА 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
(≈ 150 мкг)

радіоактив-
ний йод

тіоаміди:
мерказоліл,
пропілтіоурацил

йодиди
плазми

йодування
тиреоглобуліна

ТКАНИ
И

пероксидаза

MIT
DIT
 T_3
 T_4

T_3, T_4

I⁻

I⁻

I⁰

протеоліз
тиреоглобу-
ліну

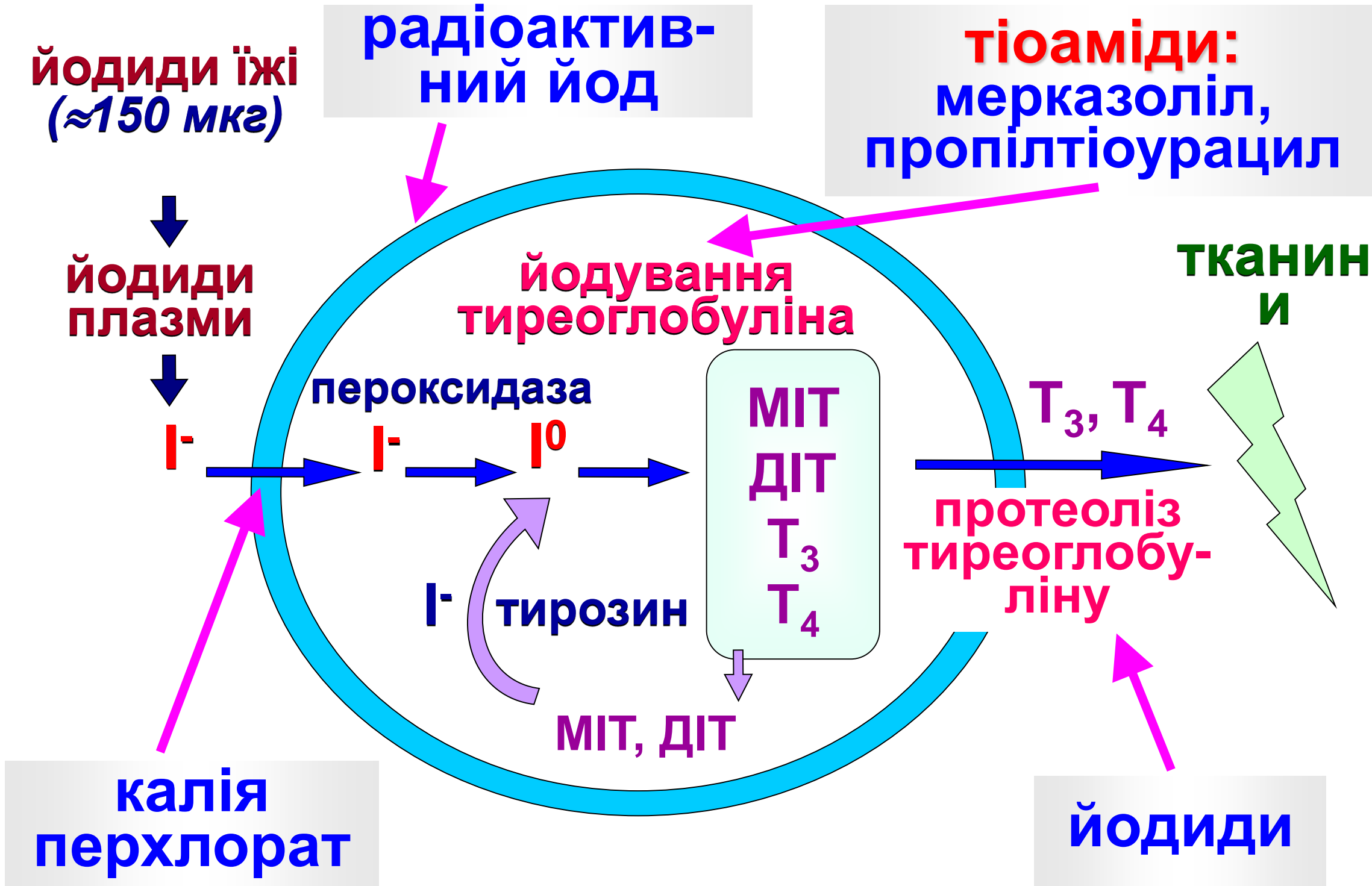
I⁻

тирозин

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 йодіда)

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, пухоманка та ін.)

ІНШІ ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩЗ

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

фармакодинаміка

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

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

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

\Rightarrow ↓ **рівня 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

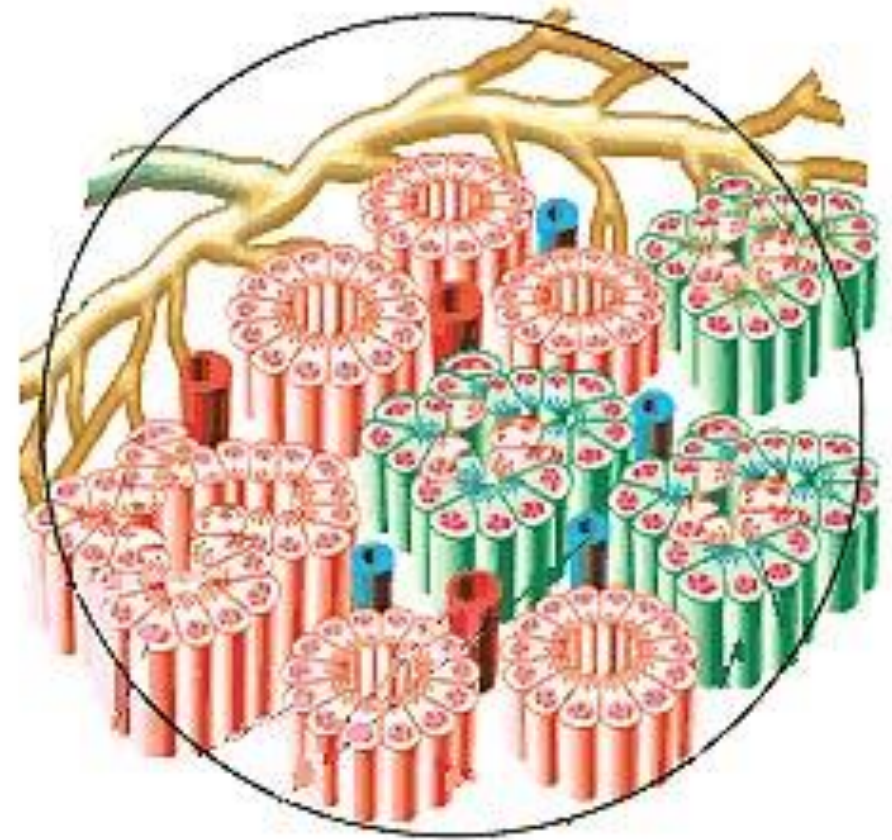
- ↑ кісткову резорбцію остеокластами, ↓ остеобластів, ↓ захоплення Ca^{2+} кістковою тканиною ⇒ ↓ формування кісткової тканини
- ↑ всмоктування Ca^{2+} и фосфатів у тонкому кишечнику
- ↑ канальцевої реабсорбції Ca^{2+} у нирках ⇒ ↓ його екскрецію, **але** ↑ екскрецію фосфатів!
⇒ у крові ↑ рівень Ca^{2+}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

показання до застосування

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

ГОРМОНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Типи клітин	% від маси	Продукти секреції
А-клітини (α)	20	Глюкагон
В-клітини (β)	75	інсулін, С-пептид, проінсулін, островковий амілоїдний поліпептид
Д-клітини (Δ)	3-5	соматостатин
F-клітини (PP)	< 2	панкреатичний поліпептид



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 вікових групах старших від 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 β -клітин підшлункової залози: у крові фактично відсутній інсулін, гіперглікемія, глюкозурія, гіперглюкагонемія, β -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 β -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 β -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_{1/2} та ін.): хумалог (інсулін лізпро), епайдра (інсулін глюлізин), лантус (інсулін гларгін) та ін.

ПРЕПАРАТИ ИНСУЛІНА

за тривалістю дії:

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

ФАРМАКОДИНАМІКА ІНСУЛІНУ

вагусна стимуляція



ФАРМАКОДИНАМІКА ІНСУЛІНА

☀ ↑ **вуглеводного обміну:**

- ✓ ↑↑ транспорта глюкози до клітини і її фосфорилування за допомогою гексокінази і особливо (при ↑ гіперглікемії) глюकोкінази
- ✓ ⇒ ↑ 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 кетоніві 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 **дієтичних рекомендацій**: **планована кількість ХО 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

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

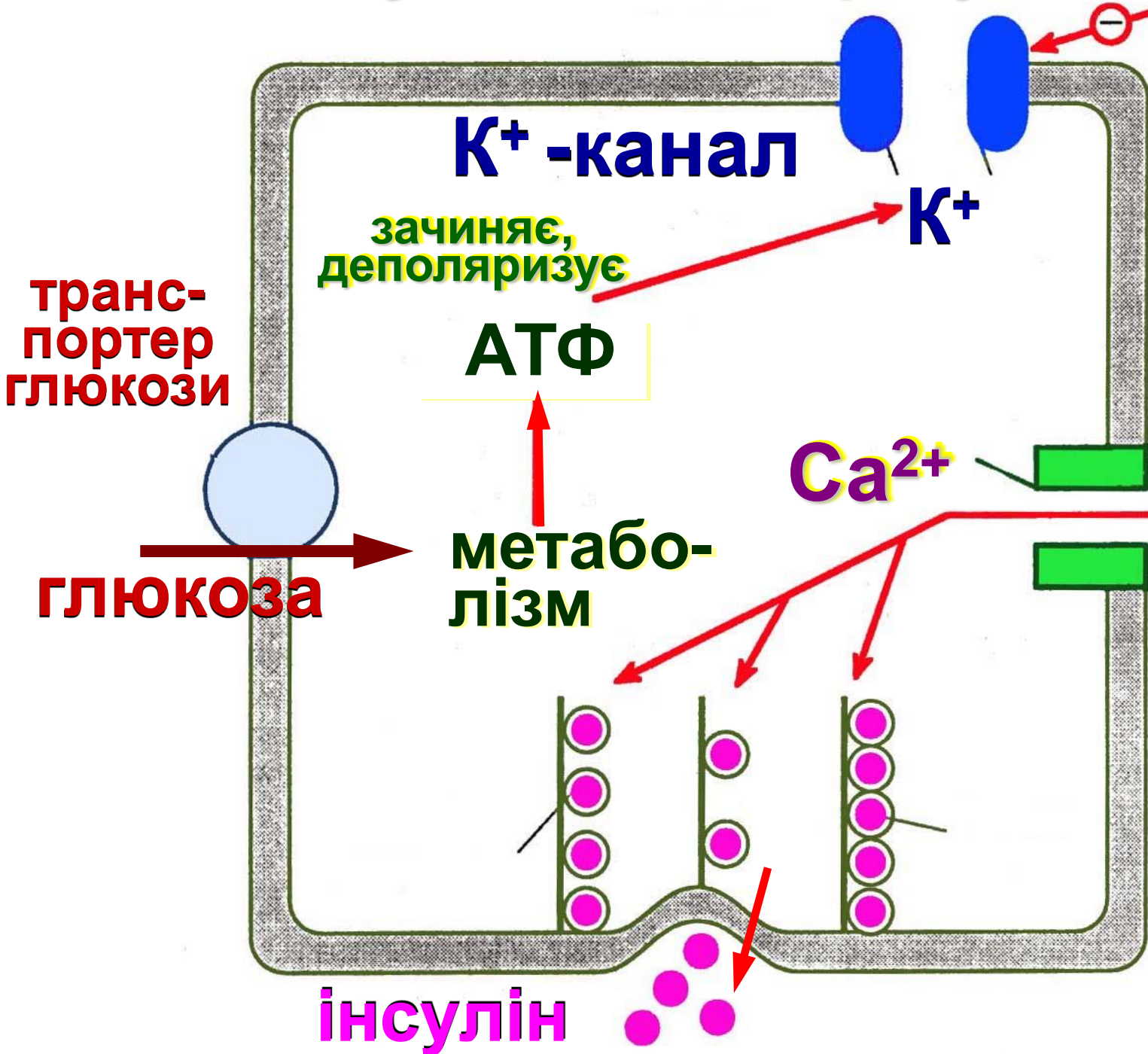
- ▶ **похідні сульфанілсочевини:**
 - 1 покоління – бутамід, букарбан
 - 2 покоління – хлорпропамід, глібенкламід (манініл, гліказид)
 - 3 покоління – глімепірид (амаріл)
- ▶ **бігуаніди:** буформін (глібутид), метформін та ін.
- ▶ **різних хімічних груп:** піоглітазон, глюкобай, гліфазин та ін.

показання:

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

ПРОТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

блокують, деполяризують



похідні
сульфаніл-
сечовини

деполяризує
відкриває
Ca²⁺-канал

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

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

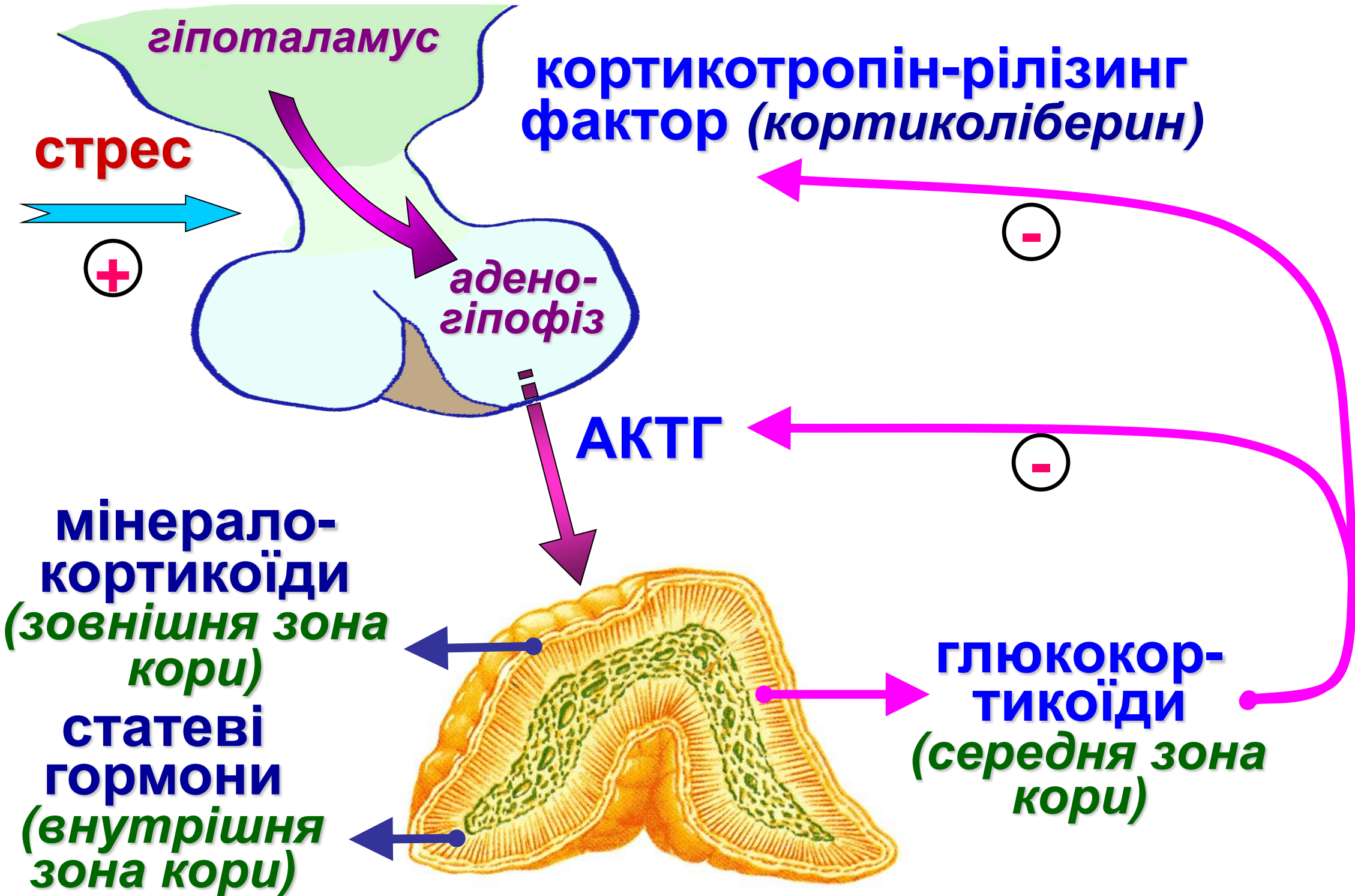
похідні сульфанілсечовини:

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

бігуаніди:

- лактацидемія і лактоцидемічна кома (особливо у хворих з хронічною гіпоксією)
- металевий присмак у роті, біль у епігастрії, блювота, пронос, анорексія (↓ дози чи відміна)
- та інші

ГОРМОНИ КОРИ НАДНИРИКІВ



ПРЕПАРАТИ МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДІВ (альдостерон, дезоксикортикостерона)

дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) и
триметилацетат, флудрокортизона ацетат

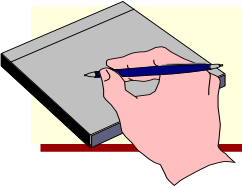
фармакодинаміка

● метаболізм електролітів, води, КЛР (через органи-мішені: нирки, кишечник, слюнні і потові залози) – гіпернатріємія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, ↑ об'єма плазми, гіпертензія (↑ реабсорбції Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , секреції K^+ і H^+)

● анаболічна дія

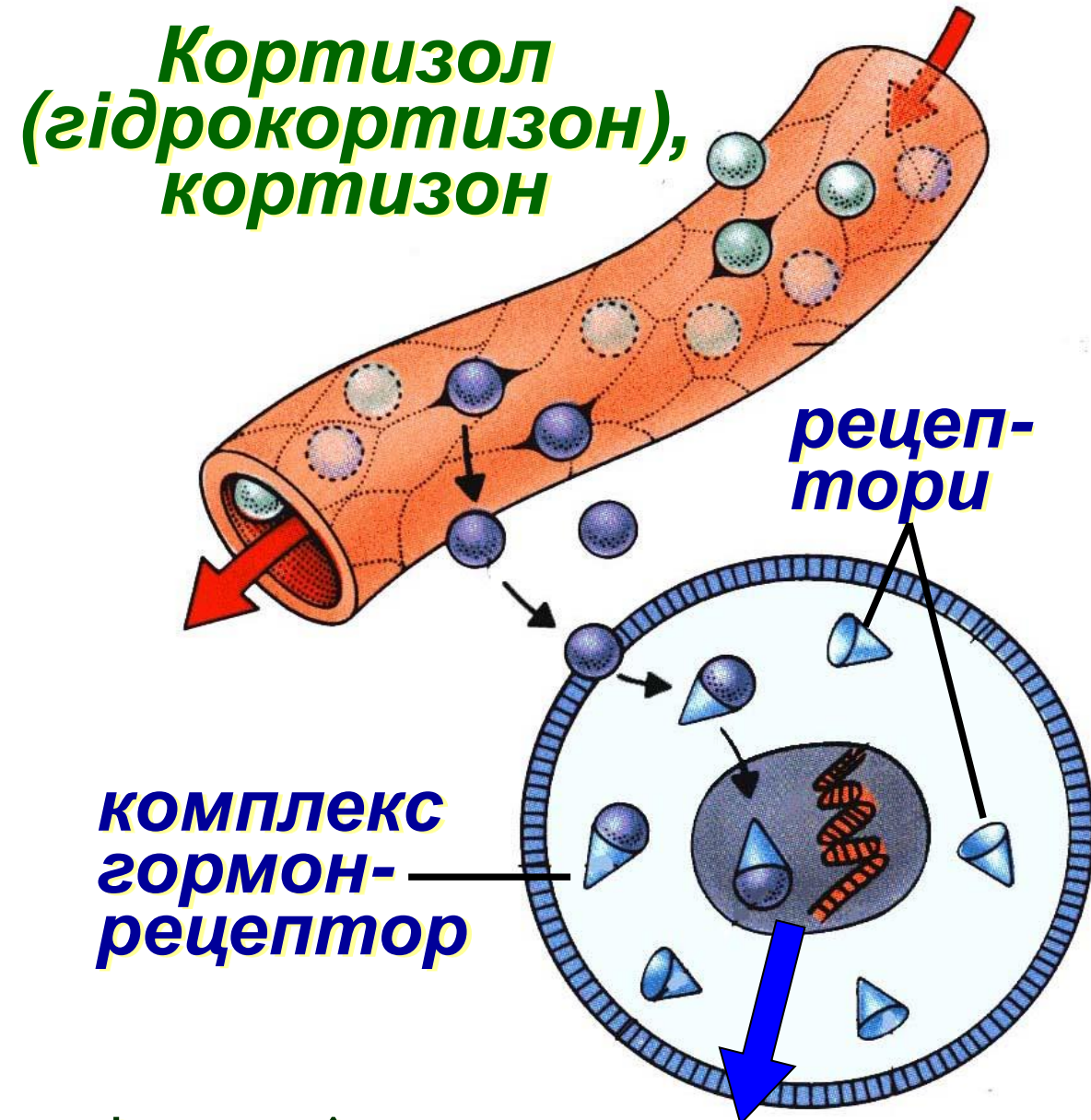
показання до застосування

- 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 Na^+ , H^+ , H_2O , секреції K^+ , ↓ 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



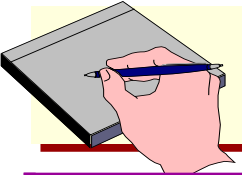
протизапальна (усі фази):

- ✓ ↓ 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

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

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

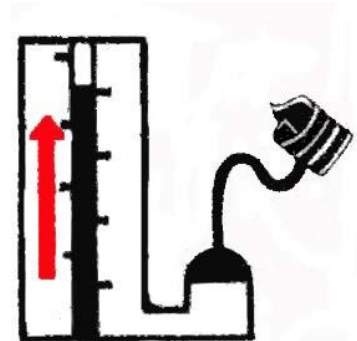
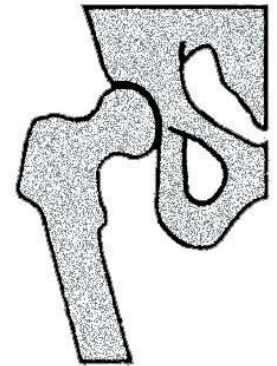
- **замісна терапія** при недостатності кори наднирників (хвороба Аддісона, пухлини, трансплантація та ін.) – 10-25 мг гідрокортизону або інших препаратів у еквіваленті ($\frac{2}{3}$ добової дози зранку (!) і $\frac{1}{3}$ – ввечері або 1 раз вранці);
- **гальмівна терапія** при адреногенітальному синдромі 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)



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

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

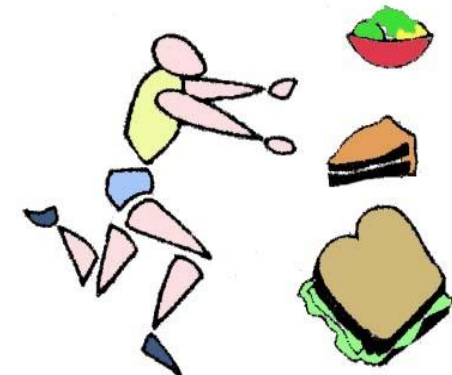
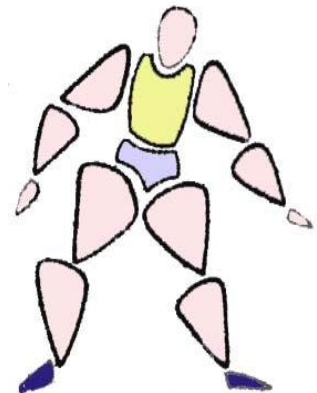
- **ендокринна система** (стероїдний діабет, уповільнення зростання у дітей, затримка статевого созрівання, порушення менструального циклу)
- **кістково-м'язова система** (міопатія, остеопороз, патологічні переломи, асептичний некроз)
- **шлунково-кишковий тракт** (стероїдні виразки шлунку і кишечника,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



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ



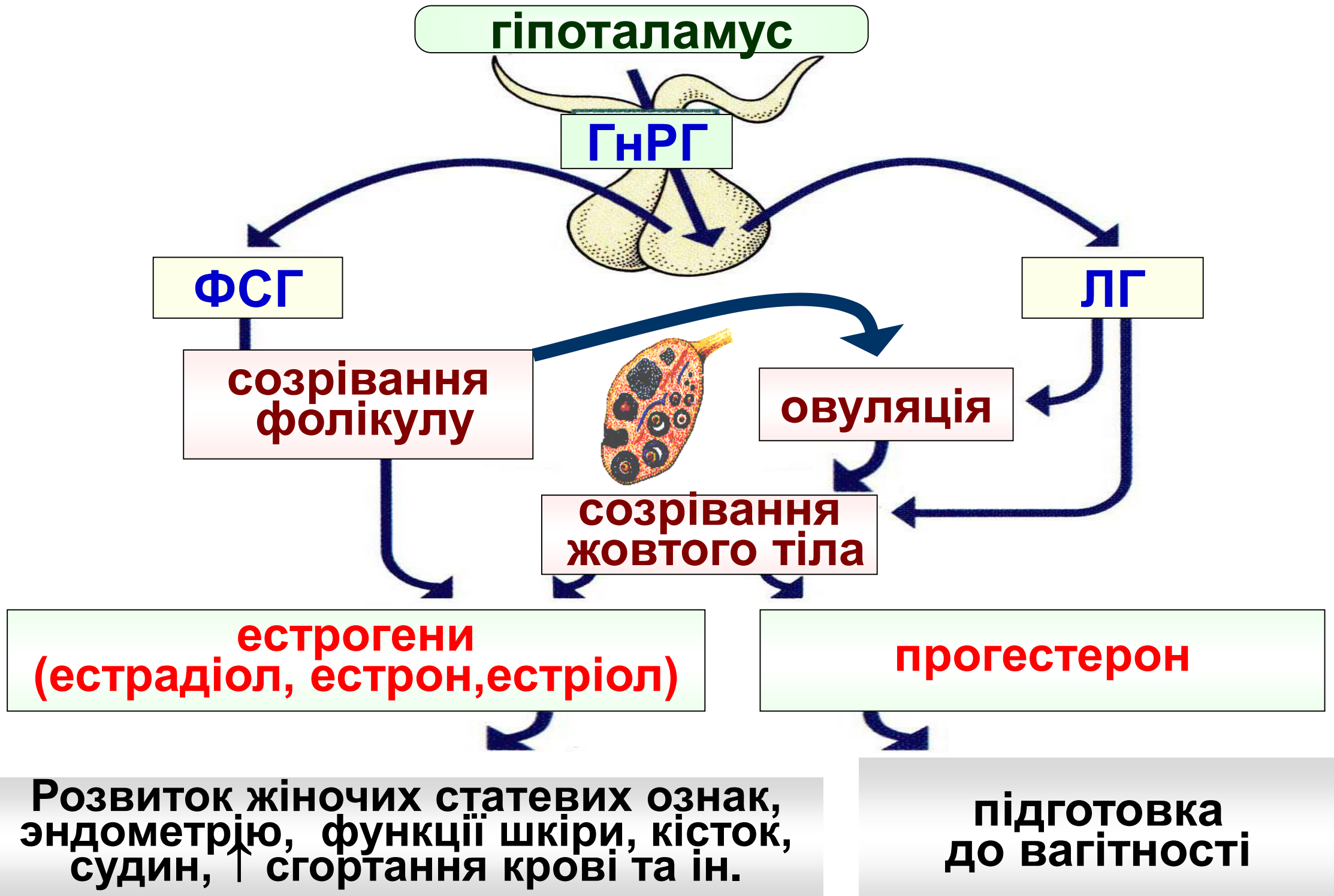
- **ЦНС** (гіпосомнія, нестійкий настрій, психоз)
- **водно-електролітний обмін** (набряки, гіпокаліємія, гіперосмолярна кома)
- **глаза** (глаукома, катаракта, екзофтальм)
- **імунітет** («змазування» клініки інфекцій, активізація туберкульозу та інших інфекцій)
- **метаболічні** (гіперглікемія, гіперліпідемія,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

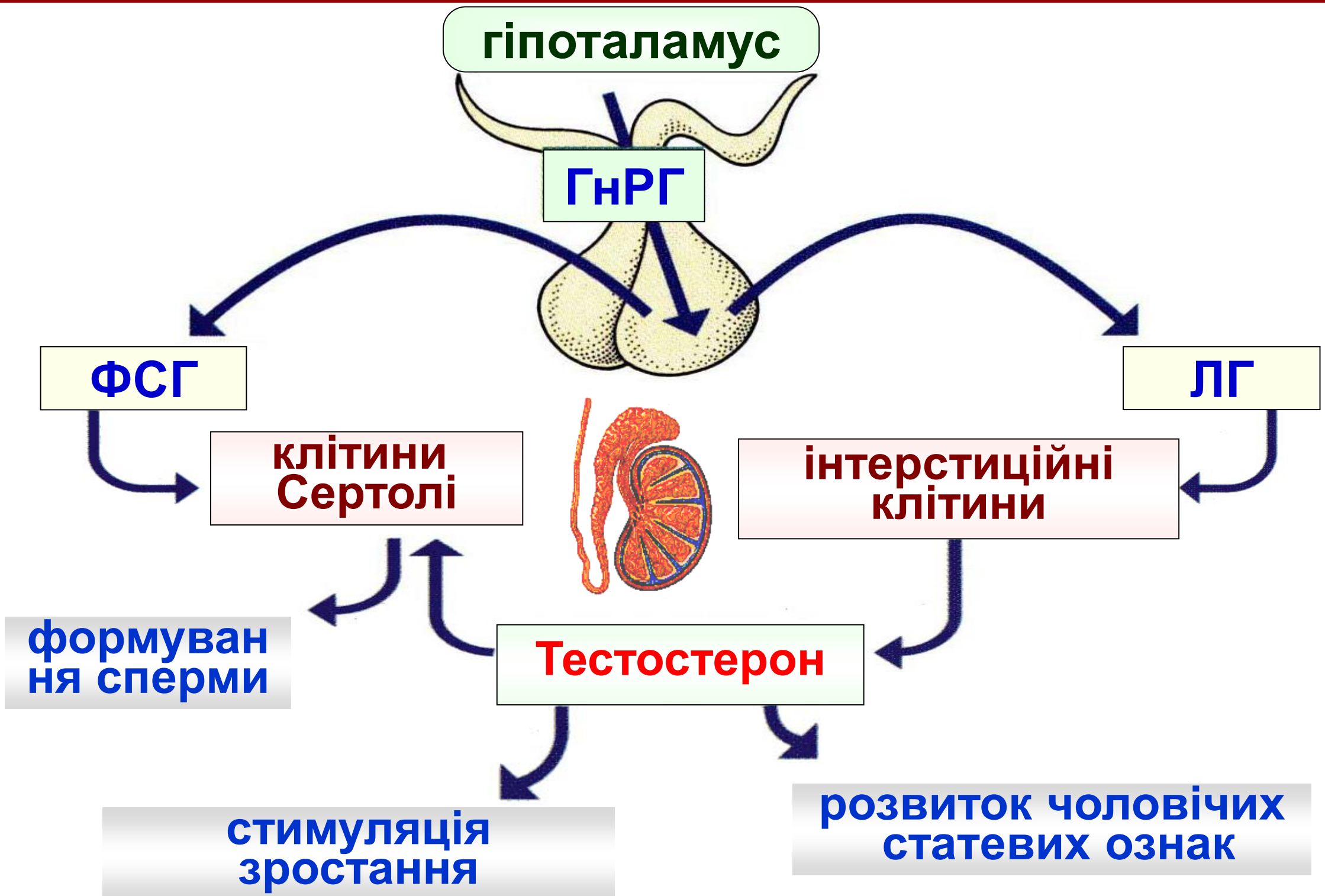
- ↑ АКТ, можливості інфаркту міокарда
- алергічні реакції
- диспептичні розлади
- ↓ лібідо, менструальні порушення

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 **явищами гіпопротеїнемії**, виразкова хвороба шлунка
- постгеморагічні і апластичні анемії, лейкопенії
- при тривалій кортизонотерапії (стероїдні)

АНАБОЛИЧНІ СТЕРЕОІДИ

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

фармакодинаміка

- **білковий обмін** (антагоністи глюкокортикоїдів):
 - ✓ ↑ утилізації амінокислот їжі ⇒ ↓ їх екскреції, виділення азотних шлаків (особливо сечовини), «+» азотний 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
 - ✓ ↑ еритропоезу, 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.

