

**«Гармонично розвита  
личність - це людина, у  
якій нормально  
функціонують гормони»**

**Професор Леонід Громов**

**(український  
нейропсихофармаколог)**

# **Фармакологія ендокринної системи (1 частина) (гормональні та антигормональні засоби)**



**Гормони – це біологічно активні речовини, які синтезуються в клітинах залоз внутрішньої секреції та інших спеціалізованих неендокринних клітинах організму та регулюють метаболічні процеси, фізіологічні процеси та підтримують гомеостаз.**



## Регуляція утворення гормонів в


організмі відбувається за принципом **зворотнього зв'язку**: чим вищий рівень гормона (або гормонопрепарату) в крові, тим менше цього гормона утворюється власними ендокринними залозами

**Гормональні препарати – це лікарські препарати, які отримують із залоз внутрішньої секреції, або їх синтетичні аналоги (замінники), які подібно власним гормонам специфічно впливають на обмін речовин і відновлюють порушені функції тканин, органів і організма в цілому**

**Антигормональні засоби – це лікарські засоби, які гальмують утворення та виділення власних гормонів**



# Види гормональної терапії

-  **Замісна** (специфічна) – інсулін при цукровому діабеті
-  **Неспецифічна** (глюкокортикоїди при запальних процесах)
-  **Антигормональна** (соматостатин при акромегалії)

# Класифікація гормонопрепаратів за хімічною будовою :

**Білкової та поліпептидної структури** (препарати гормонів гіпофізу, епіфізу, прищитоподібної та підшлункової залози).

**Похідні амінокислот** (препарати щитоподібної залози та мозкового шару наднирників).

**Стероїдні сполуки** (статеві гормони, препарати кори наднирників).



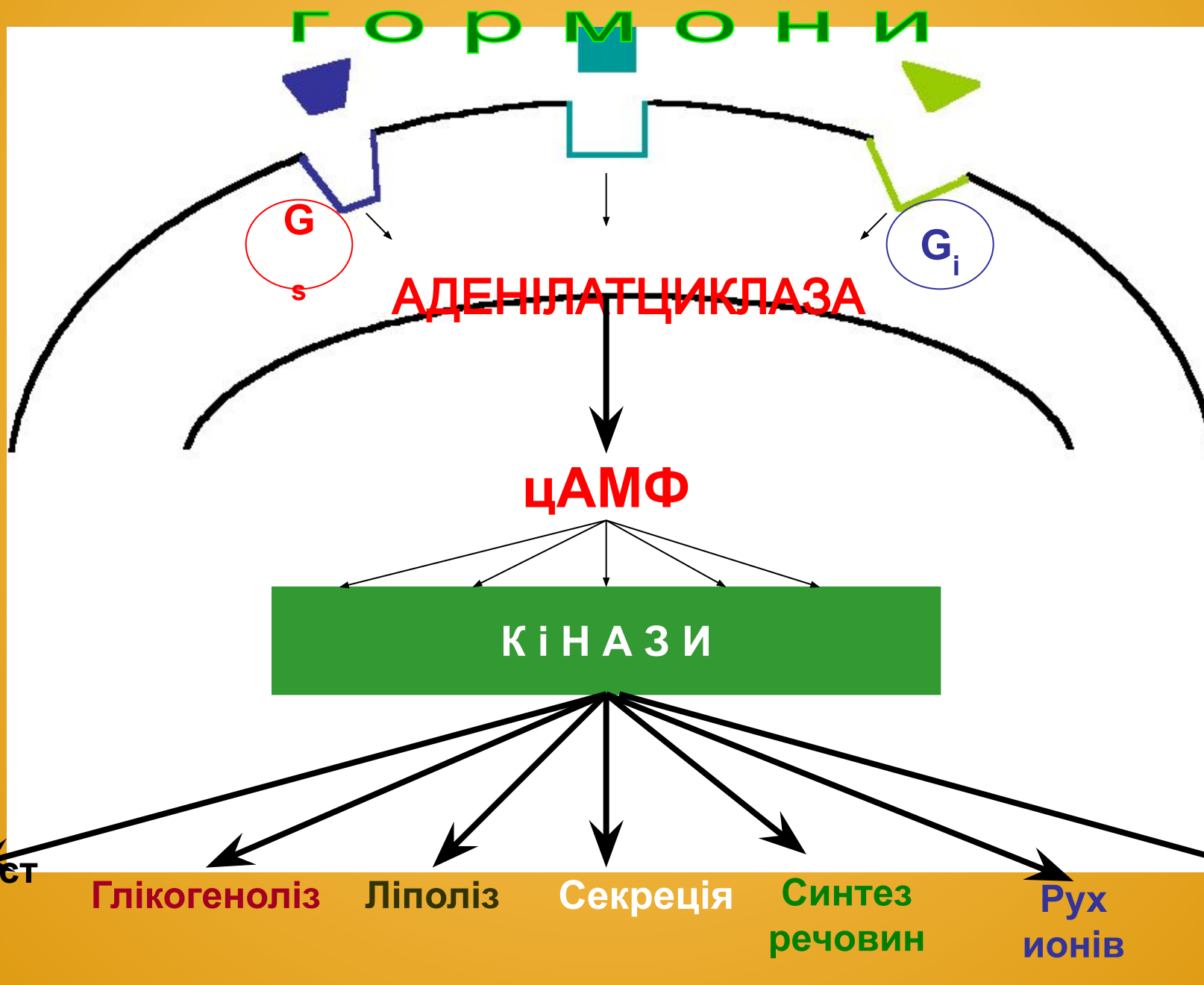
# **Механізм дії гормональних препаратів пептидної та амінокислотної природи**

**Пенетрація в клітину та зв'язування із специфічними рецепторами на мембрані, що призводить до активації аденілатциклази та фосфоліпази С та накопичення вторинних внутрішньоклітинних медіаторів — цАМФ, цГМФ,  $Ca^{2+}$ , інозітол-1,4,5-трифосфат (ІТФ), діацилгліцерол (DAG), та ін.**

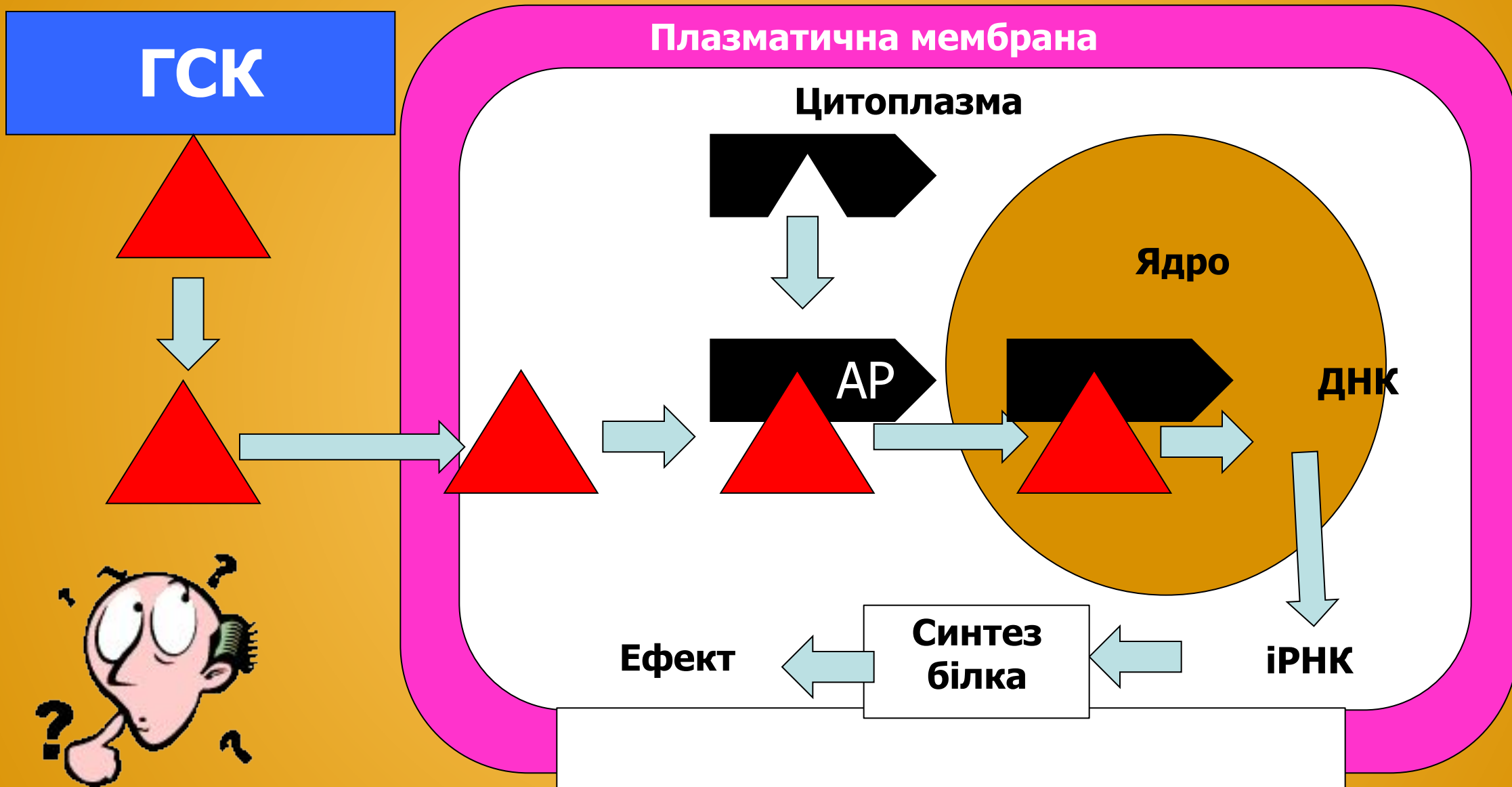
**В результаті змінюється перебіг біохімічних процесів та функція різних органів**



# Загальні механізми дії гормональних препаратів пептидної та амінокислотної природи



# Механізм дії гормонів стероїдної будови



Ці гормони після потрапляння в клітину зв'язуються з цитоплазматичними рецепторами і транспортуються в ядро, де активують ДНК, РНК, що веде до стимуляції синтезу відповідних білків.

К

# ласифікація

## гормональних препаратів

Гормональні препарати  
гіпофізу  
та гіпоталамусу

*гормонами внутрішньої секреції*

Гормональні препарати  
чоловічої  
та жіночої статевої сфери

Гормональні препарати  
Щитоподібної та  
прищитоподібних  
залоз

Гормональні препарати  
Підшлункової залози

Гормональні препарати  
наднирників

# Гормони та гормонопрепарати гіпофіза

## Передня доля гіпофіза (аденогіпофіз)

**Адренокортикотропний гормон**

*Corticotropinum* та його синтетичний аналог– *tetracosatrin* (*Sinacten-depot*)

**Тиреотропний гормон**

*Thyreotropinum*

**Гонадотропний гормон**

*Gonadotropinum chorionicum*  
*Gonadotropinum menopause*

**Соматотропний гормон**

*Somatotropinum*  
*Norditropinum*

**Лактотропний гормон**

*Prolactinum*

## Середня доля гіпофіза

**Меланотропний гормон**

*Intermedinum*

## Задня доля гіпофіза (нейрогіпофіз)

**Окситоцин**

*Oxytocinum*  
*Pituitrinum*

**Вазопресин,  
антидіуретичний гормон**

*Adiurecrinum*  
*Desmopressinum*

# Адренокортикотропний гормон (АКТГ)

**Біологічна роль:** Стимулює утворення гормонів кори наднирників глюкокортикоїдів та андрогенів)

## Препарати:

Кортикотропін (*Corticotropinum*)

Суспензія Цинк-кортикотропіна (*Suspensio Zinc-Corticotropinum*)

Сінактен –депо (*Sinactenum-depo*)



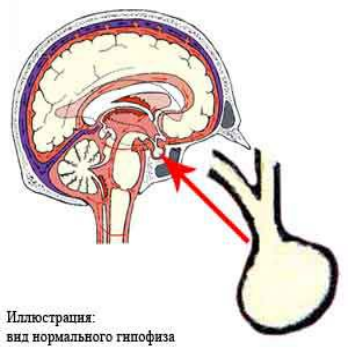
## Фармакологічні властивості

### Ефекти, які пов'язані із глюкокортикоїдами:

- протиалергічний,
- протизапальний,
- антипроліферативний,
- імунодепресивний,
- дезінтоксикаційний, та ін.

### Власні ефекти:

- Покращення гемодинаміки мозку (судинорозширюючий)
- Покращення функції екстрапірамідної системи
- Антиамнестична (ноотропна) дія



# Показання до застосування кортикотропіну:

- Гіпофункція кори наднирників (Адисонова хвороба);
- Профілактика «синдрома відміни» після лікування глюкокортикоїдами;
- Хронічні запальні та алергічні процеси (бронхіальна астма);
- Аутоімунні захворювання (колагенози, гломерулонефрит);
- Трансплантація органів та тканин

## Побічні ефекти:

- 💣 набряки, підвищення АТ;
- 💣 гіпокаліємія;
- 💣 гіперглікемія;
- 💣 виразки слизової ШКТ;
- 💣 погіршення процесів регенерації;
- 💣 алергічні реакції

# Соматотропний гормон

## Біологічна роль:

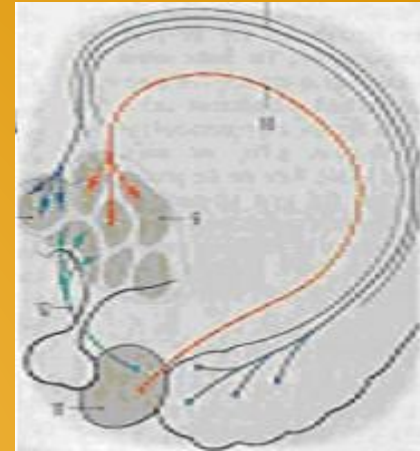
- Стимулює ріст кісток та хрящів
- Метаболічна активність
  - стимулює біосинтез білків;
  - викликає гіперглікемію,
  - стимулює глюконеогенез;
  - активує ліполіз та вихід жирних кислот в кров
- Лактогенна активність: стимулює синтез та секрецію молока

**Недостатність продукції** гормона у дорослих - порушується трофіка та регенерація тканин.

**Гіперпродукція** цього гормона в дитячому віці призводить до розвитку гігантизма, у дорослих – акромегалії.

## Препарати:

Соматотропін (*Somatotropinum*), сайзен, хуматроп

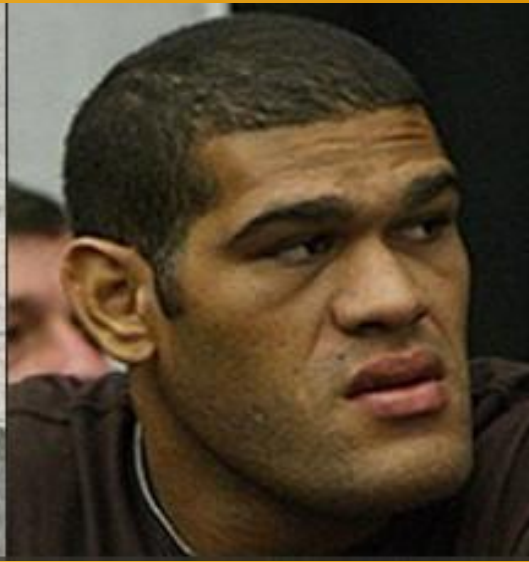
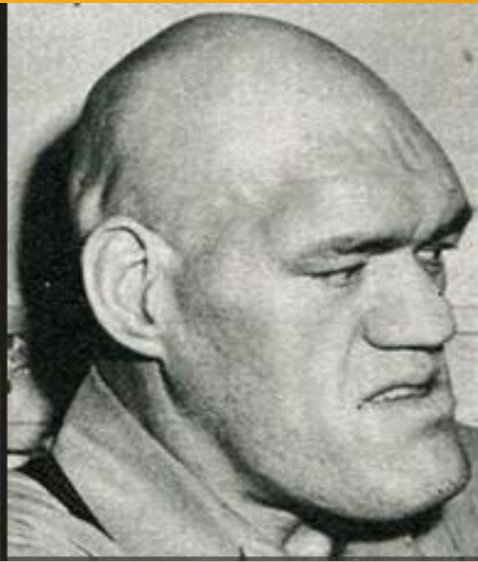




DomMedika.com  
ординаторская





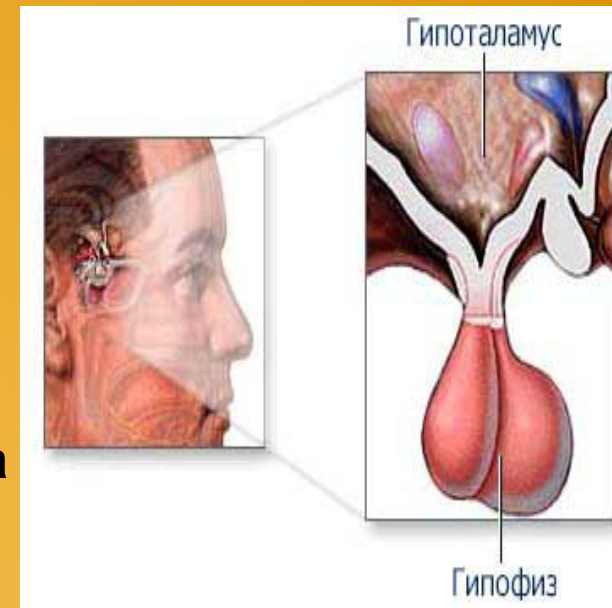


# Гонадотропний гормон

Впливає на ендокринну функцію жіночих та чоловічих статевих залоз.

а) **фолікулостимулюючий** - в організмі жінки стимулює дозрівання фолікулів, в чоловічому – активує сперматогенез;

б) **лютеїнізуючий** сприяє у жінок переходу фолікула жовте тіло та подовжує час існування жовтого тіла, а у чоловіків стимулює функцію інтерстиціальних клітин.



## Препарати:

Гонадотропін хоріогонічний - *Gonadotropinum chorionicum*

Гонадотропін менопаузний - *Gonadotropinum menopause*

**Показання до застосування:** лікування беспліддя у жінок та чоловіків; загроза викидня; порушення менструального цикла; крипторхізм у дітей до 10 років; статеве недорозвинення (євнухоїдизм); імпотенція; дисфункціональні маткові кровотечі.

**Побічні ефекти:** алергічні реакції; збільшення в розмірі яєчок.

**Протипоказання:** запальні процеси та злоякісні новоутворення сечостатевих органів

# Препарати нейрогіпофіза

(задньої долі гіпофіза)

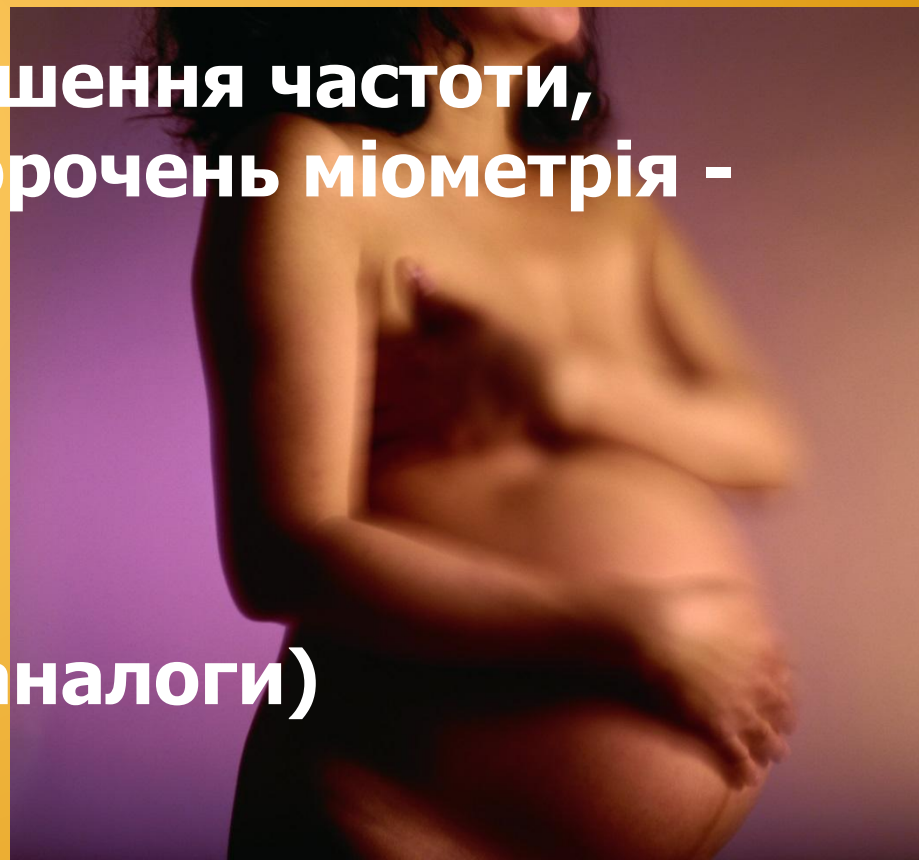
## Основні препарати:

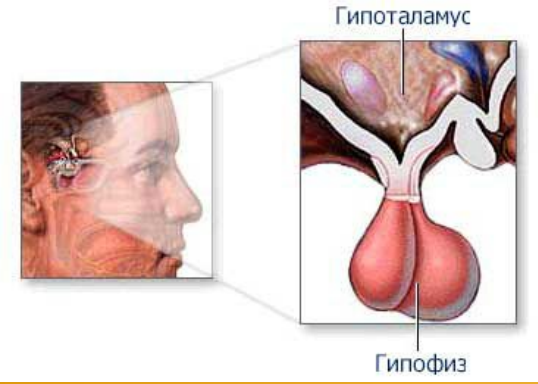
окситоцин, пітуїтрин

вазопресин, адіуретин СД (десмопресин),

## Фармакологічні ефекти:

- **утеротонічний** ефект (збільшення частоти, інтенсивності та тривалості скорочень міометрія - **окситоцин**);
- **антидіуретичний,**
- **судинозвужуючий**
- **Антигеморагічна дія**  
(**вазопресин** та його аналоги)





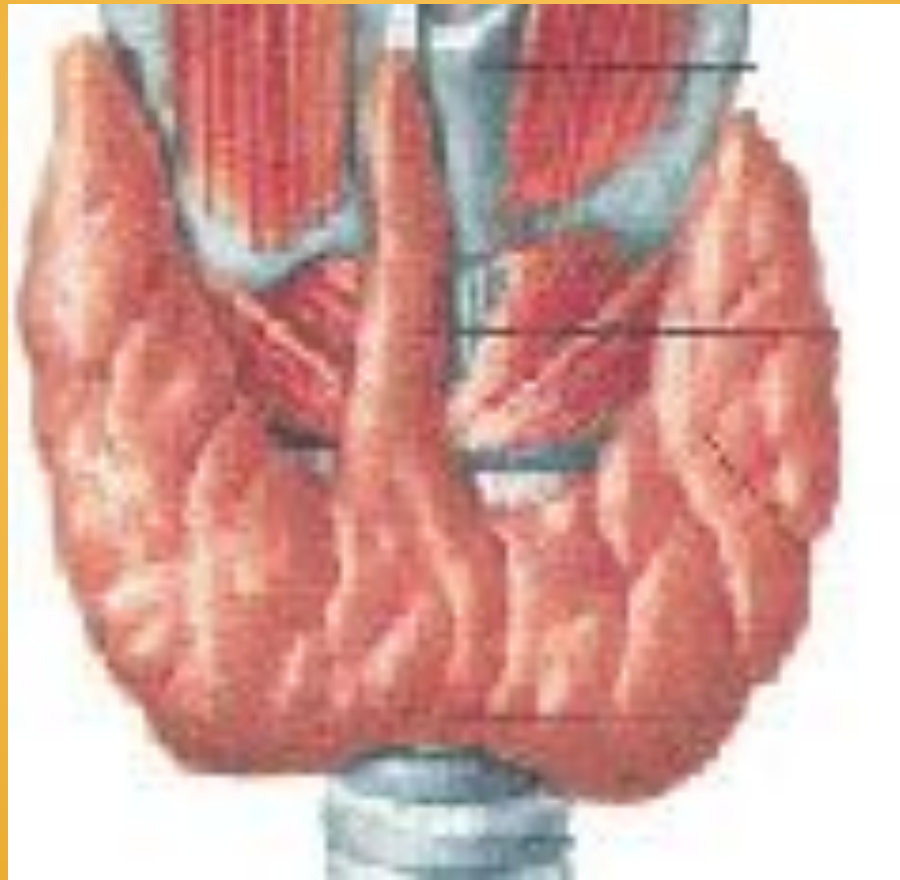
# Препарати нейрогіпофіза

(задньої долі гіпофіза)

**Показання до застосування:** стимуляція пологової діяльності, післяпологові кровотечі (окситоцин); нецукровий діабет, гостра артеріальна гіпотензія при неефективності адреналіна та ангіотензіна, атонія кишечника, кровотеча із стравохода при цирозі печінки (вазопресин та його аналоги).

**Протипокази:** невідповідність розмірів таза та плода (окситоцин); епілепсія, гіпертонічна хвороба, ІХС, атеросклероз (вазопресин та його аналоги)

# **ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ, ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ТА**



**АНТИТИРЕОЇДНІ ЗАСОБИ**

# ГОРМОНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (тиреоїдні гормони)

Тироксин ( $T_4$ )

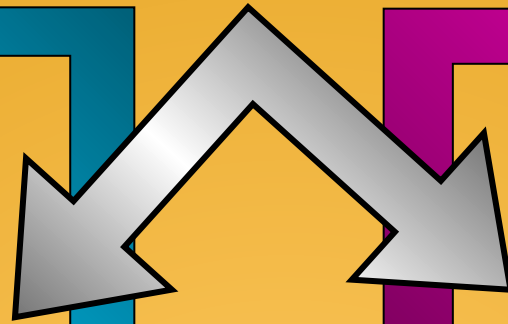
Трийодтиронін ( $T_3$ )

## Біологічна роль

- Сприяють росту та диференціації тканин організма,
- Сприяють накопиченню енергії
- Забезпечують основний обмін організма, збільшують споживання кисня
- Запобігають відкладанню жиру, знижують загальну вагу, забезпечують фізичний та психічний розвиток

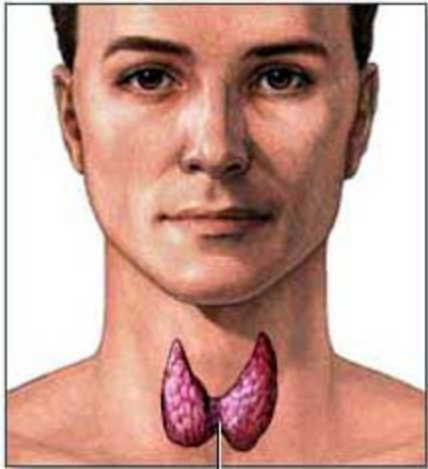
# Патологія щитоподібної залози

**Гіпотиреоз** –  
(ендемичний зоб,  
мікседема,  
кретинізм)



**Гіпертиреоз**  
(тіреотоксикоз, ди-фузний  
токсичний зоб, базедова  
хвороба, хвороба Грейвса)





Щитовидная железа

# ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ (ТИРЕОЇДНІ ЗАСОБИ)

**L-Thyroxinum** - таб. 0,000025 - 0,00005 - 0,0001

**Thrijodthyronini hydrochloridum** - таб.

0,00002 - 0,00005 г.

**Показання до призначення:**

Для лікування недостатності функції щитоподібної залози (гіпотиреозидизм). Препарати тиреоїдних гормонів призначають перорально.

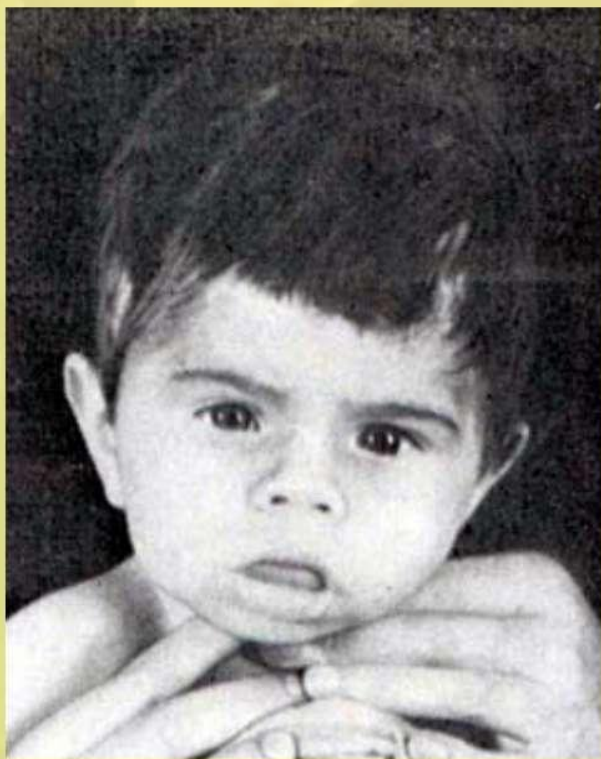
**Побічні ефекти:**

Гіпертиреоз

**Протипокази:**

Гіпертиреоз; цукровий діабет, атеросклероз.





**Вроджений гіпотиреоз**



# **L-Тироксин** (Левотироксин; Еутирокс)

## **Показання до застосування:**

- ☹ Гіпотиреоїдні стани різної етіології
- ☹ Ендемічний та спорадичний зоб, після хірургічного видалення щитоподібної залози;
- ☹ Кретинізм, ожиріння з гіпотиреозом;
- ☹ Рак щитоподібної залози;
- ☹ Ураження гіпофіза з втратою тиреоїдної функції.

## **Побічні ефекти:**

**Гіпертиреоз (прискорення пульса, серцебиття, пітливість та ін.).**

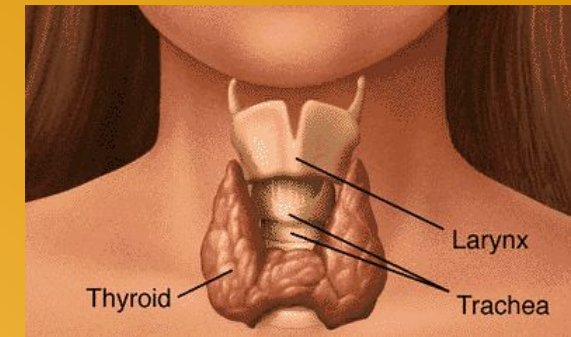
## **Протипокази:**

**Гіпертиреоз; цукровий діабет; атеросклероз.**

# Тіреотоксикоз



# ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТИРЕОЇДИЗМУ (анти tireoїдні засоби)



<b>Препарати</b>	<b>Механізм дії</b>
Препарати йода (Р-р Люголя), Дийодтирозин	Пригнічують продукцію тиреотропного гормона гіпофіза
<b>Мерказоліл,</b> Пропілтіоурацил	Порушення іодування тирозина та синтеза тиреоїдних гормонів
Калію перхлорат	Гальмування активного транспорту йоду через мембрани клітин
Радіоактивний йод $^{131}\text{I}$	Вибіркове руйнування тканини щитоподібної залози

# Mercazolilum (Метизол)

## *Показання до застосування:*

- дифузний токсичний зоб;
- тиреотоксичний криз;
- змішаний токсичний зоб (у складі комбінованої терапії з тиреоїдними гормональними препаратами);
- в складі комбінованої терапії з радіоактивним йодом

*Побічна дія:* диспепсія, гепатотоксичність, головний біль, лихоманка, боли в суглобах, м'язах, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гіпотиреоз, алергічні шкірні реакції.

*Протипокази:* гіперчутливість, виражена лейкопенія, вагітність, дуже великі розміри зоба, наявність вузлів в залозі, позагрудинне розташування зоба, лактація (обов'язкова відмова від грудного вигодовування).

# Засоби, що впливають на обмін кальцію

ПРЕПАРАТ	МІСЦЕ СИНТЕЗА	Всмоктуван ня Ca <sup>++</sup> в кишечнику	Ниркова екскреція Ca <sup>++</sup>	КІСТКИ	Рівень Ca <sup>++</sup> в крові
Кальци- тонін	Щито- подібна залоза	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <b>Мінералізація</b> <input type="checkbox"/> <b>Резорбція</b>	<input type="checkbox"/>
Паратиреої дин	Прищитопо дібні залози	<input type="checkbox"/> під дією вітаміна D <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <b>Резорбція</b>	<input type="checkbox"/>
Вітамін D <sub>3</sub>	В шкірі під дією УФ променів	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <b>Резорбція</b>	<input type="checkbox"/>

# Засоби для профілактики та лікування гіпокальциємії:

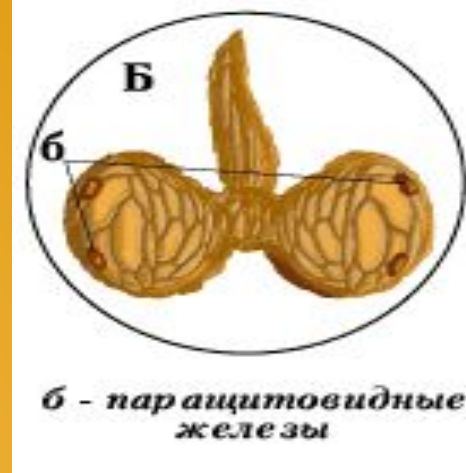
Гормон прищитоподібної залози –  
**паратиреоїдин**



## Фармакодинаміка

- Впливає на обмін кальція та фосфатів,
- сприяє всмоктуванню кальція (за рахунок активації кальцитріола) із ШКТ в кров,
- викликає декальцифікацію кісток та вивільнення іонів кальція в кров,
- Збільшує реабсорбцію кальція в канальцях нирок,
- Зменшує зворотнє всмоктування фосфатів в ниркових канальцях.

# Засоби для профілактики та лікування остеопороза, гіперкальціємії



кальцитонін, кальцитрин, міакальцик

## Фармакодинаміка

- ⊗ Пригнічують процес **декальцифікації кісток**.
- ⊗ Пригнічують активність **остеокластів** та стимулюють синтез та активність **остеобластів**; пригнічують остеоліз.
- ⊗ Дещо підсилюють видалення **кальцію**, фосфора та натрію з сечею за рахунок зниження їх реабсорбції в ниркових канальцях.





# Calcitoninum (Міакальцик)

## Показання:

- Системні захворювання з перебудовою скелета (хвороба Педжета, асептичний некроз голівки стегнової кістки); остеопороз (клімактеричний, "стероїдний")
- Травматичне пошкодження кісток з ускладненим перебігом;
- Остеомієліт (травматичний, променевиий),
- Пародонтоз,
- Гіперкальціємія різного генеза
- Тиреотоксикоз, кісткові метастази,
- Гіпервітаміноз D, профілактика кісткових порушень в результаті тривалої іммобілізації;

## Побічні ефекти :

Алергічні реакції, "приливи" крові до шкіри обличчя, артралгія, набряк (обличчя, кінцівок, генералізовані набряки); неприємний присмак у роті.

## Протипокази:

Гіперчутливість, гіпокальціємія, вагітність, лактація, дитячий вік

**Цукровий діабет** - це група метаболічних захворювань, які характеризуються **ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ**, що є результатом дефектів секреції інсуліна, дії інсуліна або двох цих факторів.

**Протидіабетичні засоби:**

**Інсуліни**

**Пероральні цукрознижуючі засоби**

# Вплив інсуліну на обмін речовин:

## Вуглеводний

- Полегшує проникнення глюкози із крові в клітини,
- Сприяє перетворенню глюкози в глікоген
- Посилює засвоєння тканинами глюкози

Гіпоглікемічна дія

## Жировий

- Стимулює синтез жирів,
- Гальмує  $\beta$ -окислення жирних кислот,
- Запобігає накопиченню недоокислених продуктів жирового обміну

Зменшення кетонемії

## Білковий

- Сприяє синтезу білка з амінокислот,
- Підвищує апетит
- Збільшує м'язову масу

Анаболічна дія

# Класифікація інсулінів за джерелами отримання

**Свинячий**

Напівсинтетичні (отримують із свинячого інсуліну шляхом заміни аланіну в положенні В30 на треонін)

**Бичачий**

Рекомбінантні (фрагмент ДНК, закодований на утворення проінсуліну, який вводять в генний апарат кишкової палички або дріжджових грибів із наступною очищенням)

**Людський**

## За ступенем очищення:

**традиційні** — екстрагуються, фільтруються, багаторазово кристалізуються (метод не дозволяє очистити препарат від домішок інших гормонів, які містяться в підшлунковій залозі)

**монопікові (MP)** — після традиційного очищення фільтруються на гелі (при проведенні гель-хроматографії утворюють всього один «пік»: вміст домішок не перевищує  $1 \cdot 10^{-3}$ )

**монокомпонентні (MC)** — підлягають ще більш глибокому очищенню за допомогою метода іонообмінної хроматографії, що дозволяє добитись 99 % ступеня їх чистоти (домішок не більше  $1 \cdot 10^{-6}$ )

# Лікарські форми інсулінів

## Парентеральні:

- незручність у застосуванні
- болючість в місці ін'єкції
- додаткові побічні ефекти
- низький комплайєнс

## Пероральні:

- інсулін в капсулах «ORMD-0801» (Oramed Pharmaceuticals Inc.) – завершена фаза ІІb клін. випробовувань (КВ)

## Інгаляційні:

- інгалятор «Exubera» (Pfizer) – відкликаний в 2007 г. у зв'язку з низькою рентабельністю
- інгалятор «Technosphere Insulin System» (MannKind + Pfizer) – КВ завершені
- інгалятор «AERxIDMS» (Aradigm + Novo Nordisk) – КВ завершені
- кишеньковий інгалятор (Aerogen + Dance Pharmaceuticals) – завершення КВ в 2016 р.

## Трансдермальні:

- пластрин «U-Strip» (Transdermal Specialties) – доставляє молекули інсуліну в кровотік за допомогою ультразвуку, суміщується з глюкометрами на базі смартфонів (завершення КВ в 2014 р.)
- плівка «PharmFilm» (MonoSol + Midatech) швидкорозчинна, наклеюється трансбукально (ІІ фаза КВ)

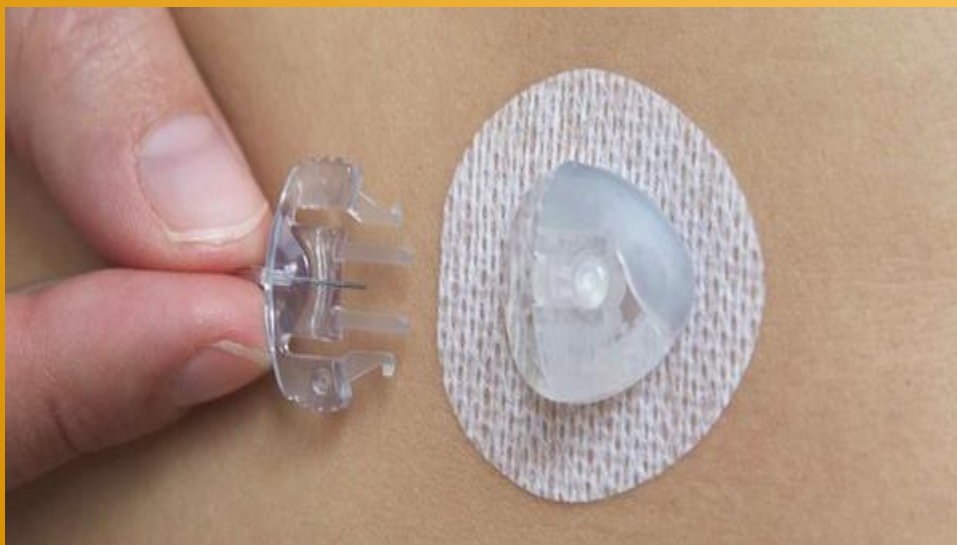
**NB! Основний напрямок еволюції – створення досконалої ЛФ!!!**

# Лікарські форми інсулінів

**Інсулінова помпа** — медичний пристрій для безперервного підшкірного введення інсуліну

Пристрій включає в себе:

- помпу (с органами управління, модулем обробки і батареями)
- змінний резервуар для інсуліну (всередині помпи)
- змінний інфузійний набір, що включає канюлю для підшкірного введення і систему трубок для з'єднання резервуара з канюлею
- глюкометр



Інсулінова помпа є альтернативою численним щоденним ін'єкціям інсуліну інсуліновим шприцем або інсуліновою шприц- ручкою і дозволяє проводити інтенсивну інсулінотерапію при використанні в комбінації з моніторингом рівня глюкози та підрахунком кількості вуглеводів

# Класифікація препаратів інсулину за тривалістю дії

	Препарати	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Препарати швидкої та короткої дії	<b>Актрапід,</b> Моноінсулін МК, Хуморап, Фармасулін Н, Хумулін Р	0,25-1 год	1-4 год	4-8 годин
Препарати середньої тривалості дії	<i>Суспензія інсулін-семіленте, Б-інсулін, Монодар Б, Фармасулін NPH.</i>	1-2 год	6-12 годин	18-24 год
Препарати тривалої дії	<i>Суспензія інсулін-ультраленте, МК Суінсулін-Лонг, Фармасулін HL.</i>	2-4 год	12-18 год	24-36 год

# Показання до застосування інсуліну

I. Цукровий діабет 1 типу (інсулін-залежний)

II. Цукровий діабет 2 типу (інсулін-незалежний):

- Кетоацидоз та гіперглікемічна кома (в/в)
- Оперативні втручання
- Вагітність, лактація
- Інфекційні захворювання
- Гостра та хронічна серцева, ниркова, печінкова недостатність
- Ураження судин нижніх кінцівок, трофічні виразки
- Полінейропатія з виразним больовим синдромом
- Відсутність ефекту від таблетованих цукрознижуючих засобів

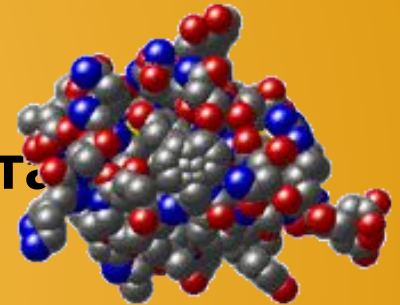
III. Панкреатектомія

IV. Кахексія, виснаження

V. Фурункульоз

VI. Шизофренія (інсуліно-коматозна терапія)

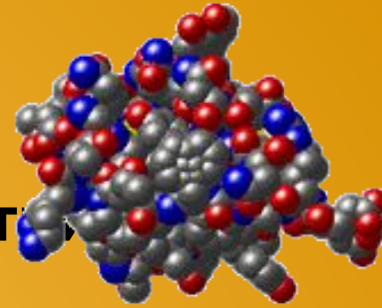
Insulin  
 $C_{254}H_{377}N_{65}O_{76}S_6$





# Розрахунок дози інсуліну:

Insulin  
C254H377N65O76S6



## 1. За вагою тіла (добова доза):

На 1 кг маси тіла призначається  $\frac{1}{2}$  ОД інсуліна ( $\frac{2}{3}$  отриманої дози призначається вранці,  $\frac{1}{3}$  – ввечері)

## Корекція дози інсуліну:

## 2. За рівнем гіперглікемії (разова доза).

Якщо рівень цукру перебільшує 9 ммоль/л (нирковий поріг), то призначається 2 ОД інсуліна на 1 ммоль/л «зайвого» цукру.

## 3. За рівнем глюкозурії (добова доза)

1 ОД інсуліна на 4-5 г цукру в добовій сечі. 50% дози призначається в обід, 30% - вранці та 20% - ввечері

**Rp:** Actrapid – 5 ml (1 ml - 40 OD)

**D.t.d.** N 10

**S:** П/ш, за 20-30 хв до їжі,

згідно індивідуального розрахунку

# Insulin syringe



# Glucometer



# Засоби для лікування цукрового діабету II типу (інсулін-незалежного)



# Патогенез ЦД 2 типу

**Генетична  
схильність**



**Провокуючі фактори**

- Переїдання
- Вісцеральне ожиріння
- Гіподинамія

**Інсулінорезистентність в м'язах –  
Постпрандіальна гіперглікемія**

**Порушення секреції інсуліну**

**Інсулінорезистентність в  
печінці, порушення продукції  
глюкози печінкою**



**Гіперглікемія**



# **Основні групи синтетичних цукрознижуючих препаратів**

- 1. Похідні сульфонілсечовини**
- 2. Бігуаніди**
- 3. Тіазолідиндіони**
- 4. Агоністи інкретинів**
- 5. Інгібітори ДПП-4 (дипептидилпептидази 4 типу)**
- 6. Постпрандіальні регулятори глікемії**
- 7. Препарати, що зменшують всмоктування вуглеводів в кишечнику**

# ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

## I покоління

Tolbutamidum (бутамід);  
Carbutamidum (букарбан)  
Tolasamidum (толіназ);  
Clorpropamidum (діабинез)



## II покоління

**Glibenclamidum** (глібурид,  
манініл, еуглюкон)

Gliquidonum (глюренорм)

Glipisidum (глібінез, мінідіаб);

Glisoxeridum (продиабан);

Glibornuridum (глютрил);

Glimepiridum (амарил)

# ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

## Механізм дії

### Панкреатичний

- Стимуліція синтеза та викиду інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози
- Відновлення чутливості  $\beta$ -клітин до глікемії

### Екстрапанкреатичний

- Кількості інсулінових рецепторів на поверхні клітин,
- їх чутливості до інсуліну
- Посилення утилізації глюкози клітинами печінки та м'язів
- Потенціювання дії ендогенного та екзогенного інсуліну
- Гальмування процесів зв'язування інсуліну з антитілами

# Похідні сульфонілсечовини

## Покази до застосування

### **ЦД 2 типу за наступних умов:**

- Вік хворого більше 35 років
- Нормальна або підвищена маса тіла
- Відсутність можливості досягнення компенсації лише дієтотерапією та корекцією способу життя
- Тривалість захворювання менше 15 років
- Відсутність в анамнезі інсулінотерапії або застосування інсуліну в дозі до 36-40 ОД/добу



# Похідні сульфонілсечовини

## Побічні ефекти

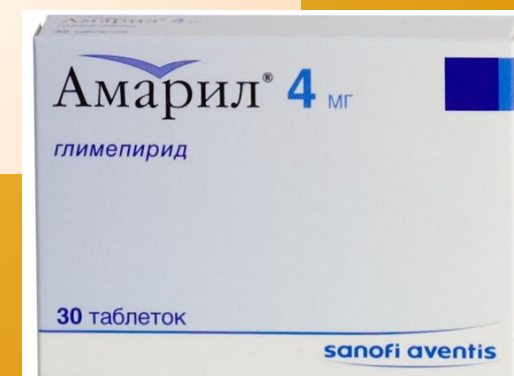
- **Шлунково-кишкові** (нудота, важкість в епігастрії, диспепсія, холестатична жовтяниця)
- **Шкірні прояви** (висипки, еритема, свербіж)
- **Гемотоксичність** (агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лейкопенія, підвищення фібриногену крові)
- **Ендокринні** (гіпоглікемія, гіпонатріємія – неадекватна продукція АДГ)
- **Дисульфірамоподібна реакція** (антабус)



# Похідні сульфонілсечовини

## Протипокази до використання

- ✓ Цукровий діабет 1 типу
- ✓ Вагітність, лактація
- ✓ Дитячий вік
- ✓ Кетоацидоз, прекома, гіперосмолярна кома
- ✓ Декомпенсація на тлі інфекційних захворювань
- ✓ Підвищена чутливість до сульфаніламідів
- ✓ Схильність до важкої гіпоглікемії у хворих з важкою патологією печіки, нирок, крові
- ✓ Масивні оперативні втручання



# БІГУАНІДИ

Viforminum (Адебіт, Глібутид).

**Metforminum** (Глюкофаж, Гліформін, Сіофор)

Genforminum (Діботин);



# БІГУАНІДИ

**Знижують  
інсуліно-  
резистентність**



**М'язова тканина**

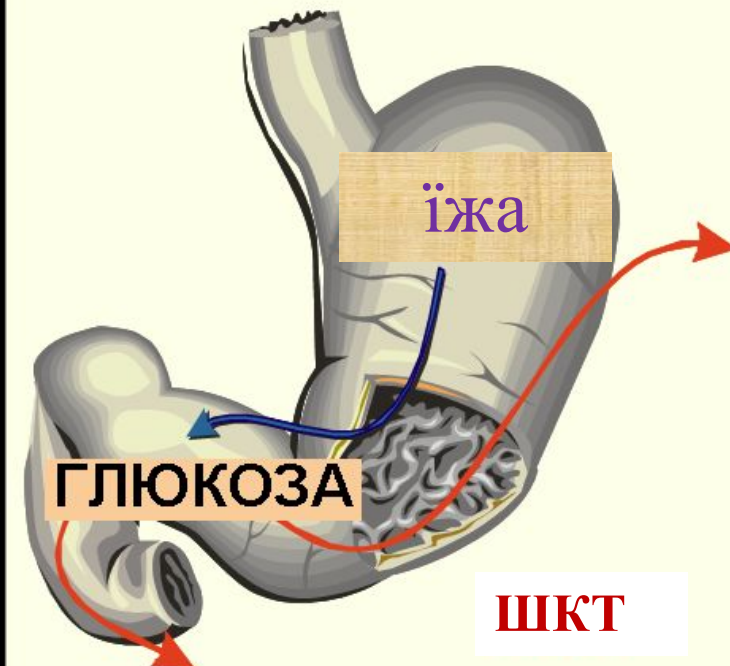
**Знижують  
печінковий  
глюконеогенез**



**Подавляє  
глюконеогенез**

**печінка**

**Зменшують  
всмоктування  
глюкози в  
кишечнику**



**їжа**

**ГЛЮКОЗА**

**ШКТ**

# Метформін

## Механізм дії:

□ Не пов'язаний із збільшенням секреції інсуліна.

Метформін не знижує і навіть знижує базальний рівень секреції інсуліну.

□ Препарат зв'язується із фосфоліпідами клітинних мембран (активує цАМФ-протеїнкіназу) та викликає:

- Блокування глюконеогенезу в печінці

- Збільшує утилізацію глюкози скелетними м'язами

□ У зв'язку з цим ефект метформіна можна характеризувати

**не як гіпоглікемічний, а як антигіперглікемічний**

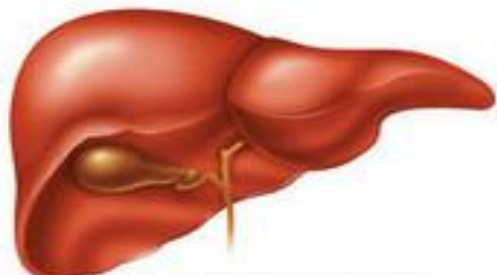


зменшення інсулінорезистентності

□ Знижує концентрацію вільних жирних кислот в плазмі та покращує ліпідний спектр (знижує рівень тригліцеридів)

□ Сповільнює всмоктування глюкози в тонкому кишечнику та дещо знижує апетит (анорексигенна дія)

□ Активує фібриноліз та знижує агрегацію тромбоцитів (подавляє активність активатора тканинного плазміногена 1)



**Зменшує  
вивільнення  
глікогену з печінки**



**Збільшує  
утилізацію глюкози  
скелетними м'язами**



**Зменшує  
всмоктування  
глюкози з кишечника**

## **Метформін**

**Покращує ліпідний  
спектр крові,  
(знижує рівень  
тригліцеридів)**

**Підвищує чутливість  
периферичних  
рецепторів до інсуліну**

**Гальмує синтез  
глюкози з білків та  
жирів (глюконеогенез)**



# Метформін

## Покази до застосування

- ◆ Ожиріння у хворих на ЦД 2 типу
- ◆ В якості комбінованої терапії з похідними сульфонілсечовини (потенціювання дії)

## Спосіб застосування

Початок терапії – 500 мг/добу 1-2 рази на день під час їжі рано та/або ввечері

## Побічні ефекти

☠ Алергія

☠ З боку ШКТ – анорексія, нудота, блювання, діарея, металевий або гіркий присмак

☠ Зниження маси тіла внаслідок анорексигенної дії

☠ Порушення всмоктування вітаміна В12

☠ **Лактоацидоз** – небезпечний для життя стан, що виникає внаслідок накопичення лактату в організмі. Причина – підвищення продукції лактату в м'язах з одночасним зменшенням глюконеогенезу в печінці. Виникає рідко, особливо у хворих з нирковою недостатністю або при тривалому передозуванні метформіну.

# Метформін

## Протипокази

- ЦД 1 типу
- Вагітність, лактація
- ХНН
- Кетоацидоз, коматозні стани
- Захворювання печінки
- Алкоголізм
- Гострі стресові стани (ІМ, шок, інсульт, сепсис тощо)
- Оперативні втручання
- Вік більше 80 років



# ПРАНДІАЛЬНІ РЕГУЛЯТОРИ ГЛІКЕМІЇ (МЕГЛІТИНІДИ)

**Репаглінід** (Новонорм), Натеглінід (Старликс)

Назва **«прандіальні регулятори»** ці засоби отримали внаслідок надзвичайно швидкого початку дії, що дозволяє ефективно регулювати глікемію після їжі (постпрандіальну гіперглікемію)

## Механізм дії

- Конкурентна взаємодія із специфічними сульфонілсечовинними рецепторами мембран клітин (SUR-1), що приводить до закриття АТФ-залежних K<sup>+</sup>-каналів, активації кальцієвих каналів L-типу, надходженню кальцію в клітини і екзоцитозу секреторних гранул, що містять інсулін
- Інсулінотропна відповідь розвивається протягом 30 хвилин після прийому і супроводжується зниженням рівня глюкози в крові в період прийому їжі (концентрація інсуліна в проміжках між прийомами їжі не підвищується)
- На відміну від препаратів сульфонілсечовини, глініди діють дуже швидко та короткочасно.

# ПРАНДІАЛЬНІ РЕГУЛЯТОРИ ГЛІКЕМІЇ

## РЕПАГЛІНІД (НОВОНОРМ)

### Показання до призначення

- ◆ Вперше виявлений ЦД 2 типу з ознаками недостатньої секреції інсуліну (без намірної маси тіла)
- ◆ ЦД 2 типу із вираженою постпрандіальною гіперглікемією
- ◆ ЦД 2 типу у осіб похилого та старечого віку
- ◆ ЦД 2 при непереносимості інших цукрознижуючих препаратів
- ◆ ЦД 2-го типу при неефективності дієтотерапії і фізичних навантажень
- ◆ ЦД 2-го типу с переважною постпрандіальною гіперглікемією
- ◆ Діабетична нефропатія I-II ст.

### Побічні дії

- Гіпоглікемія
- Збільшення маси тіла (до 2 кг)
- Тромбоцитопенія, лейкопенія
- Гепатотоксичність
- Нудота
- Артралгії

### Протипокази

- ✗ ЦД 1 типу
- ✗ Вагітність, лактація
- ✗ Кетоацидоз
- ✗ Печінкова недостатність
- ✗ Ниркова недостатність



# ТІАЗОЛІДИНДІОНИ (ІНСУЛІНОВІ СЕНСІТАЙЗЕРИ)

Препарати, що підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну

## ПІОГЛІАЗОН (АКТОС, ПІОНОРМ)

### Механізм дії:

Агоніст ядерних рецепторів PPAR $\gamma$  (активований  $\gamma$ -рецептор пероксисомальної проліферації) жирової, м'язової тканини та печінки

↑ надходження глюкози в ці тканини

↑ синтезу інсуліна в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози

↑ маси панкреатичних островців

↑ синтеза глікогена в печінки

↓ глюконеогенезу

↓ рівня триглицеридів

### Покази до використання:

- ЦД 2-го типу, при неефективності дієти і фізичних навантажень
- Потенціювання дії похідних сульфонілсечовини, бігуанідів, інсуліну при їх недостатній ефективності



# ТІАЗОЛІДИНДІОНИ (ІНСУЛІНОВІ СЕНСИТАЙЗЕРИ)

## Побічні ефекти

- ❖ Гіпоглікемія - рідко
- ❖ Периферичні набряки
- ❖ Анемія, ↓ гемоглобіну і гематокриту
- ❖ Збільшення маси тіла
- ❖ Гепатотоксичність (необхідно контролювати печінкові проби)

## Протипокази

- Діабетическая кома, прекома, кетоацидоз
- Гострі і хронічні захворювання печінки
- Серцева недостатність
- Вагітність, лактація
- Дитячий та підлітковий вік
- Підвищена чутливість



# Новий напрямок розробки пероральних цукрознижуючих засобів



Витяжка з слизової оболонки кишечника володіє здатністю стимулювати секрецію інсуліну

Оральне введення глюкози стимулює секрецію інсуліну в більшій мірі, ніж внутривенне введення, у зв'язку з дією особливих речовин – інкретинів (GPP-1 та ГІП)

**Інкретини** – гормони, що виробляються після прийому їжі і стимулюють секрецію інсуліну

ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид 1 типу ( $T_{1/2} < 2$  хв)

ГІП – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид ( $T_{1/2} = 18$  хв)

# АГОНІСТИ ІНКРЕТИНІВ

**Ексенатид (Баета),  
Ліраглутид (Віктоза)**

## Ефекти інкретинів

Потенціюють глюкозостимульовану секрецію інсуліну; ефект ГПП-1 та ГІП проявляється тільки за умов гіперглікемії

- ГПП-1 гальмує секрецію глюкагона
- ГПП-1 підвищує чутливість до глюкози глюкозорезистентних  $\beta$ -клітин
- ГІП стимулює транскрипцію и транслокацію гена проінсуліну
- ГІП стимулює ріст, диференцировку, проліферацію та виживання  $\beta$ -клітин

При ЦД2 секреція ГПП-1 знижена на 20-30%, активність його в нормі; секреція ГІПа нормальна, але активність його знижена

- ♣ Перший агоніст рецепторів ГПП-1 – ексенатид
- ♣ Природний ексенатид (ексендин-4) бул отриманий із секрету слинних залоз ящерики-ядозуба (*Gila monster*)
- ♣ Проявляє ефекти, що характерні для ГПП-1



# АГОНИСТИ ІНКРЕТИНІВ

## Показання до призначення

ЦД 2-го типу в якості додаткової терапії при недостатньому глікемічному контролі



## Побічні ефекти

ЧАСТО:

- нудота (52%)
- гіпоглікемія (27%)
- білювання (біля 20 %)
- діарея (більше 10 %)

## Протипокази

- ЦД 1-го типу
- діабетичний кетоацидоз
- гіперчутливість
- важкі захворювання ШКТ
- важка ХНН (ШКФ менше 30 мл/хв)
- вагітність, лактація ?
- вік до 18 років ?

# Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4)

**Ситагліптин (Янувія)**

**Вілдагліптин (Галвус)**

**Лінагліптин (Тражента)**

**Саксагліптин (Онгліза)**

## Передумови

Період існування ГПП-1 та ГП дорівнює декілька хвилин

- ГПП-1 та ГП інактивуються дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4)
- ДПП-4 – фермент, який відщеплює у інкретинів 2 останні амінокислотних залишка (Ала або Про)

## Механізм дії

- ❖ ДПП-4 перетворює активні інкретини в неактивні метаболіти
- ❖ Інгібітор ДПП-4 запобігає інактивації інкретинів



# Інгібітори ДПП-4

## Фармакодинаміка

- ❖ Інгібування ДПП-4 (> 24 год після разової дози)
- ❖ ↑ рівнів ГПП-1 та ГІП
- ❖ вплив на функції острівців підшлункової залози  
(↑ інсулінової відповіді β-клітин і ↓ глюкагонової відповіді α-клітин на глюкозу)
- ❖ ↓ резистентності до інсуліну
- ❖ вплив на глікемічний профіль (↓ рівня глюкози натще і після прийому їжі) та ендогенну продукцію глюкози
- ❖ ↓ постпрандіального рівня ліпідів
- ❖ вплив на випорожнення шлунка

# Інгібітори ДПП-4

## Покази до застосування

ЦД 2 типу для покращення контролю глікемії:

### як монотерапія:

- при неефективності дієти, корекції ОЖ та неможливості використання метформіну

### як подвійна пероральна терапія в комбінації з:

- метформіном, неефективності дієти, корекції ОЖ та метформіну
- похідними сульфонілсечовини, при неефективності дієти, корекції ОЖ , максимально можливих доз похідних сульфонілсечовини і неможливості використання метформіна
- тiazолідиндіонами, при цедоцільності їх використання, але неефективності в комбінації з дієтою і корекцією ОЖ

### як потрійна пероральна терапія в комбінації з:

- метформіном і похідними сульфонілсечовини, при неефективності дієти, корекції ОЖ в комбінацією з подвійною терапією даними ЛЗ
- метформіном і тiazолідиндіонами при неефективності дієти, корекції ОЖ в

# Інгібітори ДПП-4

## Побічні ефекти

РІДКО:

- ◆гіпоглікемія
- ◆нудота, блювання
- ◆гастроентерит
- ◆головний біль, запаморочення
- ◆інфекції, інвазії
- ◆периферичні набряки

## Протипокази

- ☠ЦД 1-го типу
- ☠Діабетичний кетоацидоз
- ☠Інсулінотерапія (?)
- ☠Гіперчувствительность
- ☠Панкреатит
- ☠Вагітність, лактація (?)
- ☠Вік до 18 років (?)



# Інгібітори $\alpha$ -ГЛЮКОЗИДАЗИ



**Акарбоза** (Глюкобай, Глюкор, Прандаза, Прекоза)

**Міглітол** (Діастабол),

**Гуар Гум** (Гуарем)

## Механізм дії:

- Інгібують активність  $\alpha$ -глюкозидази в кишечнику
- Зменшують абсорбцію крахмала та дисахаридів
- Не впливають на синтез інсуліна в підшлунковій залозі
- Зменшують масу тіла



# Інгібітори $\alpha$ -ГЛЮКОЗИДАЗИ

## Покази до застосування

- ЦД 2 типу при неефективності дієтотерапії
- Комбіноване лікування ЦД 2 типу разом з іншими препаратами
- Комбіноване застосування разом з інсуліном

## Побічні ефекти

- Метеоризм діарея
- Посилення гіпоглікемії на тлі прийому інших препаратів
- Підвищення печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ)

## Протипокази

- Вагітність, лактація
- Хронічні захворювання кишечника
- Гострі та хронічні гепатити
- Панкреатити
- Вік менше 18 років



**Any  
questions?**

**to be continued**