

**«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.

Зовнішні фактори



Гіпоталамус

ліберини +

статини -

Гіпофіз

Тропні гормони

Ендокринні залози

Гормони

Органи та тканини - "мішені"



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).

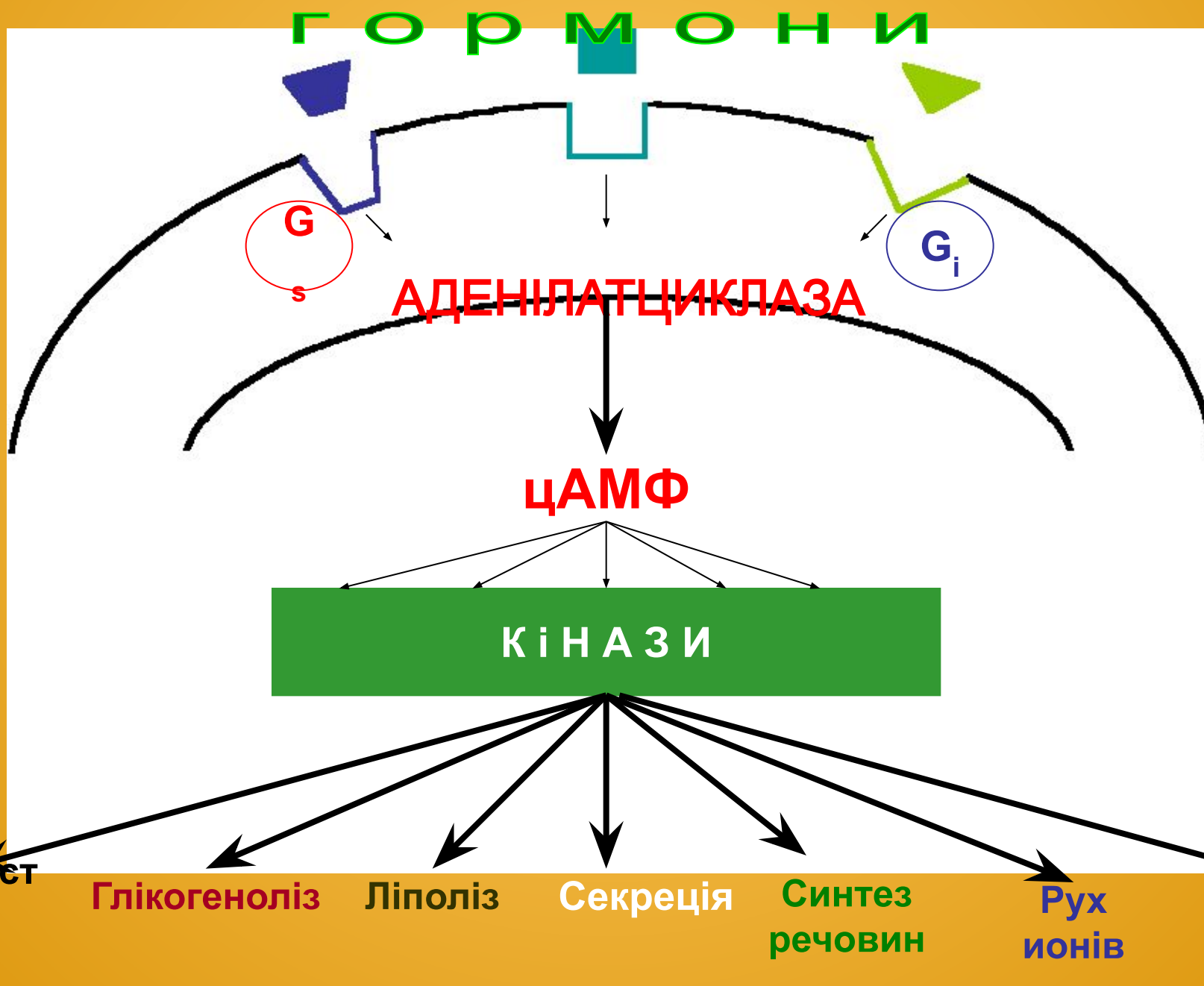


Механізм дії гормональних препаратів пептидної та амінокислотної природи

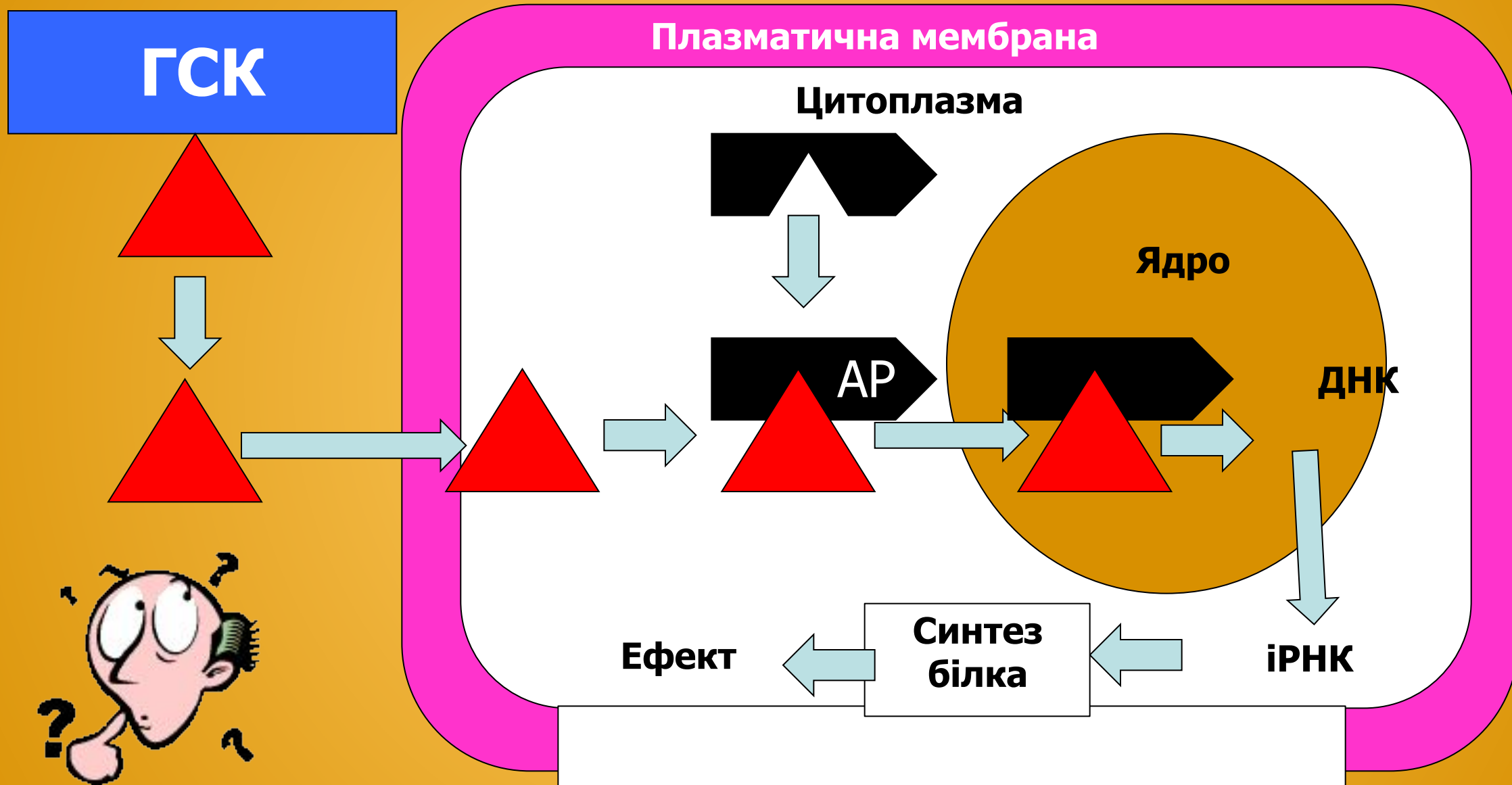
**Пенетрація в клітину та зв'язування із
специфічними рецепторами на мембрані,
що призводить до активації
аденілатциклази та фосфоліпази С та
накопичення вторинних
внутрішньоклітинних медіаторів — цАМФ,
цГМФ, Ca^{2+} , інозітол-1,4,5-трифосфат
(ІТФ), діацилгліцерол (DAG), та ін.**

**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

гормональних препаратів

Гормональні препарати
гіпофізу
та гіпоталамусу

Гормональні препарати
чоловічої
та жіночої статеві сфери

Гормональні препарати
Щитоподібної та
прищитоподібних
залоз

Гормональні препарати
Підшлункової залози

Гормональні препарати
наднирників

Гормони та гормонопрепарати гіпофіза

Передня доля гіпофіза (аденогіпофіз)

Адренокортикотропний гормон	<i>Corticotropinum</i> та його синтетичний аналог– <i>tetracosatrin</i> (<i>Sinacten-depot</i>)
Тиреотропний гормон	<i>Thyreotropinum</i>
Гонадотропний гормон	<i>Gonadotropinum chorionicum</i> <i>Gonadotropinum menopause</i>
Соматотропний гормон	<i>Somatotropinum</i> <i>Norditropinum</i>
Лактотропний гормон	<i>Prolactinum</i>

Середня доля гіпофіза

Меланотропний гормон	<i>Intermedinum</i>
-----------------------------	---------------------

Задня доля гіпофіза (нейрогіпофіз)

Окситоцин	<i>Oxytocinum</i> <i>Pituitrinum</i>
------------------	---

Вазопресин, антидіуретичний гормон	<i>Adiurecrinum</i> <i>Desmopressinum</i>
---	--

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*)



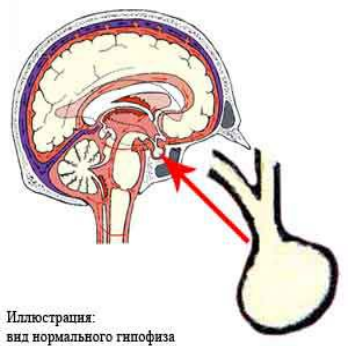
Фармакологічні властивості

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 «синдрому 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.

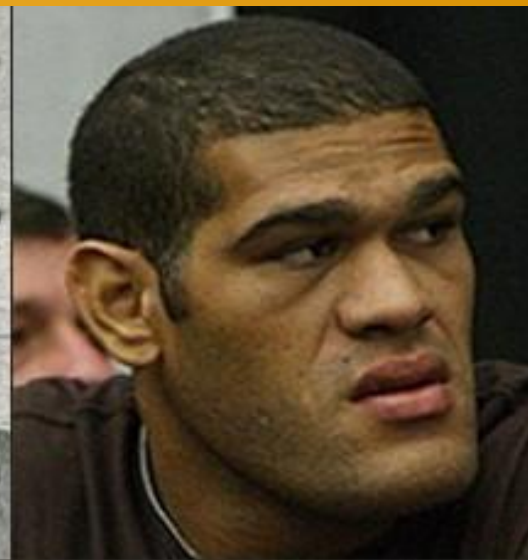
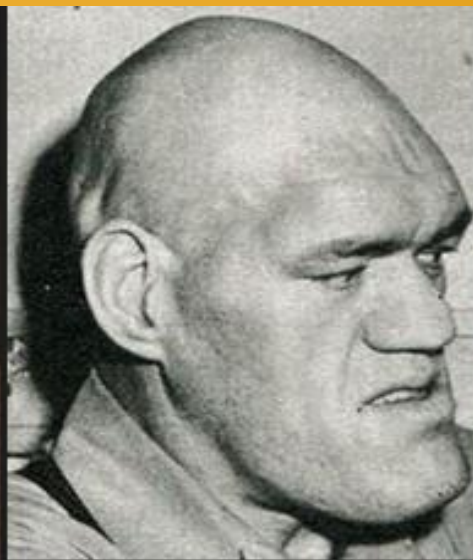
Гіперпродукція цього гормона в дитячому віці призводить до розвитку гігантизма, у дорослих – акромегалії.

Препарати:

Соматотропін (*Somatotropinum*), сайзен, хуматроп





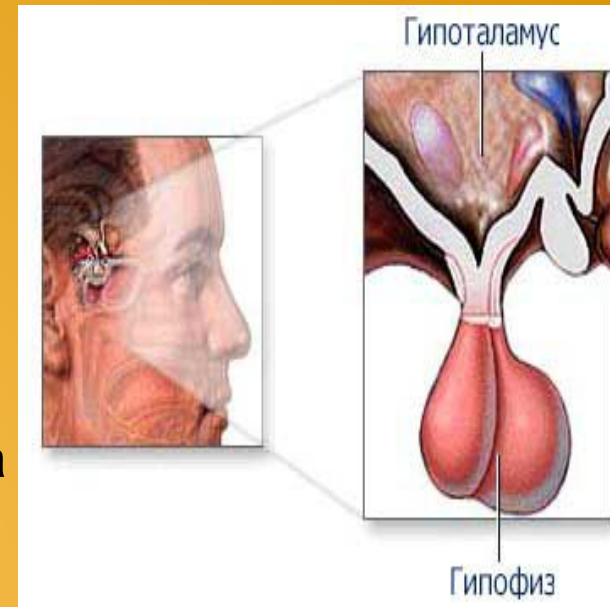


Гонадотропний гормон

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 продовжує 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)

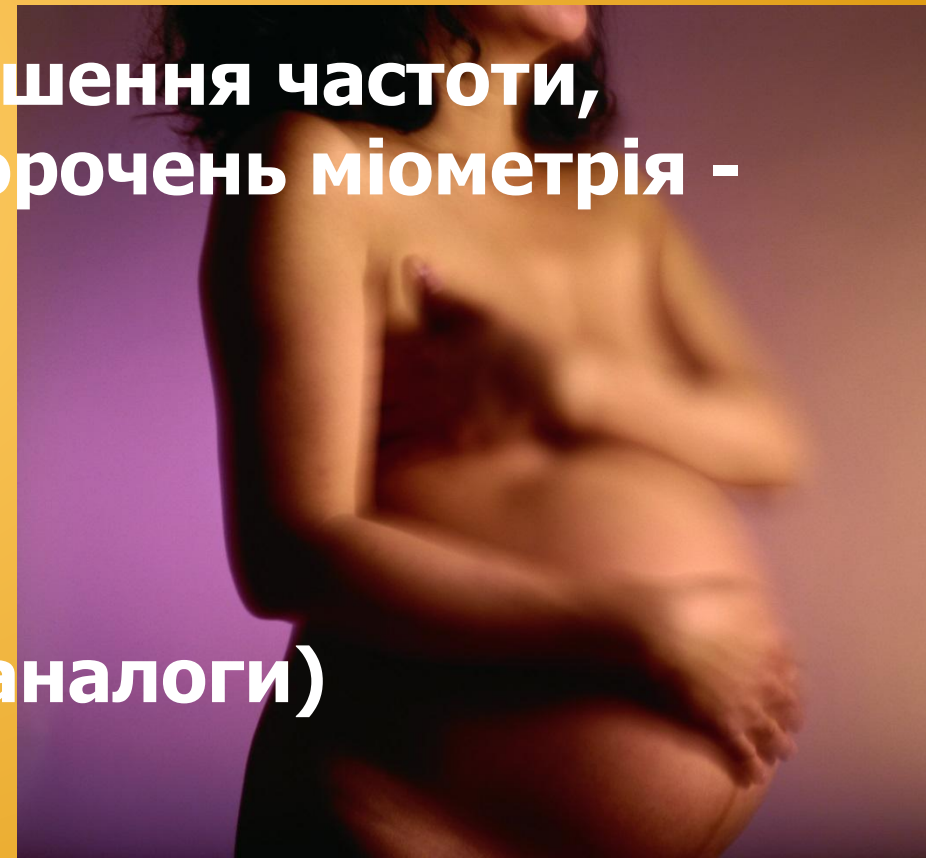
Основні препарати:

окситоцин, пітуїтрин

вазопресин, адіуретин СД (десмопресин),

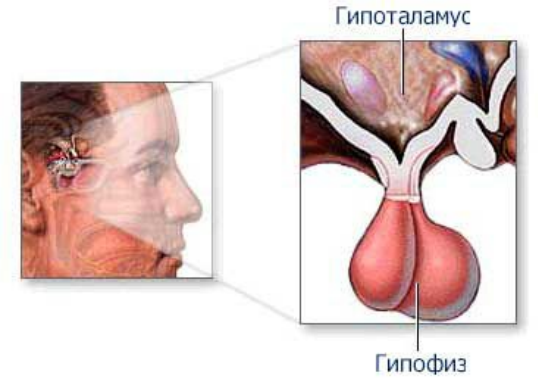
Фармакологічні ефекти:

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



Препарати нейрогіпофіза

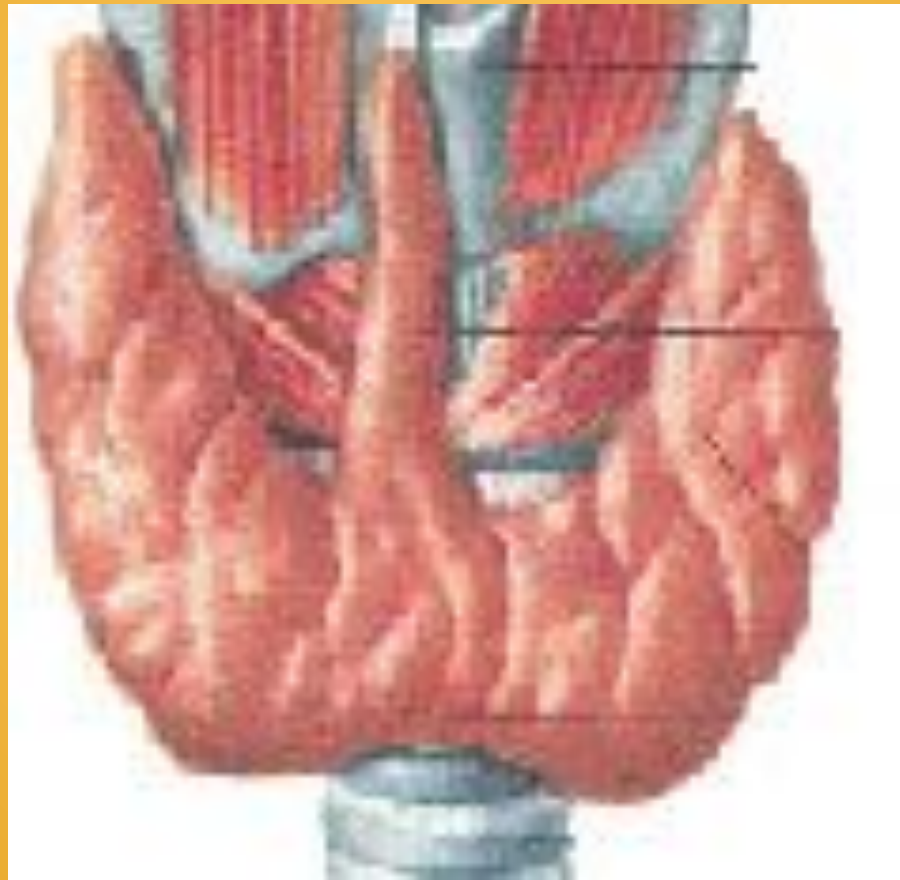
(задньої долі гіпофіза)



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)

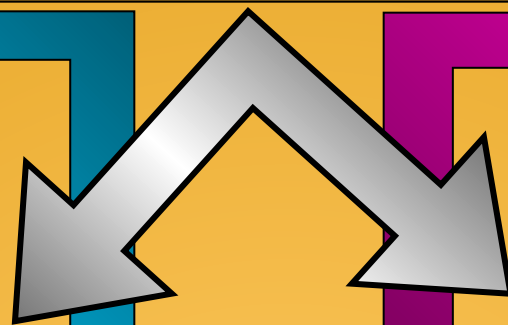
Трийодтиронін (T_3)

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

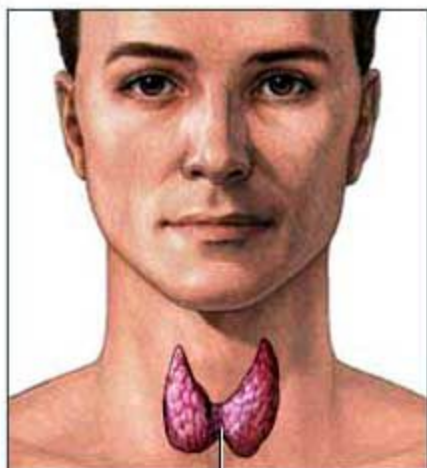
Патологія щитоподібної залози

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 g.

Показання до призначення:

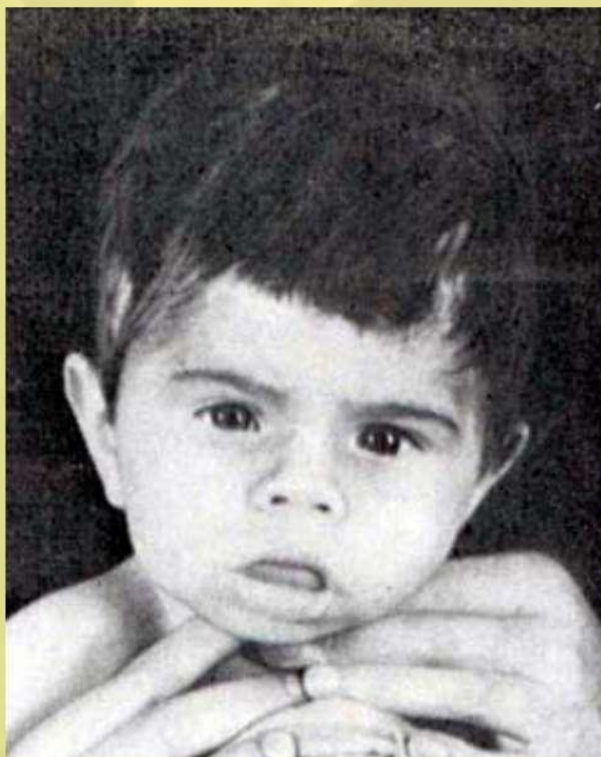
Для лікування недостатності функції щитоподібної залози (гіпотиреозидизм). Препарати тиреоїдних гормонів призначають перорально.

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.).

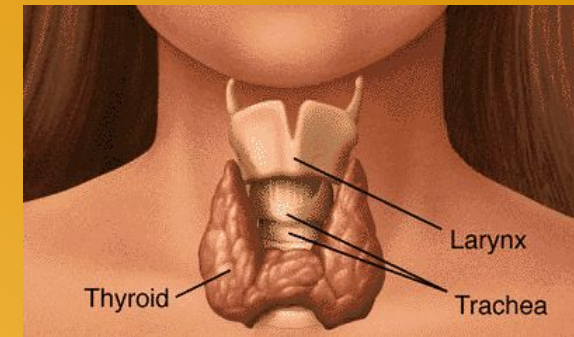
Протипокази:

Гіпертиреоз; цукровий діабет; атеросклероз.

Тіреотоксикоз



ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТИРЕОЇДИЗМУ (анти tireoїдні засоби)



Препарати	Механізм дії
Препарати йода (Р-р Люголя), Дийодтирозин	Пригнічують продукцію тиреотропного гормона гіпофіза
Мерказоліл, Пропілтіоурацил	Порушення іодування тирозина та синтеза тиреоїдних гормонів
Калію перхлорат	Гальмування активного транспорту йоду через мембрани клітин
Радіоактивний йод ^{131}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.

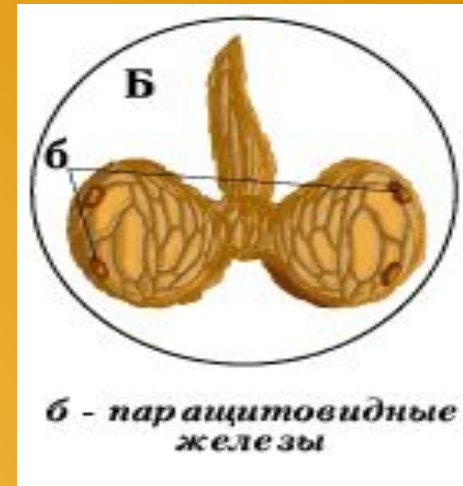
Протипокази: гіперчутливість, виражена лейкопенія, вагітність, дуже великі розміри зоба, наявність вузлів в залозі, позагрудинне розташування зоба, лактація (обов'язкова відмова від грудного вигодовування).

Засоби, що впливають на обмін кальцію

ПРЕПАРАТ	МІСЦЕ СИНТЕЗА	Всмоктуван ня Ca^{++} в кишечнику	Ниркова екскреція Ca^{++}	КІСТКИ	Рівень Ca^{++} в крові
Кальци- тонін	Щито- подібна залоза	☐	☐	☐ Мінералізація ☐ Резорбція	☐
Паратиреої дин	Прищитопо дібні залози	☐ під дією вітаміна D_3	☐	☐ Резорбція	☐
Вітамін D_3	В шкірі під дією УФ променів	☐	☐	☐ Резорбція	☐

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 (Мікальцик)

Показання:

- Системні захворювання з перебудовою скелета (хвороба Педжета, асептичний некроз голівки стегнової кістки); остеопороз (клімактеричний, "стероїдний")
- Травматичне пошкодження кісток з ускладненим перебігом;
- Остеомієліт (травматичний, променевий),
- 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 β -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 «пик»: 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 IIb клін. випробовувань (KB)

Інгаляційні:

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

Трансдермальні:

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

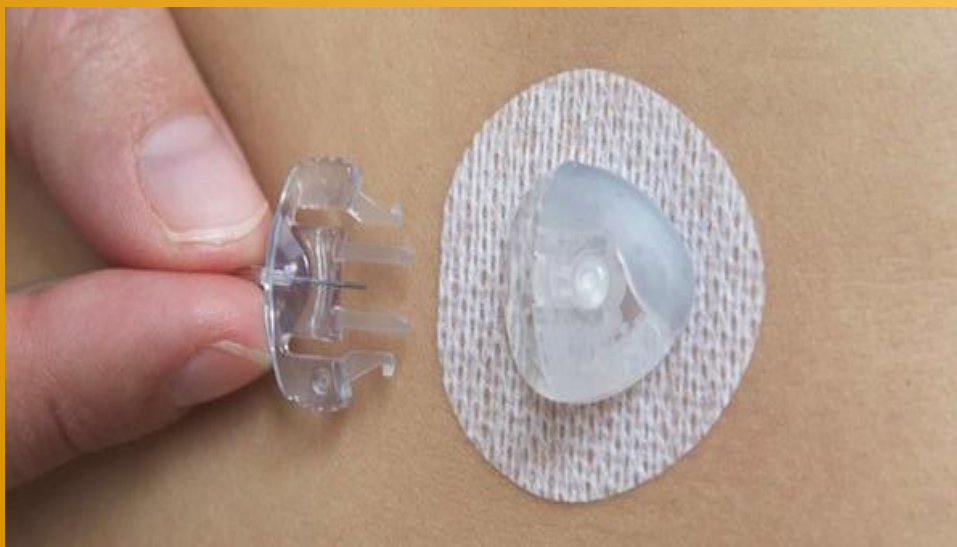
NB! Основний напрямок еволюції – створення досконалої ЛФ!!!

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	Актрапід, Моноінсулін МК, Хуморап, Фармасулін Н, Хумулін Р	0,25-1 год	1-4 год	4-8 годин
Препарати середньої тривалості дії	<i>Суспензія інсулін-семілєнте, Б-інсулін, Монодар Б, Фармасулін NPH.</i>	1-2 год	6-12 годин	18-24 год
Препарати тривалої дії	<i>Суспензія інсулін-ультралєнте, 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

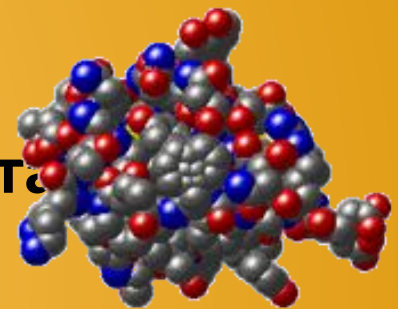
III. Панкреатектомія

IV. Кахексія, виснаження

V. Фурункульоз

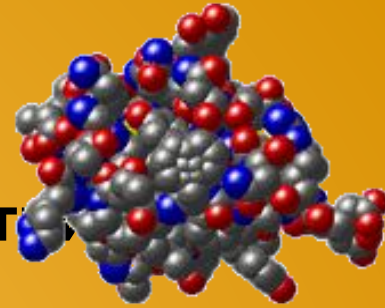
VI. Шизофренія (інсуліно-коматозна терапія)

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);

Glisoхеріdum (продиабан);

Glibornuridum (глютрил);

Glimepiridum (амарил)

ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

Механізм дії

Панкреатичний

- Стимуліція синтеза та викиду інсуліну β -клітинами підшлункової залози
- Відновлення чутливості β -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

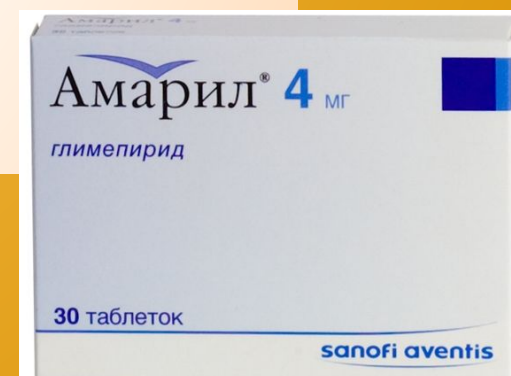
- ❑ **Шлунково-кишкові** (нудота, важкість в епігастрії, диспепсія, холестатична жовтяниця)
- ❑ **Шкірні прояви** (висипки, еритема, свербіж)
- ❑ **Гемотоксичність** (агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лейкопенія, підвищення фібриногену крові)
- ❑ **Ендокринні** (гіпоглікемія, гіпонатріємія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

Fenforminum (Діботин);



БІГУАНІДИ

**Знижують
інсуліно-
резистентність**



М'язова тканина

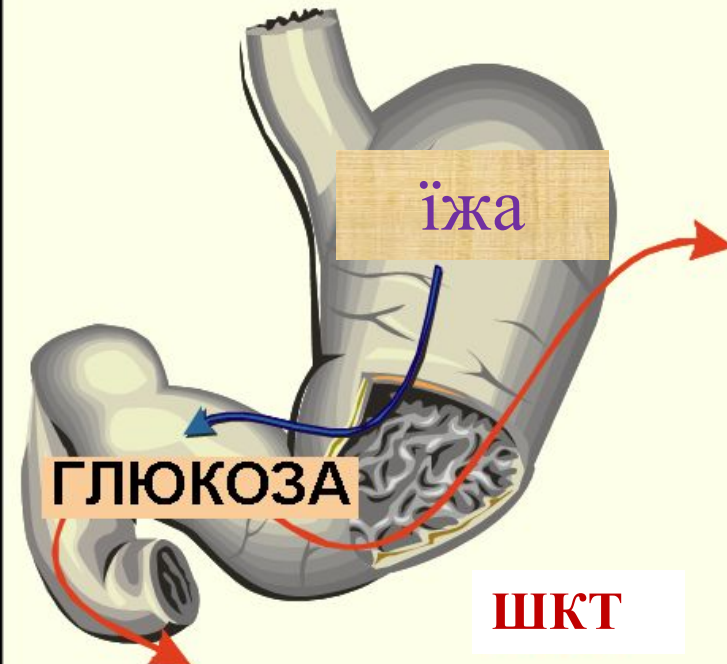
**Знижують
печінковий
глюконеогенез**



**Подавляє
глюконеогенез**

печінка

**Зменшують
всмоктування
глюкози в
кишечнику**



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

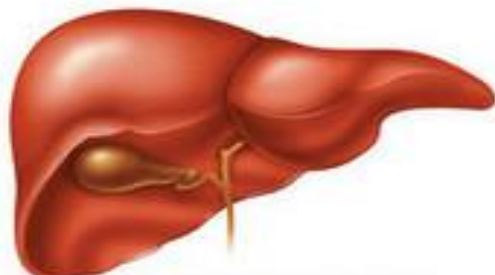
не як гіпоглікемічний, а як антигіперглікемічний
зменшення інсулінорезистентності



□ 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)**



Сахар в нормі!

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⁺-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 γ (активований γ -рецептор пероксисомальної проліферації) жирової, м'язової тканини та печінки

- ↑ надходження глюкози в ці тканини
- ↑ синтезу інсуліна в β -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 СЕНСІТАЙЗЕРИ)

Побічні ефекти

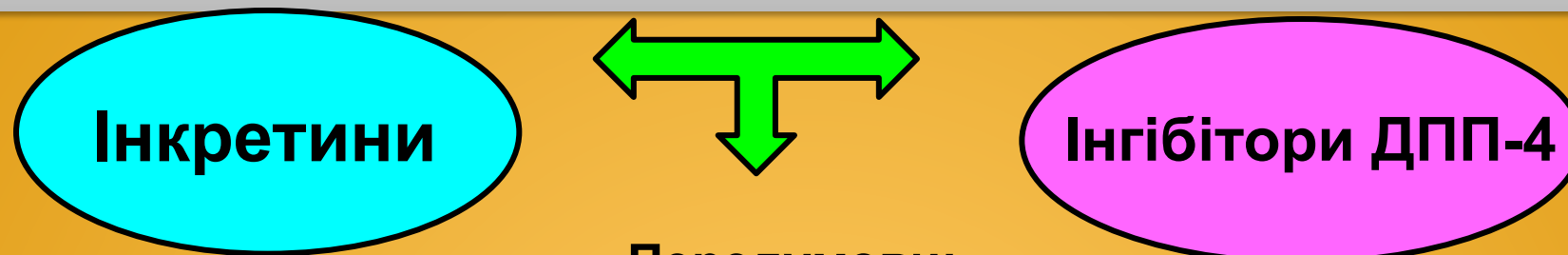
- ❖ Гіпоглікемія - рідко
- ❖ Периферичні набряки
- ❖ Анемія, ↓ гемоглобіну і гематокриту
- ❖ Збільшення маси тіла
- ❖ Гепатотоксичність (необхідно контролювати печінкові проби)

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



Передумови:

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 (ГПП-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 β -клітин
- ГІП стимулює транскрипцію и транслокацію гена проінсуліну
- ГІП стимулює ріст, диференцировку, проліферацію та виживання β -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 ящери-ядозуба (*Gila monster*)
- ♣ Проявляє ефекти, що характерні для ГПП-1



АГОНІСТИ 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 ГІП дорівнює декілька хвилин

- ГПП-1 та ГІП 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 ГП
- ◆ вплив на функції островців 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
- тіазолідиндіонами, 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 тіазолідиндіонами 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 α -ГЛЮКОЗИДАЗИ



Акарбоза (Глюкобай, Глюкор, Прандаза, Прекоза)

Міглітол (Діастабол),

Гуар Гум (Гуарем)

Механізм дії:

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



Інгібітори α -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