

ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ГІПОФІЗУ, ЩИТОПОДІБНОЇ ТА ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ.

Гормональні препарати – лікарські засоби, що являють собою природні гормони або їх синтетичні аналоги.

Джерела одержання препаратів:

1. Препарати у вигляді екстрактів з ендокринних залоз або з висушеної тканини ендокринних залоз (пітуїтрин, тиреоїдин).
2. Препарати природних гормонів, отримані з крові та сечі тварин і людини (гонадотропін).
3. Препарати синтетичних гормонів, які за своєю хімічною будовою не відрізняються від природних гормонів (метилтестостерон, преднізолон).
4. Синтетичні препарати з гормоноподібними властивостями, які за хімічною структурою відрізняються від відповідних гормонів (похідні стильбену).
5. Комбіновані гормональні засоби (естроген-гестогенвмісні контрацептиви, тиреокмб).
6. Препарати, одержані методом генної інженерії (препарати інсуліну).

Класифікація гормональних препаратів:

Класифікація гормональних засобів ґрунтується на їхній хімічній будові:

- 1) речовини білкової структури — препарати гормонів гіпоталамуса, гіпофіза, прищитоподібної та підшлункової залоз, кальцитонін;
- 2) похідні амінокислот — препарати гормонів щитоподібної та мозкового шару надниркових залоз;
- 3) стероїдні сполуки і похідні жирних кислот — препарати кори надниркових, статевих залоз, простагландини, активна форма кальциферолу — 1,25-діоксихолекальциферол.

Мета фармакотерапії гормональних препаратів:

1. В ендокринології як засоби замісної терапії для компенсації нестачі відповідних ендогенних гормонів тієї чи іншої ендокринної залози (інсулінзалежний діабет).
2. У залежності від фармакологічних властивостей їх застосовують для лікування неендокринних захворювань: інфекційно-алергічних (поліартрити, алергічний стан, ревматизм, бронхіальна астма), а також захворювань кровотворної системи.
3. У хірургії та реаніматології для боротьби з шоком.
4. У психіатричній практиці інсуліновий шок застосовується як засіб проти судомної терапії при шизофренії.
5. Протипухлинна активність препаратів використовується для лікування гормонозалежних пухлин.
6. Протигормональна терапія, яка ґрунтується на принципі негативного зворотного зв'язку (соматостатин – інгібітор секреції соматотропіну).
7. Гормональні препарати застосовують з метою диференціальної діагностики деяких ендокринних захворювань.

Механізм дії гормональних препаратів:

Гормональні препарати здійснюють свою дію через рецептори – високо специфічні інформаційні комплекси.

Рецептори для гормонів білкової та пептичної структури розміщені на зовнішній поверхні клітинної мембрани; для гормонів стероїдної структури – в цитоплазмі і в ядрі клітини.

Взаємодія з рецепторами здійснюється за участю вторинного посередника (месенджера): циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), йонізованого кальцію. Вторинний посередник поліпептидних і білкових гормональних препаратів поки що не з'ясований.

Гормональні препарати застосовують для таких видів лікування:

- 1) замісної гормонотерапії — різновиду терапії гормональними засобами або їх синтетичними замінниками у випадках недостатності ендокринної функції (наприклад застосування інсуліну у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет);
- 2) стимулюючої (тропної) гормонотерапії — терапії гормонами або їх синтетичними аналогами (наприклад кортикотропін при недостатності кори надниркових залоз), а також синтетичними препаратами (наприклад глібенкламід знижує вміст глюкози в крові, збуджуючи β -клітини панкреатичних острівців) при гіпофункції ендокринної залози;
- 3) протигормональної терапії — терапії гормональними препаратами або їх аналогами, яка ґрунтується на принципі негативного зворотного зв'язку (наприклад соматостатин — інгібітор секреції соматотропіну при гіперфункції аденогіпофіза).

Крім того, гормональні препарати широко застосовують при деяких неендокринних захворюваннях (фармакодинамічна терапія). При цьому використовують такі гормональні ефекти, як вплив на обмінні, запальні, імунологічні процеси, на загальний стан (наприклад протизапальний, протиалергічний ефект глюкокортикоїдів).

У випадках тривалого застосування гормональних препаратів може порушуватись структура і функція відповідної ендокринної залози. Якщо передчасно раптово відмінити гормональний препарат, захворювання може відразу загостритись (синдром відміни). На гормональні препарати білкової структури можуть утворюватись антитіла, що різко зменшує їх фармакологічний ефект.

Гормональні препарати, що впливають на секрецію гормонів гіпофіза.

Гіпоталамус продукує релізінг-фактори (РФ), або релізінг-гормони (РГ): стимулятори — ліберини та інгібіторні фактори (ІФ) — статини. Біосинтез і вивільнення релізінг-факторів контролюється норадреналіном, серотоніном і дофаміном. У регуляції ендокринної функції гіпоталамуса беруть також участь механізми позитивного і негативного зворотного зв'язку між ендокринними залозами-мішенями та аденогіпофізом, з одного боку, і невросекреторними структурами гіпоталамуса з іншого.

Гормони, що стимулюють вироблення гормонів гіпофізу:

Соматоліберин є релізінг-фактором гормону росту. Діє на передню частку гіпофізу і стимулює утворення і звільнення гормону росту. Використовується для диференціальної діагностики дефіциту гормону росту.

Протирелін — стимулює утворення тиреотропного гормону гіпофіза та пролактину, використовується для диференціальної діагностики гіпотиреозу, захворювань гіпофізу та гіпоталамуса.

Гонадорелін — стимулює секрецію лютеонізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів у передній долі гіпофіза, дозрівання фолікула, овуляцію і т.д.

Гормони, що пригнічують вироблення гормонів гіпофізу:

Октреотид — гальмує звільнення гормону росту клітинами аденогіпофіза, меншує секрецію шлункового соку, пепсину, гастрину, глюкагону та інсуліну. Використовується для лікування хворих з ендокринними пухлинами гостро-ентеро-панкреатичної системи.

Даназол (Данол) — синтетичний інгібітор секреції ФСГ і ЛГ. Використовується для лікування доброякісних пухлин молочної залози, при гінекомастії, ендометріозі.

Бромокриптин — інгібітор секреції пролактину, зменшує кількість та розміри кіст у молочної залози, нормалізує менструальну функцію, усуває симптоми паркінсонізму.

Гормони передньої частки гіпофіза

Гіпофіз складається з передньої частки — аденогіпофіза, і задньої — неврого-гіпофіза. Структурно і функціонально в аденогіпофізі виділяють горбову, проміжну і дистальну частини.

Кортикотропін

Це поліпептид, який складається з 39 амінокислот. Фізіологічний ефект повністю забезпечується 1-24 амінокислотними залишками. Взаємодіє зі специфічними рецепторами на зовнішній поверхні клітинної мембрани, активує зв'язану з ними аденілатциклазу, підвищує вміст у клітинах цАМФ, що сприяє перетворенню холестерину на кортикостероїди.

Отримують з гіпофіза великої рогатої худоби, свиней і овець. Отримано синтетичні препарати подовженої дії (тетракозактрин, синактендепо), у яких вилучено кінець пептиду (з 25-го до 39-го залишку). У зв'язку з цим набагато зменшилась кількість алергічних ускладнень, наприклад, не розвивається анафілактичний шок.

Препарат руйнується у травному каналі, вводять парентерально. Після введення у вену максимальний ефект настає через 1—2 год, тривалість дії 6-8 год, тому ін'єкції повторюють 3-4 рази на добу. Препарат подовженої дії вводять раз на добу.

Кортикотропін стимулює функцію кори надниркових залоз, підвищує синтез і секрецію глюкокортикостероїдних гормонів, або глюкокортикоїдів (кортикостерону, кортизону), стероїдних андрогенних гормонів. Збільшення продукції глюкокортикоїдів впливає на обмін вуглеводів, білків, жирів, мінеральних речовин. Нормалізує тонус і проникність стінки судин мозку, функцію екстрапірамідної системи, має антиамнестичну дію — сприяє поліпшенню процесу пам'яті.

Властива протизапальна, протиалергічна, дезінтоксикаційна, десенсибілізуюча дія. Препарат гальмує проліферацію імунокомпетентних клітин, що зумовлює пригнічення імуногенезу, зниження імунологічної реактивності організму.

Показання: стимуляція кори надниркових залоз при їх первинній і вторинній гіпофункції; запобігання розвитку синдрому відміни після тривалого лікування кортикостероїдами; як протиалергічний і протизапальний засіб при ревматизмі, бронхіальній астмі, подагрі, гострій лейкемії, екземі, дерматиті; імунодепресант; травми черепа, порушення мозкового кровообігу, хорея, паркінсонізм (на основі його неспецифічної дії); діагностика функції кори надниркових залоз (проба Торна).

Соматотропін (гормон росту) — синтезується ацидофільними клітинами аденогіпофіза, має 191 амінокислотний залишок. Для соматотропіну властива видова специфічність.

Для медичного застосування випускається соматотропін людини для ін'єкцій у вигляді ліофілізованого порошку.

Головна функція — стимуляція росту скелета, ріст і диференціація органів, збільшення маси тіла — здійснюється шляхом активації анаболічних процесів, насамперед біосинтезу білків, активізації транспорту амінокислот з крові до клітин тканин і стимуляції їх зв'язування транспортними РНК, затримуються в організмі також фосфор, кальцій, натрій. Стимуляція біосинтезу білків у мітохондріях печінки під впливом соматотропіну подібна до дії інсуліну. Стимулює синтез інших факторів росту, має жиромобілізуючий ефект з жирових депо, окиснення ліпідів у печінці та інших органах і збільшення вмісту вільних жирних кислот у крові, що дуже важливо у випадку дефіциту енергетичних субстратів. На відміну від інсуліну може викликати гіперглікемію.

При недостатньому утворенні соматотропіну і гонадотропних гормонів розвивається гіпофізарна карликовість, або гіпофізарний нанізм, — затримка росту і статевого розвитку. Внаслідок надмірної продукції соматотропіну в дитячому віці розвивається гігантизм, у дорослих — акромегалія.

Показання: гіпофізарний нанізм, низький зріст, не пов'язаний з дефіцитом гормону у дорослих, остеопороз у дорослих.

Протипоказання: злоякісні новоутвори.

Побічна дія: алергічні реакції, легка анорексія, дратливість, головний біль.

Тиротропін

Складний білок глікопротеїд, який продукується базофільними ендокриноцитами аденогіпофіза, а саме тиротрофними ендокриноцитами. Біосинтез індукується тироліберином, а біологічна дія полягає в активізації біосинтезу і секреції тироїдних гормонів. Передня частка гіпофіза продукує також гонадотропіни (фолітропін, лютропін і пролактин), які специфічної статевої активності не мають.

Гонадотропін менопаузний використовують як препарат з фолікулостимулюючою активністю, виділений із сечі жінок у менопаузі. Препарат призначають у випадках недостатності розвитку фолікулів, недостатності естрогенів, а також гіпогонадізму гіпоталамо-гіпофізарного генезу у чоловіків. Вводять в/м раз на добу до настання ефекту.

Побічна дія: збільшення яєчників, виникнення болю внизу живота, значне підвищення екскреції естрогенів з сечею. У таких випадках введення препарату слід відмінити.

Гонадотропін хоріонічний (хоріогонін) використовують як препарат з лютеїнізуючою дією, який отримують із сечі вагітних жінок. Жінкам призначають препарат при порушеннях менструального циклу, безплідді, чоловікам — у випадках гіпогеніталізму, статевого інфантилізму, крипторхізму, а також для діагностики первинного і вторинного гіпогонадізму. Показання: доброякісні пухлини молочної залози, ендометріоз, гінекомастія, маткові кровотечі.

Протипоказання: запальні захворювання, пухлини органів статевої системи.

Побічна дія: алергічні реакції, надмірне збільшення яєчників і яєчок.

Для зменшення секрецій гонадотропних гормонів гіпофіза застосовують синтетичний препарат даназол (данол). Дія його зворотна: знижує функцію яєчників, викликає атрофію ендометрію.

Пролактин

Складається із 198 залишків амінокислот, які синтезуються ацидофільними клітинами аденогіпофіза. Як препарат пролактину використовують лактин, який отримують з гіпофіза великої рогатої худоби.

Призначають при недостатній лактації в післяпологовому періоді. Вводять в/м. Препарат протипоказаний особам, схильним до алергічних реакцій.

Інтермедин

Поліпшує гостроту зору, адаптацію до темноти, що зумовлено його стимулюючим впливом на фоторецептори сітківки.

Отримують з гіпофіза забійної худоби. Використовують в офтальмології у випадках ушкодження сітківки, пігментного ретиніту, гемералопії тощо. Частіше препарат вводять закапуванням у порожнину кон'юнктиви, інколи шляхом субкон'юнктивальних ін'єкцій або методом електрофорезу.

Гормони задньої частки гіпофіза

Із задньої частки гіпофіза отримують гормони вазопресин і окситоцин. Їх синтез здійснюється у ядрах гіпоталамуса, звідки вони надходять до задньої частки гіпофіза. Секреція вазопресину регулюється осморецепторами. Як лікарські препарати застосовують вазопресин, його синтетичні замінники, пітуїтрин, до якого входить вазопресин і окситоцин.

Вазопресин

Найбільший антидіуретичний потенціал має препарат адіуретин СД (десмопресин). Інший синтетичний аналог вазопресину феліпресин виявляє переважно судинозвужувальну дію на капілярну та венозну частини судинного русла.

Адіуретин (десмопресин) призначають інтраназально у вигляді крапель або в ін'єкціях. Максимальна дія при всіх способах введення настає через 30-120 хв. Тривалість дії після інтраназального введення 10 мкг препарату — 8-18 год, після внутрішньовенного введення 4 мкг — 12-24 год.

Адіуретин СД порівняно з природним вазопресином має менший судинозвужувальний ефект, гормон менше піддається розпаду під впливом трансдегідрогенази, тому має подовжену дію: $T_{1/2}$ — 114 хв. Адіуретин (сухий пітуїтрин) вводять інтраназально.

Вазопресин і його аналоги сприяють реабсорбції в нирках натрію і води, тому відповідно сприяють зниженню концентрації електролітів у плазмі крові.

- за дефіциту в організмі вазопресину розвивається нецукровий діабет (diabetes insipidus).
- викликає судинозвужувальний ефект, що є наслідком стимулюючого впливу вазопресину на гладкі м'язи стінки судин (артеріоли, венули).
- Вазопресин підвищує АТ, у більшій дозі стимулює міометрій, викликаючи спастичні скорочення матки (при вагітності дія на матку менша);
- підвищує тонус гладкої мускулатури інших органів: кишок, сечового міхура, але розслаблює бронхи, поліпшує виділення молока (лактогенна дія).
- вплив на гладкі м'язи, зокрема судин, відбувається при застосуванні високих доз вазопресину (в сотні разів вищих за ті, що спричиняють антидіуретичну дію),
- стимулює агрегацію тромбоцитів підвищує концентрацію VIII фактора згортання крові,
- сприяє вивільненню з передньої частки гіпофіза кортикотропіну (шляхом стимуляції VIB-ре-цепторів).

Показання: нецукровий діабет, кровотеча з розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки, гостра артеріальна гіпотензія, коли неефективні адреналін, ангіотензин; атонія кишок, з діагностичною метою.

Протипоказання: високий артеріальний тиск, артеріосклероз, ішемічна хвороба серця, епілепсія, токсикоз вагітних.

Окситоцин

(грец. *oxys* — гострий, швидкий і *tocos* — пологи) є другим гормоном, який виділяється неврогіпофізом.

Спосіб введення окситоцину залежить від мети. Найчастіше проводять внутрішньовенну інфузію, що дає змогу оперативно регулювати введення препарату залежно від реактивності матки. Можна вводити в/м або в шийку матки. При в/в введенні посилення переймів матки розвивається вже через 0,5-1 хв.

Стимулює гладкі м'язи тіла матки, розслаблюючи її шийку, збільшує частоту, інтенсивність, тривалість скорочень. Така дія проявляється тільки в пізні терміни вагітності, коли матка підготовлена естрогенами до скоротливої діяльності, добре розвинуті її м'язові волокна, клітинна мембрана достатньо поляризована, у клітинах достатньо АТФ, глікогену, ацетилхоліну, йонів калію, кальцію, магнію.

Діючи на матку, коли жінка невагітна, окситоцин може навіть розслабити міометрій, зняти спазм, викликаний вазопресином.

Окситоцин майже не діє антидіуретично, розширює судини, зокрема капіляри, має здатність викликати скорочення міоепітеліальних елементів альвеол дрібних проток молочної залози. Це сприяє просуванню у великі протоки і молочні синуси молока, яке продукується під впливом пролактину.

Показання: стимуляція пологової діяльності, післяпологові кровотечі, стимуляція лактації.

Протипоказання: відносні ознаки внутрішньоутробної гіпоксії — наявність рубців на матці, невідповідність розмірів таза і плода.

Побічна дія: порушення матково-плацентарного кровообігу з розвитком гіпоксії плода; розрив матки — при невідповідності розмірів плода і таза матері, а також при ушкодженнях стінки матки.

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.

Гіперфункція щитоподібної залози (*тиреотоксикоз, дифузний токсичний зоб*) — виявляється підвищенням обміну речовин, збудженням симпатичного відділу нервової системи — гіперсимпатикотонією.

Понижена функція щитоподібної залози (*гіпотиреоз*) — це зниження обміну речовин, функцій систем та органів, мікседема. За недостатності тироїдних гормонів у дитячому віці розвивається кретинізм.

Йодовмісні гормони щитоподібної залози (лівообертальні) тироксин, трийодтиронін синтезуються з амінокислоти тирозину за участю молекул йоду.

Всі етапи синтезу і виділення цих гормонів у кров контролюються тиреотропіном.

У крові тиреоїдні гормони циркулюють як у вільному, так і у зв'язаному стані (переважно з тироксинзв'язувальним глобуліном). Спорідненість тироксину до тироксинзв'язувального глобуліну в чотири рази вища, ніж спорідненість до нього трийодтироніну, тому останнього більше міститься в крові у незв'язаному стані. Різниця у спорідненості гормонів до білків-переносників зумовлює різну швидкість їх перетворення.

До тиреоїдних гормональних препаратів належать: трийодтироніну гідрохлорид, тиреоїдин (порошок висушеної тканини щитоподібної залози великої рогатої худоби та свиней) і тироксин-натрій.

Тиреоїдні гормональні препарати впливають на всі види обміну:

- підвищують і прискорюють окисні процеси в клітинах,
- підвищують основний обмін речовин,
- стимулюють процеси росту й розвитку плода (формування мозкової тканини, кісток, інших органів і тканин),
- потенціюють дію адреналіну на ССС та обмін речовин,
- активують розпад глікогену в печінці й жиру в підшкірній клітковині.

У результаті зменшується маса тіла, збільшується поглинання кисню та виділення вуглекислого газу, виведення азоту з сечею, підвищується температура тіла, знижується рівень холестерину в крові.

Механізм дії тиреоїдних препаратів полягає в тому, що вони шляхом простої дифузії проникають крізь мембрану периферичних клітин і цитоплазму до ядра. При цьому тироксин перетворюється на трийодтиронін, який і зв'язується зі специфічними рецепторами в ядрах клітин (трийодтиронін має у 5 разів вищу спорідненість до рецепторів, ніж тироксин), збільшується активність РНК-полімерази й активується утворення високомолекулярних РНК, синтез білка як пластичного матеріалу та білків-ферментів — каталізаторів процесів обміну, змінюється (нормалізується) функція клітини, тканини, органа, системи.

Показання: гіпофункція щитоподібної залози (кретинізм, мікседема).

Для профілактики ендемічного зобу проводять йодування солі або призначають препарат антиструмін (в 1 таблетці калію йодиду 0,001 г) один раз на тиждень.

Тиреоїдин містить обидва гормони — тироксин і трийодтиронін. Призначають усередину за 30 хв до їди. Дія препарату розвивається через 2-3 дні після початку його прийому, ефект триває 3-4 тижні.

При цьому найчастіше призначають L-тироксин-натрій.

Трийодтироніну гідрохлорид призначають тільки у гострих випадках (кома у хворих на мікседему), у разі порушення конверсії тироксину на трийодтиронін, а також з діагностичною метою. Крім того, ці препарати застосовують для пригнічення секреції тиреотропіну (тиреоїдний і рецидивний зоб), для фармакодинамічного лікування (дофамінзалежний шок, гостра недостатність нирок).

Протипоказання: тиреотоксикоз, цукровий діабет, загальне виснаження, тяжкі форми ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркт міокарда, активний міокардит, некомпенсована недостатність надниркових залоз.

Побічна дія: підвищення збудливості нервової системи, інсомнія, пітливість, тахікардія, аритмія серця, тремор, надмірне схуднення тощо. Внаслідок потенціювання ефектів адреналіну і стійкого підвищення тону задньої стінки очної ямки, мускулатура якої має адренорецептори, препарати тиреоїдних гормонів можуть спричинити екзофтальм. Найбільш небезпечними є ускладнення з боку вінцевих судин у хворих на ішемічну хворобу серця.

Трийодтироніну гідрохлорид (ліпотиронін)

Синтетичний препарат, діє швидше, ніж L-тироксин — через 4-6 год, максимальний ефект настає через 24-48 год і зберігається кілька днів. За активністю дії у 3-5 разів активніший за L-тироксин. Призначають усередину.

L-тироксин

Синтетичний лівообертальний ізомер тироксину.

Застосовується всередину по $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ таблетки щоденно за 30 хвилин до їжі, через 1 – 2 тижні дозу збільшують до 1 таблетки на день.

Антитиреоїдні засоби

Хворим з тиротоксикозом призначають антитиреоїдні засоби — антагоністи гормонів щитоподібної залози. До них належать препарати йоду та мерказоліл.

Механізм дії препаратів йоду пов'язаний з пригніченням продукції тиро-ліберину і тиреотропіну. Відповідно знижується продукція тиреоїдних гормонів, зменшується об'єм щитоподібної залози. Ефект зберігається 2-3 тижні.

Мерказоліл — антитиреоїдний препарат синтетичного походження. Гальмує синтез тиреоїдних гормонів пригніченням активності ферментних систем (пероксидаз), які беруть участь у цьому процесі. Мерказоліл призначають усередину. Лікування триває 1-1,5 року.

Побічна дія: лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, алергічні реакції, диспепсичні явища, ураження печінки. Можливий зобогенний ефект — розростання і підвищення васкуляризації щитоподібної залози, — пов'язаний з підвищенням продукції тиротропіну (зворотна реакція на зменшення концентрації в крові тиреоїдних гормонів).

Цьому можна запобігти призначенням препаратів йоду.

Антитиреоїдні препарати призначають також під час підготовки хворих до хірургічного видалення щитоподібної залози.

Механізм дії препаратів йоду при дифузному токсичному зобі не з'ясований. Вважається, що при їх призначенні у малих дозах гальмується вивільнення синтезованих гормонів із щитовидної залози. Цей ефект іноді образно називають “щитовидним закріпом”. Лікування препаратами йоду (таблетки “Мікройод”, розчин Люголя) проводять у хворих на токсичний зоб легкої форми.

Призначають їх курсами по 20 днів з перервою в 10 днів. Якщо після 2 – х курсів лікування немає ефекту, призначають мерказоліл.

Препарати йоду
Антиструмін
Йодид
Мікрійод
Йод-актив
Калію йодид
Розчин Люголя
Розчин йоду спиртовий

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Кальцитонін

Поліпептид, що складається з 32 амінокислот, продукується парафолікулярними клітинами щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, тимуса. Ці клітини чутливі до рівня кальцію в крові і у відповідь на гіперкальціємію секретують кальцитонін. Секреція кальцитоніну посилюється, якщо в крові підвищується рівень фосфору.

Кальцитонін входить до складу препарату кальцитрину, який отримують з щитоподібних залоз свиней. Отримано синтетичний кальцитонін людини — цибакальцин.

Кальцитонін має високу активність при парентеральному (підшкірному і внутрішньовенному) введенні.

Синтезовано кальцитонін лосося — міакальчик. Він у 30-40 разів активніший за кальцитонін людини, дія його триваліша.

Місцем дії кальцитоніну є кісткова тканина, де він пригнічує активність остеокластів, активізує відкладання кальцію у формі кальцію фосфату і затримує його резорбцію.

На абсорбцію йонів кальцію з кишок і виділення їх нирками кальцитонін практично не впливає. Вміст Ca^{2+} в крові знижується. Кальцитонін є антагоністом паратирину (паратгормону).

Обидва гормони разом з активною формою холекальциферолу регулюють обмін кальцію і фосфатів в організмі, забезпечують сталий вміст кальцію в плазмі крові та інтерстиціальній рідині. Регулюючи активність лужної фосфатази, кальцитонін підвищує вміст фосфору в крові, пригнічує реабсорбцію фосфатів нирками.

Показання: деформуюча остеодистрофія (хвороба Педжета), гіпер-кальціємія, гіпервітаміноз D, нефрокальциноз, гіперкальціурія, гіперпаратирої-дизм, переломи кісток, парадонтоз, бронхіальна астма, інтоксикація серцевими глікозидами.

Протипоказання: гіпокальціємія, вагітність, період лактації.

Побічна дія: алергічні реакції в ділянках ін'єкцій, приплив крові до лица, підвищення артеріального тиску.

Паратироїдин — препарат гормону прищитоподібних залоз паратирину (паратгормону), який останнім часом застосовують дуже рідко, оскільки є ефективніші засоби, наприклад, фрагменти паратирину — терипаратид та ін. Регуляція продукції цього гормону залежить від кількості Ca^{2+} в крові. Гіпофіз не впливає на синтез паратирину.

Фармакодинаміка полягає у регуляції обміну кальцію і фосфору. Органами-мішенями гормону є кістки й нирки, в яких є специфічні мембранні рецептори для паратирину. У кишках паратирин активізує абсорбцію кальцію і неорганічного фосфату. Стимулюючий вплив на абсорбцію кальцію в кишках пов'язаний не з прямим впливом паратирину, а з підвищенням утворення під його впливом кальцитріолу (активної форми кальциферолу в нирках).

У ниркових каналцях паратирин збільшує реабсорбцію кальцію і зменшує реабсорбцію фосфатів. При цьому відповідно вміст фосфору в крові зменшується, одночасно зростає рівень кальцію.

Нормальний рівень паратирину має анаболічний ефект (остеопластичний) стимуляції росту і мінералізації кісток.

При гіперфункції прищитоподібних залоз настає остеопороз, гіперплазія фіброзної тканини, що призводить до деформації кісток, їх переломів. У випадках гіперпродукції паратирину вводять кальцитонін, кальцитрин та ін., які запобігають вимиванню кальцію з кісткової тканини.

Показання: гіпопаратиреоз, для запобігання тетанії у зв'язку з гіпокальціємією (у гострих випадках слід в/в вводити препарати кальцію або їх комбінацію з препаратами гормонів прищитоподібних залоз).

Дигідротакістерол (такістин) — за хімічною будовою близький до ергокальциферолу (вітаміну D2). Збільшує абсорбцію кальцію в кишках, одночасно — виділення фосфору з сечею. На відміну від ергокальциферолу D-вітамінної активності не має.

Показання: порушення фосфорно-кальцієвого обміну, в тому числі гіпокальціємічні конвульсії, спазмофілія, алергічні реакції, гіпопаратиреоїдизм.

Протипоказання: підвищений вміст кальцію в крові. Побічна дія: нудота.

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Препарати інсуліну

У регуляції процесів обміну в організмі велике значення мають гормони підшлункової залози.

У клітинах панкреатичних острівців синтезується інсулін, який має гіпоглікемічну дію, в α -клітинах продукується контрінсулярний гормон глюкагон, який має гіперглікемічну дію.

Як лікарський препарат застосовують інсулін з підшлункових залоз забійної худоби. Найближчим за хімічною будовою до інсуліну людини є препарат з підшлункової залози свиней (відрізняється тільки однією амінокислотою). Створено препарати інсуліну людини, а також досягнуто значних успіхів у галузі біотехнологічного синтезу інсуліну людини за допомогою генної інженерії. Гомологічний людський інсулін, на відміну від гетерологічного тваринного, не викликає негативної імунологічної реакції.

Головне в дії інсуліну — його регулюючий вплив на обмін вуглеводів, зниження вмісту глюкози в крові. Це досягається тим, що інсулін сприяє активному транспорту глюкози та деяких інших гексоз, а також пентоз через клітинні мембрани та їх утилізації печінкою, м'язовою і жировою тканинами. Інсулін:

- стимулює гліколіз,
- індукуює синтез ферментів глюкокінази, фосфофруктокінази і піруваткінази,
- стимулює пентозофосфатний цикл, активуючи глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу,
- підвищує синтез глікогену, активуючи глікогенсинтетазу, активність якої знижена у хворих на цукровий діабет.
- пригнічує глікогеноліз (розкладання глікогену) та гліконеогенез.

На кількість рецепторів і здатність їх до зв'язування впливає низка чинників, зокрема кількість рецепторів зменшена у випадках ожиріння, інсулінонезалежного цукрового діабету, периферичного гіперінсулінізму.

Класифікація.

Сучасні препарати інсуліну різняться між собою за швидкістю і тривалістю дії. Їх можна розділити на такі групи:

1. *Препарати інсуліну короткої дії, або прості інсуліни*

Інсулін ліспро (Хумалог)

Інсулін людський (Актрапід НМ, Хумулін-регуляр, Фармасулін Н, Хумодар Б)

Інсулін аспарт (Новорапід)

Зниження рівня глюкози в крові після їх введення починається через 15-30 хв, максимальний ефект спостерігається через 1,5-2 год, дія продовжується до 6-8 год.

2. Препарати інсуліну подовженої дії:

а) середньої тривалості (початок через 1,5-2 год, тривалість 8-12 год) — **Інсулін людський** (Хумулін НПХ, Монотард НМ, Хумулін Н, Протафан НМ)

б) тривалої дії (початок через 6 — 8 год., тривалість 20-30 год.) — **Інсулін людський** (Ультратард НМ)

Інсулін гларгін (Лантус)

Препарати подовженої дії вводять підшкірно або внутрі-шньом'язово.

- 3. *Комбінація інсулінів короткої і середньої тривалості дії.*

людські (Хумодар К)

тваринні (Монодар К)

Залежно від джерела отримання розрізняють:

- інсулін, виділений з підшлункових залоз свиней (С),
- великої рогатої худоби (Г),
- людський (Н — hominis),
- синтезований методами генної інженерії.

За ступенем очищення інсуліни тваринного походження поділяють на:

- монопікові (МП, зарубіжні — МР)
- монокомпонентні (МК, зарубіжні — МС).

Деякі препарати випускають у шприц-тубиках.

Препарати інсуліну дозуються в одиницях дії (ОД).

Дозу інсуліну для кожного хворого підбирають індивідуально в умовах стаціонару під постійним контролем рівня глюкози в крові й сечі після призначення препарату (1 ОД гормону на 4-5 г глюкози, що виділяється з сечею; точніший метод розрахунку — врахування рівня глікемії).

Хворого переводять на дієту з обмеженням кількості легкозасвоюваних вуглеводів. Людські інсуліни у порівнянні з інсулінами тваринного походження володіють меншою імуногенністю.

Суттєвих клінічних відмінностей між людським інсуліном і високоякісним монокомпонентним свинячим немає.

Інсуліни, які використовуються в клінічній практиці, мають концентрацію 40 або 100 одиниць інсуліну в 1 мл розчину (U-40 і U-100). Інсулін для шприц-ручок і дозаторів завжди містить в 1 мл 100 ОД.

При використанні інсуліну певної концентрації необхідно застосовувати відповідний шприц, градуйований на дану концентрацію.

Оскільки хворий отримає в 2,5 рази меншу або більшу дозу.

На сьогоднішній день ВООЗ рекомендує застосовувати єдину концентрацію інсуліну 100 ОД/мл, для того, щоб у хворих не виникало проблем при подорожах. Всі розвинуті європейські країни перейшли на використання інсуліну тільки з концентрацією 100 ОД. Для дітей, хворих на ЦД інсулін 40 ОД/мл залишається досить зручним.

Інсулінотерапія абсолютно показана хворим на інсулінзалежний цукровий ЦД, її слід починати тоді, коли дієта, нормалізація маси тіла, фізична активність і пероральні протидіабетичні препарати не забезпечують потрібного ефекту. Інсулін застосовують:

- під час діабетичної коми, а також хворим на діабет будь-якого типу, якщо захворювання супроводжується ускладненнями (кетацидозом, приєднанням інфекції, гангrenoю тощо);
- для кращого засвоєння глюкози при захворюваннях серця, печінки, хірургічних операціях, у післяопераційному періоді (по 5-10 ОД);
- для поліпшення харчування хворих, виснажених тривалою хворобою;
- рідко для терапії шоком — у психіатричній практиці при деяких формах шизофренії;
- у складі поляризуючої суміші при захворюваннях серця.

Протипоказання: захворювання з гіпоглікемією, гепатит, цироз печінки, панкреатит, гломерулонефрит, нирково-кам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, декомпенсовані вади серця; для препаратів подовженої дії — коматозні стани, інфекційні захворювання, в період хірургічного лікування хворих на цукровий діабет.

Побічна дія: болючість ін'єкцій, місцеві запальні реакції (інфільтрати), алергічні реакції.

При передозуванні інсуліну може виникнути гіпоглікемія.

Симптоми гіпоглікемії: неспокій, загальна слабкість, холодний піт, тремтіння кінцівок. Значне зниження глюкози в крові призводить до порушення функцій мозку, розвитку коми, судом і навіть смерті.

Хворі на цукровий діабет для запобігання гіпоглікемії повинні мати при собі кілька шматочків цукру. Якщо після прийняття цукру симптоми гіпоглікемії не зникають, потрібно терміново в/в ввести 20-40 мл 40 % розчину глюкози, підшкірно 0,5 мл 0,1 % розчину адреналіну.

У випадках значної гіпоглікемії внаслідок дії подовжених препаратів інсуліну хворих з цього стану вивести важче, ніж з гіпоглікемії, викликаній препаратами інсуліну короткої дії.

Наявність у деяких препаратах подовженої дії білка протаміну пояснює досить часті випадки алергічних реакцій. Проте ін'єкції препаратів інсуліну подовженої дії менш болючі, що пов'язано з вищим рН цих препаратів.

ПЕРОРАЛЬНІ ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Синтетичні протидіабетичні препарати приймають усередину. Гіпоглікемічні препарати дозують з урахуванням вмісту глюкози в крові й сечі. Для кожного хворого потрібно підбирати індивідуальну дозу, яка при систематичному введенні забезпечує стійке зниження вмісту глюкози в крові до нормального рівня. Призначення гіпоглікемічних препаратів потрібно поєднувати з обмеженим вмістом вуглеводів у продуктах харчування.

За хімічною структурою розрізняють дві групи синтетичних протидіабетичних препаратів:

1. Похідні сульфонілсечовини:

а) середньої тривалості дії (8-24 год) — бутамід (толбутамід), букарбан та ін.

б) тривалої дії (24-60 год) — хлорпропамід, глібенкламід (манініл), гліквідон (глюренорм), гліклазид (діабетон).

2. Похідні гуанідину — бігуаніду: буформін (глібутид), метформін (софор) та ін.

3. Різні: акарбоза (глюкобай), ізодибут.

Похідні сульфонілсечовини

Механізм дії похідних сульфанілсечовини:

- Стимулюють продукцію ендogenousного інсуліну
- Стабілізують вміст інсуліну в крові
- Підвищують чутливість рецепторів до дії ендogenousного і екзогенного інсуліну.

Діють лише в організмі хворого на ЦД, стимулюють β -клітини підшлункової залози, мобілізуючи надходження ендogenousного інсуліну в кров.

Механізм гіпоглікемічної дії пов'язаний із здатністю блокувати АТФ-залежні калієві канали, що зумовлює відкриття потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, збільшення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} і збільшення вивільнення з β -клітин інсуліну.

Основною посилкою для ефективності цих препаратів є наявність в підшлунковій залозі функціонально здатних β -клітин.

Препарати групи сульфанілсечовини призначають у поєднанні з відповідною дієтою. Різні похідні сульфанілсечовини відрізняються по активності і індивідуальній чутливості.

Розрізняють препарати

1 покоління - препарати середньої тривалості дії 8-24 год

Карбутамід (букарбан)

Толбутамід (бутамід)

2 покоління - препарати тривалої дії 24-60 год

Глібенкламід (Манініл, Бетаназе, Глюкобене, Еуглюкон)

Гліквідон (Беглінор, Глюренорм)

Гліклазид (Глізид, Діабетон, Предіан)

Гліпізид (Мінідіаб)

Глімепірид (Амарил)

Побічна дія: диспепсичні явища, рідко — тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, алергічні реакції.

Глібенкламід поряд з гіпоглікемічним ефектом має гіпохолестеринемічну дію і зменшує тромбогенні властивості крові, поліпшує мікроциркуляцію, що важливо при лікуванні хворих на цукровий діабет, ускладнений ангіопатією, тромбофлебітом.

Гліквідон (глюренорм)

Розглядається як найактивніший серед похідних сульфонілсечовини другої генерації, особливо при тривалих захворюваннях. Виводиться з організму, обминаючи нирки, що важливо у хворих з діабетичною нефропатією.

Добре переноситься, знижує вміст загального холестерину в крові.

Можна призначати хворим на цукровий діабет із супутніми захворюваннями печінки.

Гліклазид (діабетон, предіан)

Поряд з активною гіпоглікемічною дією позитивно впливає на мікроциркуляцію завдяки зменшенню адгезії і агрегації тромбоцитів, підвищує фібринолітичну активність крові, нормалізує проникність судинної стінки. Препарат не призводить до збільшення маси тіла, а при правильному харчовому режимі сприяє її зменшенню. Добре абсорбується з кишок.

Протипоказання і побічна дія такі самі, як і для інших препаратів цієї групи.

Глімепірид (амарил)

Препарат третього покоління, є одним із найактивніших похідних сульфонілсечовини. Практично не впливає на калієві канали мембран кардіоміоцитів і не порушує діяльність ССС.

Бігуаніди

Відрізняються по механізмі від похідних сульфонілсечовини, не стимулюють β -клітини, а полегшують засвоєння глюкози клітинами тканин, вони пригнічують інактивацію інсуліну або зменшують дію його антагоніста, зменшують всмоктування глюкози в кишечнику.

Як самостійні засоби лікування призначають хворим з неважкими формами діабету, особливо при ожирінні. Можуть призначатися комбіновано з інсуліном при наявності резистентності до нього.

Також застосовуються в комбінації з похідними сульфонілсечовини у випадках, коли ці препарати не забезпечують повної компенсації метаболізму

Метформін

Гальмує розвиток атеросклерозу (знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів і підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності), стимулює фібринолітичну активність ендотелію, знижує гіперагрегацію тромбоцитів, поліпшує артеріальний кровообіг. Є препаратом першого вибору в разі інсулінонезалежного ЦД, що супроводжується ожирінням.

Призначається всередину під час або безпосередньо після їди. Можлива монотерапія або у поєднанні з похідними сульфонілсечовини чи інсуліном.

Побічна дія: металічний присмак у роті, диспепсичні явища, шкірні алергічні реакції, порушення абсорбції ціанокобаламіну (за тривалого вживання).

Похідні тiazолідонів

Розиглітазон (авандіа)

Глікліазон (актос)

Підвищують чутливість тканин-мішеней до інсуліну та метформіну, а також мають гіполіпідемічну активність.

Для всіх протидіабетичних лікарських засобів основним і типовим ускладненням є гіпоглікемія. Цей стан виникає у випадках передозування препаратів або порушення режиму харчування. У тяжких випадках може виникнути гіпоглікемічний шок, або кома.

Легку форму гіпоглікемії можна компенсувати вживанням цукру або їжі, багатої на вуглеводи. За потреби парентерально вводять гіпертонічний (40 %) розчин глюкози, адреналіну гідрохлорид, глюкагон.

Для лікування хворих на ЦД створено низку препаратів з новим напрямом дії, які погіршують абсорбцію вуглеводів у кишках.

Акарбоза.

Механізм дії препарату полягає у пригніченні активності ферменту кишок α -глюкозидази, що затримує абсорбцію більшості вуглеводів (крім лактози). Надмірна кількість неперетравлених вуглеводів (крохмаль, суцукри, декстрини, мальтоза) надходять до товстої кишки, де під впливом мікроорганізмів розщеплюються з утворенням газів.

Метеоризм спостерігається у 20-30 % хворих, а послаблюючий ефект — приблизно у 3 %.

Акарбоза рідше використовується для монотерапії. Її гіпоглікемічний ефект значно посилюється у поєднанні з інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Препарат з кишківника абсорбується погано, порушує абсорбцію метформіну, тому ці препарати поєднувати недоцільно.

Позитивної оцінки заслуговує *фітотерапія і фітопрофілактика* ЦД. Витяжки з рослин знижують рівень глюкози в крові й мають лікувальне значення при легких, середніх і навіть при тяжких формах цукрового діабету. Це козлятник, стручки квасолі, листя чорниці, листя горіха, ягоди шовковиці, трава споришу, збір «Арфазетин» та ін.

Гліфазин

Цукрознижуючий препарат рослинного походження з квасолі посівної, має інсуліноподібну дію, добре переноситься хворими. Використовується у комплексній терапії ЦД разом з інсуліном та похідними сульфонілсечовини.