

# HORMONÁLNÁ FARMAKOTERAPIA

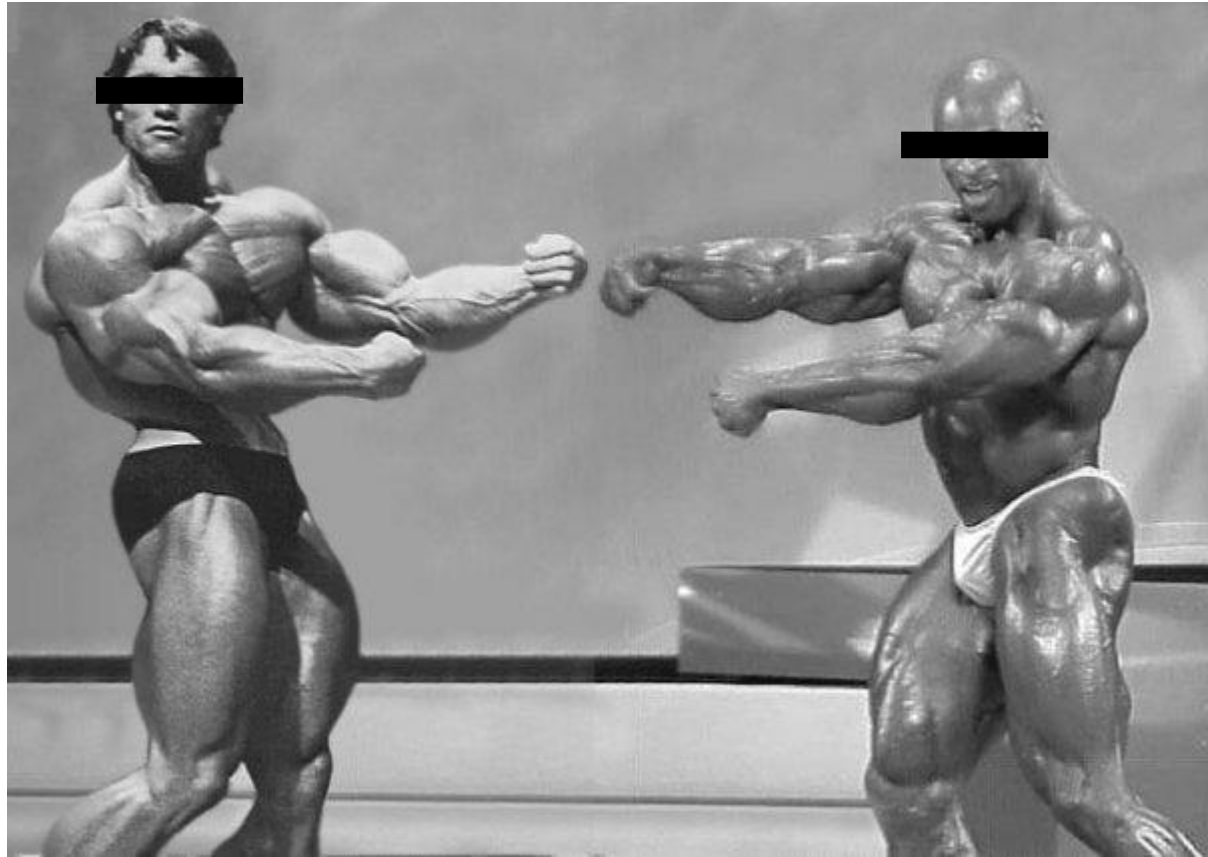


GLUKOKORTIKOIDY  
POHLAVNÉ HORMÓNY  
ANTIDIABETIKÁ

**Mgr. Lukáš Urban**

Ústav farmakológie LF UPJŠ

# STEROIDNÉ HORMÓNY





- **steroidné hormóny**

*(hormóny = molekuly prenášajúce signály medzi bunkami)*

- **delenie:**

- ✦ tvorené v kôre nadobličiek z cholesterolu

- **glukokortikoidy** (*kortizol*)

- úloha pri metabolizme glycidov a bielkovín, vplyv na TK, imunitný systém; aj mineralokortikoidný úč.

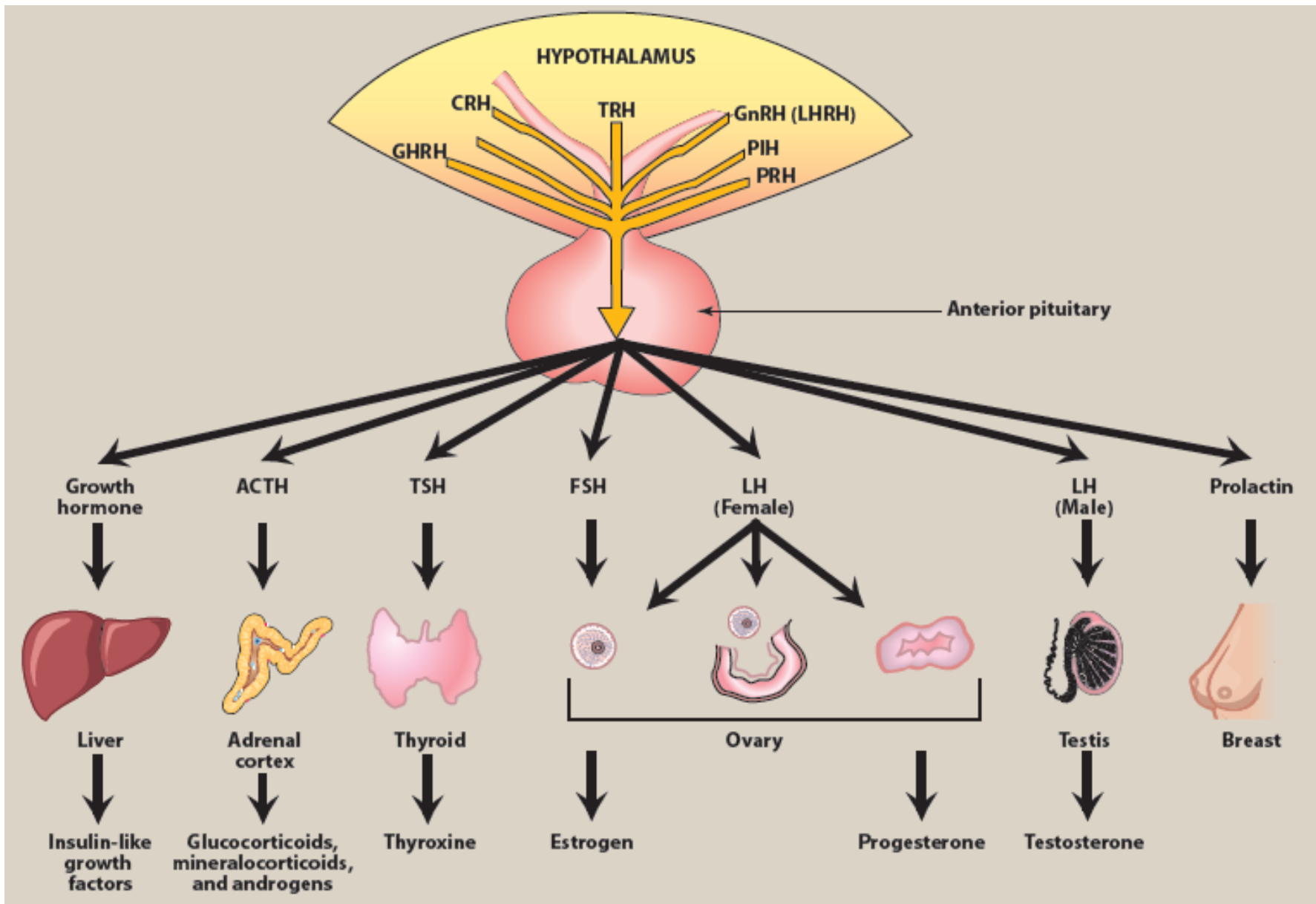
- **mineralokortikoidy** (*aldosterón*)

- úlohu pri retencii solí v org.

- ✦ tvorené predovšetkým v reprodukčných org.

- **pohlavné hormóny**

- ženské a mužské



# GLUKOKORTIKOIDY



- **MÚ:**

- väzba na **intracelulárny** receptor → modulácia transkripcie génov priamou interakciou s DNA (inhibícia transkripcie pre IL-2 aj iné prozápalové cytokíny) → zmeny v tvorbe proteínov
- inhibícia proliferácie imunitných buniek a ich funkcie (napr. fagocytózy) = **imunosupresívny účinok**
- ↑ tvorba protizápalových mediátorov - lipokortínov → inhibícia PLA<sub>2</sub> → inhibícia syntézy prozápalových mediátorov (PG, LT) = **protizápalový účinok**



- **rozdelenie (podľa dĺžky pôsobenia):**
  - krátkodobo účinkujúce (8-12 hod.)
    - ✦ hydrokortizón (kortizol) (*H. Léčiva, H. Valeant, H. VUAB*)
  - strednedlhodobo účinkujúce (12-24 hod.)
    - ✦ prednizón (*Lodotra*), prednizolón (*Alpicort*), metylprednizolón (*Medrol, Metypred, Depo-medrol, Solu-medrol, Advantan*)
  - dlhodobo účinkujúce (24-48 hod.)
    - ✦ triamcinolón (*T. Léčiva*), parametazón, fludrokortizón (18-36 hod.)
  - veľmi dlhodobo účinkujúce (36-54 hod.)
    - ✦ betametazón (*Diprophos*), dexametazón (*Dexamed, Tobradex*)



- FK:
  - dobré vstrebávanie po každom spôsobe podania
    - ✦ i.v. (hlavne pri zápalových procesoch)
    - ✦ lokálne (1-3 % absorpcia po aplikácii na zdravú kožu, pri chýbaní *stratum corneum* až 90 %)
    - ✦ inhalačne (10-20 % absorpcia)
    - ✦ p.o. do GIT
  - hydrokortizón v plazme naviazaný na **transkortín** (CBG), zvyšok na **albumín**
  - vylučovanie obličkami (glukuro- a sulfokonjugáty)



- **účinky:**

- **metabolické**

- ✦ ↑ glykogenolýza a glukoneogenéza
- ✦ ↓ periférnej využitiacii Glc (inh. fosforylácii)
- ✦ ↓ syntéza a ↑ katabolizmus bielkovín
- ✦ ↑ lipolýza
- ✦ znížená tvorba a aktivita osteoblastov → **osteoporóza**
- ✦ redistribúcia tuku z periférie do tváre, krku, chrbta a brucha (Cushing)

} **hyperglykémia**

- **protizápalové**

- ✦ ↓ tvorba PG, LT a iných cytokínov
- ✦ ↓ proliferácia a aktivita lymfocytov a MF

- **centrálne**

- ✦ eufória, depresia, insomnie, úzkosť
- ✦ vyššie dávky → možné vyvolanie epileptického záchvatu





- krv

- ✦ ↓ eozinofilov, bazofilov, monocytov a lymfocytov
- ✦ ↓ cirkulujúcich fagocytov → **zníženie obranyschopnosti** voči infekciám
- ✦ ↑ Hb, erytrocytov, trombocytov aj PMNL

- iné

- ✦ znížená absorpcia  $\text{Ca}^{2+}$  z GIT
- ✦ supresia všetkých typov hypersenzitivity



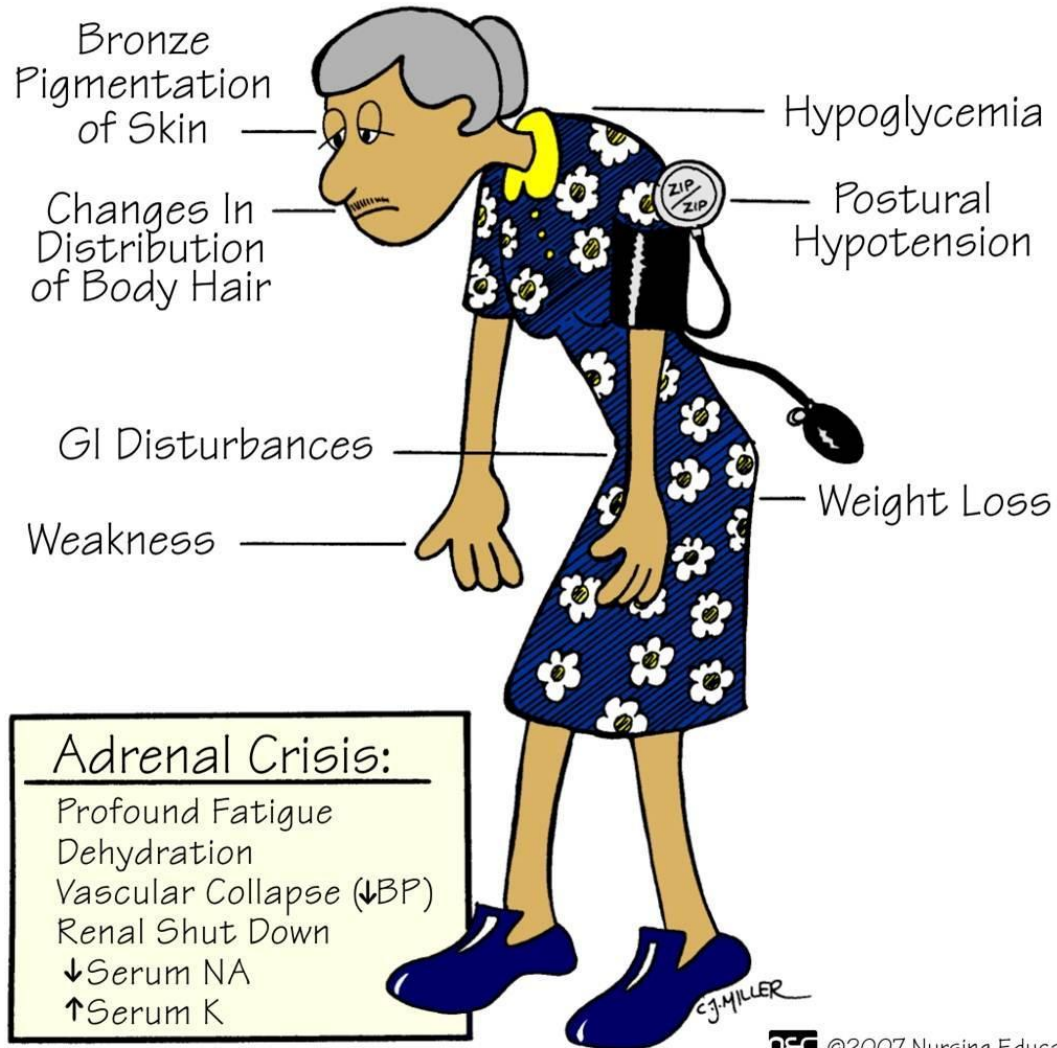
• **NÚ:**

MIERNE	ZÁVAŽNÉ
Cushingov sy.	imunosupresia, infekcie
akné	↑ TK, edémy
strie	psychózy
hirzutizmus	hypokalemická alkalóza (pokles hladín K <sup>+</sup> , vzostup Na <sup>+</sup> )
vaskulárna fragilita	suprarenálna insuficiencia
insomnia	osteoporóza
zvýšenie telesnej hmotnosti	retardácia rastu
	Glc intolerancia
	myopatia, glaukóm, katarakta
	peptický vred ( <i>aktivácia</i> )
	avaskulárna nekróza



- **I:**
  - dg. Cushingovho sy.
    - ✦ záťažový test s dexametazónom
  - substitučná terapia
    - ✦ akútna insuficiencia kôry nadobličiek
    - ✦ chronická insuficiencia kôry nadobličiek (Addisonova choroba)
      - podávanie hydrokortizónu (20-35 mg/denne) - 2/3 ráno, 1/3 večer + fludrokortizón (enterálne úč., ↑ mineralokortikoid. úč.)
      - zlyhanie terapie = **smrť**
  - **dlhodobé používanie** (> 3 týždne) → supresia hypotalamo-hypofyzárno-suprarenálnej osi (blokáda sekrécie ACTH) → **atrofia kôry nadobličiek** → nevysadzovať náhle **!!!** (šok)

# ADDISON'S DISEASE





- th. neendokrinných ochorení
  - ✦ reumatoidná artritída
  - ✦ **systemové choroby spojiva** („choroby kolagénu“)
    - systémový LE
    - systémová skleróza
    - dermatomyozitída
    - glomerulonefritída (pri LE)
  - ✦ **alergické reakcie**
    - urtikária, angioedém, anafylaktický šok
  - ✦ **autoimunitné ochorenia**
    - hemolytická anémia, trombocytopenia





- ✦ **dýchací systém**
  - bronchiálna astma, aspiračná pneumónia, pľúcny edém
- ✦ **oči**
  - zápal - alergická konjunktivitída, iritída, keratitída
- ✦ **koža**
  - lokálne - ekzémy
  - systémové - pemfigus vulgaris, exfoliatívna dermatitída
- ✦ **GIT**
  - ulceratívna kolitída, Crohnova choroba
- ✦ **CNS**
  - mozgový edém pri nádoroch, meningitída, traumy
- ✦ **nádory**
  - akútna lymfoblastová leukémia, Hodgkinova choroba a i.



- **zásady terapie:**

- zistiť relatívne KI
- vylúčiť, prípadne liečiť infekciu
- vybrať vhodný glukokortikoid
- podávať najnižšiu účinnú dávku
- liečiť pacienta čo najkratší čas
- znižovať používanú dávku
- sledovať hmotnosť pacienta, TK, glykozúriu a kalémiu
- určiť bielkovinovú diétu s dostatkom  $\text{Ca}^{2+}$
- obmedziť príjem NaCl
- pri vysokých dávkach pridať KCl



## ● Cushingov syndróm

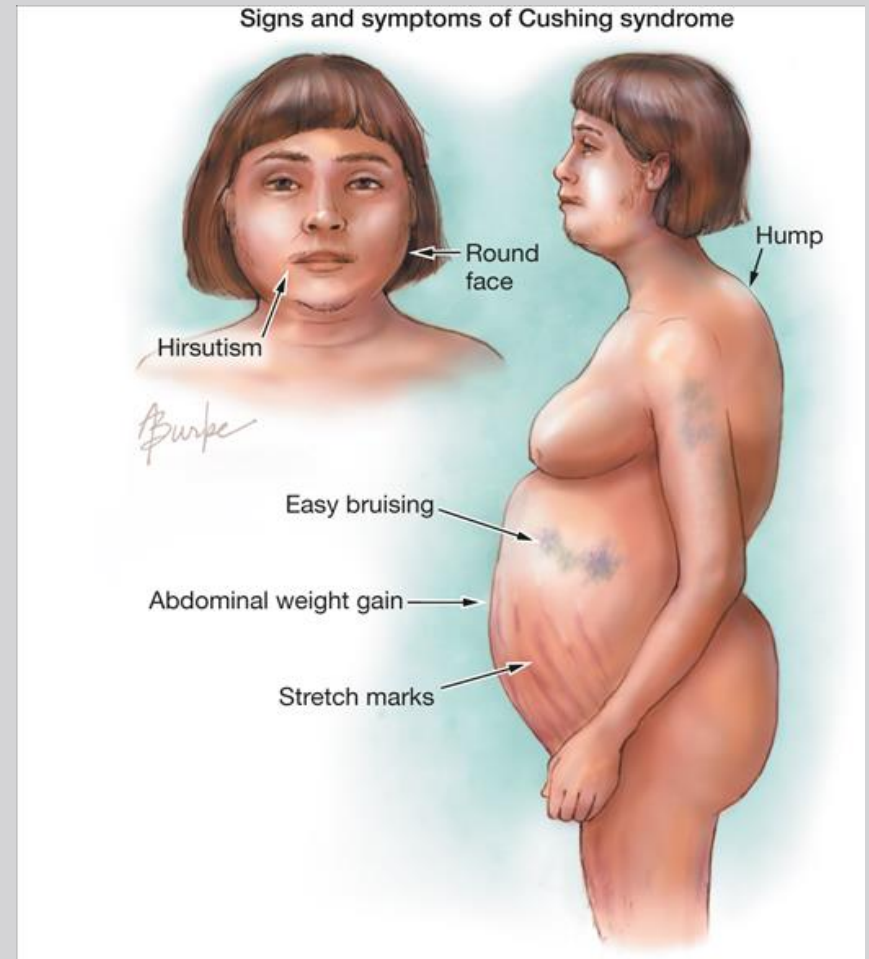
→ v dôsledku nadprodukcie GK

○ príčiny:

- ✦ adenóm hypofýzy produkujúci ACTH
- ✦ nádor nadobličky produkujúci kortizol
- ✦ iné nádory produkujúce ACTH (neuroendokrinné nádory pľúc a GIT)

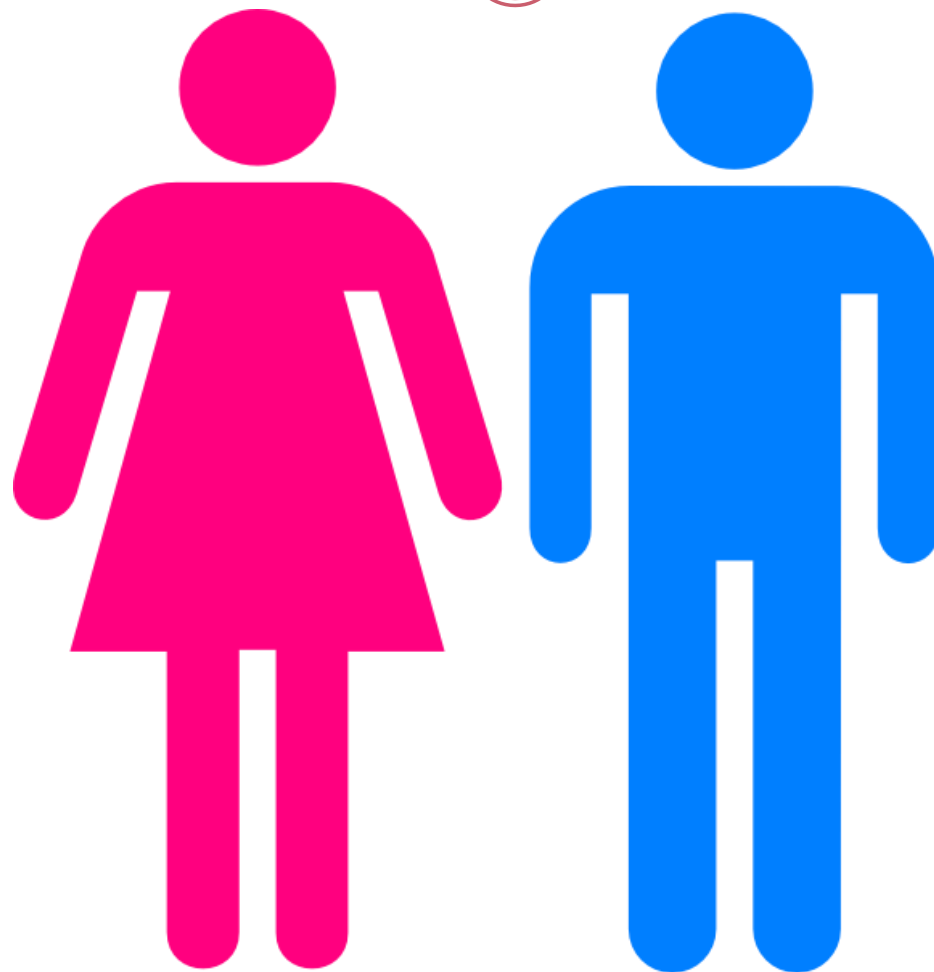
○ terapia:

- ✦ ketokonazol, aminoglutetimid, metyrapon





# POHLAVNÉ HORMÓNY



# POHLAVNÉ HORMÓNY



## • ŽENSKÉ POHLAVNÉ HORMÓNY

### ○ ESTROGÉNY

- ✦ zabezp. rozvoj ženských pohlavných znakov a reguláciu ich funkcie
- ✦ úloha aj pri zvyšovaní denzity kostí
- ✦ ESTRADIOL (takmer 100% tvorený vaječníkmi)
- ✦ ESTRÓN (tvorba vaječníkmi na 70%)

↳ zvyšok tvorený periférnou premenou  
↳ **androstendiónu** → testosterón (asi 1/2 z celk. množstva u žien) →  
↳ estrón a estradiol (v tukovom tkanive, v pečeni, nervovom systéme a svalstve)

- ✦ účinky nadväzujú na pôsobenie **PROGESTERÓNU**
  - sekrécia vaječníkmi z *corpus luteum* po ovulácii
  - veľké množstvo produkované placentou počas tehotenstva



✦ **delenie** (podľa pôvodu):

○ prirodzené

- estradiol (*Estrofem, Neofollin*)
- estriol (*Gynoflor, Ovestin*)

○ polosyntetické a syntetické

- mestranol
- etinylestradiol (HAK)





## ✦ účinky:

### ○ vaječníky

- stimulácia rastu folikulov
- nižšie dávky → zvýšenie hmotnosti vaječníkov
- vyššie dávky → atrofia

### ○ uterus

- rast endometria

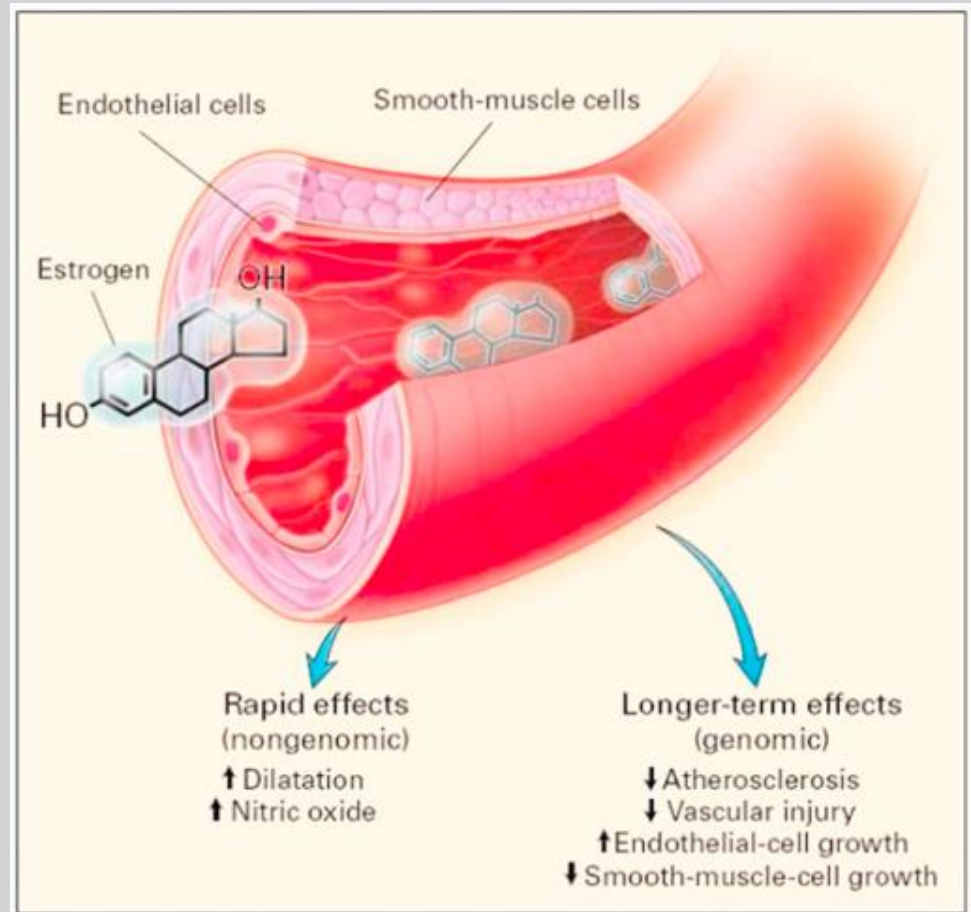
### ○ cervix

- zvýšená produkcia cervikálneho hlienu s nízkou viskozitou → ľahší prienik spermíí

### ○ koža

- zlepšenie vaskularizácie, mäkká a hladká koža

- kosti
  - zvýšenie aktivity osteoblastov
- elektrolyty
  - retencia  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  a vody v obličkách
- cholesterol
  - zníženie hladiny
- cievy →



## Pozitívne účinky estrogénu

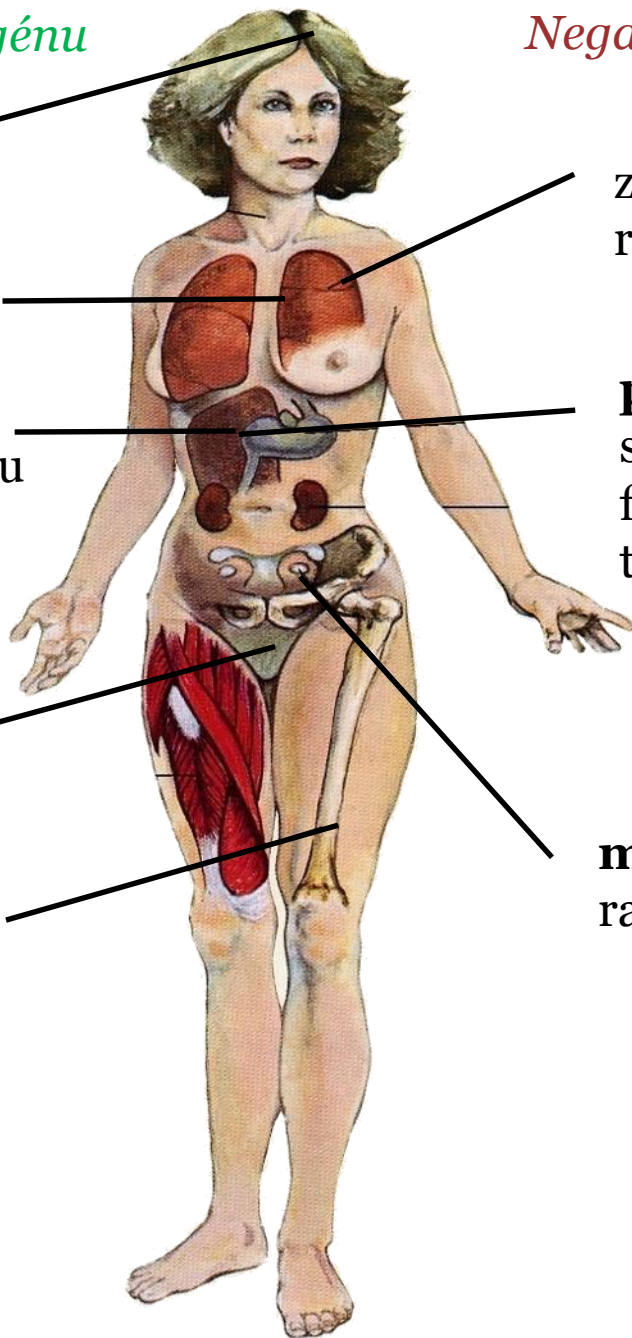
**mozog** → zlepšenie  
kognitívnych funkcií

**srdce a krvné cievy**  
→ redukcia aterómu

**pečeň** → zníženie  
hladiny cholesterolu

prevencia prolapsu  
**panvového dna** a  
inkontinencie moču

**kosti** → prevencia  
straty kostnej hmoty



## Negatívne účinky estrogénu

zvýšené riziko vzniku  
rakoviny **prsníka**

**pečeň** → simulácia  
syntézy koag.  
faktorov → nárast  
tromboembolizmu

**maternica** → nárast  
rakoviny endometria



✦ **NÚ:**

- retencia Na<sup>+</sup> a edémy
- riziko karcinómu endometria a karcinómu mliečnej žľazy
- tromboembolické komplikácie
- zvýšené riziko IM (po menopauze však znížené riziko ICHS)



## ✦ **klinické použitie:**

- hypofunkcia ovárií až zlyhanie ovariálnych funkcií
- dysfunkčné maternicové krvácanie
- primárna amenorea
- karcinóm prostaty
- postmenopauzálne prejavy
- supresia laktácie
- primárny hypogonadizmus (*estrogény + progestín*)
  - stimulácia rozvoja sekundárnych pohlavných znakov v predpubertálnom veku (11-13 rokov)
- **substitučná terapia** v klimaktériu
- **hormonálna antikoncepcia**





## ✦ SUBSTITUČNÁ TERAPIA

- indikuje sa u žien po menopauze - po zvážení zdravotných rizík:
  - pri klimakterickom syndróme → odstránenie príznakov (napr. porúch spánku, návalov tepla, ...)
  - na prevenciu atrofie urogenitálneho traktu
  - na prevenciu osteoporózy → zníženie výskytu až o 50% počas 5 rokov
- **iné účinky:**
  - redukcia rizika KVS ochorení
  - zníženie výskytu karcinómu hrubého čreva
- používanie **nízkych** dávok
- nepoužívať viac ako **5 rokov**
- **NÚ:**
  - možná aktivácia estrogén-dependentných ca. prsníka a krčka maternice



## ○ ANTIESTROGÉNY

- väzba na rovnaké receptory ako estrogény, ale nedochádza k stimulácii transkripcie génov = **selektívne modulátory estrogénového receptora** (SERM) → niekde agonistické, niekde antagonistické pôsobenie
  
- ✦ **TAMOXIFÉN** (*T. Ebewe*), **TOREMIFÉN** (*Fareston*)
  - antagonist v prsnom tkanive, agonista v endometriu a kostiach
  - th. estrogén-dependentných nádorov mliečnej žľazy
  
- ✦ **RALOXIFÉN** (*R. Teva*)
  - antagonist v prsnom tkanive a endometriu, agonista v kostiach
  - th. osteoporózy u žien po menopauze



## ○ GESTAGÉNY

✦ tvorba v *corpus luteum* vaječníkov po ovulácii, min. v nadobličkách

✦ **úloha:**

- príprava organizmu na tehotenstvo a jeho udržanie
- počas gravidity tvorba vo veľkom množstve v placente

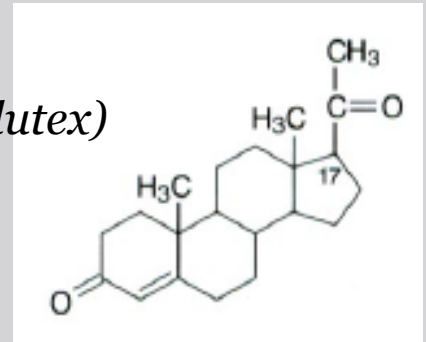
✦ **delenie:**

○ prirodzené

- progesterón (*Agolutin, Lutinus, Agofollin Depot, Prolutex*)

○ syntetické analógy progesterónu

- hydroxyprogesterón (*Neolutin Forte*)
- medroxyprogesterón (*Divina, Indivina, Provera*)
- noretisterón (*Activelle, Gynovel, Novofem*)
- levonorgestrel (II. gen.) (*Escapelle, Klimonorm, Minisiston*)





- ✦ progesterón → slabšia absorpcia v GIT (potreba mikronizácie)
- ✦ intenzívny metabolizmus (syntetické analógy pomalší metab.)
  
- ✦ **klinické použitie:**
  - nedostatočná produkcia žltým telieskom
  - nedostatočná produkcia progesterónu počas tehotenstva
  - poruchy menštruačného cyklu (hypofunkcia)
  - profylaxia popôrodnej depresie
  - endometrióza
  
  - **substitučná liečba** v klimaktériu
    - v kombinácii s estrogénmi
  - **hormonálna antikoncepcia**



## ✦ NÚ:

- retencia  $\text{Na}^+$  a vody → zvyšovanie telesnej hmotnosti, edémy
- depresia
- bolesti hlavy
- tromboembolizmus (zriedkavo)
- zvýšenie LDL a zníženie HDL





## ○ HAK

- ✦ p.o. kombinovaná antikoncepcia (*estrogény + gestagény*)
  - **estrogény** inhibujú uvoľňovanie **FSH** → potlačenie rozvoja ovariálneho folikulu
  - **progesterón** inhibuje sekréciu **LH** → blokáda ovulácie + zmena fyzikálno-chem. vlastností cervikálneho mucínu → menej vhodné prostredie pre prestup spermíí
  - ovplyvnenie vývoju endometria → nevhodné pre implantáciu oplodneného vajíčka
  - aplikácia **21 dní** za sebou
  - prerušenie terapie na 21. deň urýchli nástup menštruácie (anovulačná)



## ✦ progesterón

- **kontinuálne podávanie** počas celého menštruačného cyklu
- ovplyvnenie cervikálneho mucínu
- zabránenie implantácii vajíčka pôsobením na endometrium, a na motilitu a sekréciu vajcovodov
- menej účinná forma ako kombinovaná HAK → indikovaná pre pacientky, ktoré koja, sú fajčiarky alebo nemôžu užívať estrogény
- **NÚ:**
  - výskyt nepravidelnej menštruácie

## ✦ implantáty gestagénov

- *levonorgestrel* v podkožných kapsuliach (6 kapsúl aplikovaných do ramena) a vo forme vnútromaternicového telieska
- dlhodobá antikoncepcia → účinok cca **5 rokov**



## ✦ Postkoitálna HAK

### ○ **LEVONORGESTREL** (*Escapelle*)

- zabraňuje uhniedzdeniu už oplodneného vajíčka v maternici
- užitie najneskôr do **72 hodín** po nechránenom pohlavnom styku (ale najlepšie v priebehu 12 hod.)
- **vysoké dávky** hormónu
- použitie rezervované na výnimočné situácie (znásilnenia) alebo príležitostný pohlavný styk

### ○ **ULIPRISTAL** (*EllaOne 30 mg*)

- núdzová antikoncepcia do **120 hod.** po nechránenom pohlavnom styku alebo po zlyhaní antikoncepcie
- modulácia aktivity receptora pre progesterón prostredníctvom vysokoafinitnej väzby → inhibícia al. oneskorenie ovulácie
- môže znížiť účinok HAK





## ✦ **NÚ HAK:**

- nauzea a vracanie
- retencia  $\text{Na}^+$  a vody → edémy, zvýšenie hmotnosti
- riziko tromboembolických komplikácií
- zvýšené riziko vzniku hypertenzie, IM
- porušenie Glc tolerancie (riziko DM)
- zvýšené riziko karcinómu
- kožné zmeny → zvýšená pigmentácia

## ✦ **KI:**

- estrogén-dependentné nádory
- tromboembolické och.
- hepatopatie
- KVS a cerebrovaskulárne choroby



# • MUŽSKÉ POHLAVNÉ HORMÓNY

## ○ ANDROGÉNY

- testosterón (*Agovirin Depot, Folivirin, Nebido, Undestor Testocaps*), dihydrotestosterón, mesterolón (*Proviron-25*)
- ✦ **syntéza:**
  - u mužov v Leydigových bunkách semenníkov (5-10 mg/deň)
  - u žien vo vaječníkoch
  - u oboch pohlaví v kôre nadobličky
- ✦ úloha pri vývoji vonkajších pohlavných znakov u mužov
- ✦ pôsobenie na libido
- ✦ ovplyvnenie rastu pubického ochlpenia a ochlpenia v podpazuší



## ✦ **klinické použitie:**

- substitučná terapia mužského hypogonádizmu (**i.m.**)
- terapia gynekomastie
- u detí v puberte na stimuláciu rastu
- **anabolické účinky** → stavy po ťažkých infekciách, chirurg. zákrokoch, traumách, chemo- a rádioterapii
- **antiestrogénny účinok** → th. estrogén-dependentných ca. prsníka
- terapia endometriózy



## ✦ NÚ:

- ženy
  - virilizácia (akné a hirsutizmus)
  - nepravidelný menštruačný cyklus
  - vyššie dávky → zmena hĺbky hlasu, zväčšenie klitorisu
- muži
  - priapizmus, impotencia, rast prostaty
- pred pubertou
  - stimulácia rastu môže urýchliť uzáver štrbín epifyzárnych chrupaviek → predčasné zastavenie rastu
- deti
  - abnormálne sexuálne dozrievanie
- iné
  - poškodenie pečene (pri zneužívaní steroidov)
  - ↑ LDL , ↓ HDL = zvýšené riziko aterosklerózy
  - retencia moču → edémy



## ○ ANTIANDROGÉNY

✦ **CYPROTERÓN** (*Androcur-50, Climen, Cyproplex, Diane-35*),  
**FLUTAMID** (*Flucinom, Flutasin*), **BIKALUTAMID** (*Bicacel, Bicusan, Binabic*)

○ inhibícia účinku androgénov v cieľových tkanivách

- terapia hirzutizmu u žien
- terapia karcinómu prostaty
- aj pri sexuálnych deviáciach u mužov

# ANTIDIABETIKÁ





- **DIABETES MELLITUS**

- chronická porucha látkovej premeny

- charakterizovaná:

- ✦ hyperglykémiou

- ✦ zmeneným metabolizmom lipidov, sacharidov a proteínov

- ✦ zvýšenou náchylnosťou na cievne (ale aj iné) ochorenia

- **delenie:**

- ✦ DM typu I

- ✦ DM typu II

- ✦ gestačný DM

- ✦ LADA (typ I u dospelých) (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*)

- ✦ MODY (typ II u mladých) (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)



## ○ DM typu I

- ✦ pri porušení inkrečných  $\beta$ -buniek pankreasu, ktoré produkujú inzulín → **absolútny** nedostatok inzulínu → vzostup hladiny Glc v krvi
  
- ✦ **príčiny:**
  - vírusy
    - vírus príušníc
    - *Coxsackie* vírus (výskum)
  - chemické látky
  - cytotoxické látky
  - autoimunitné príčiny

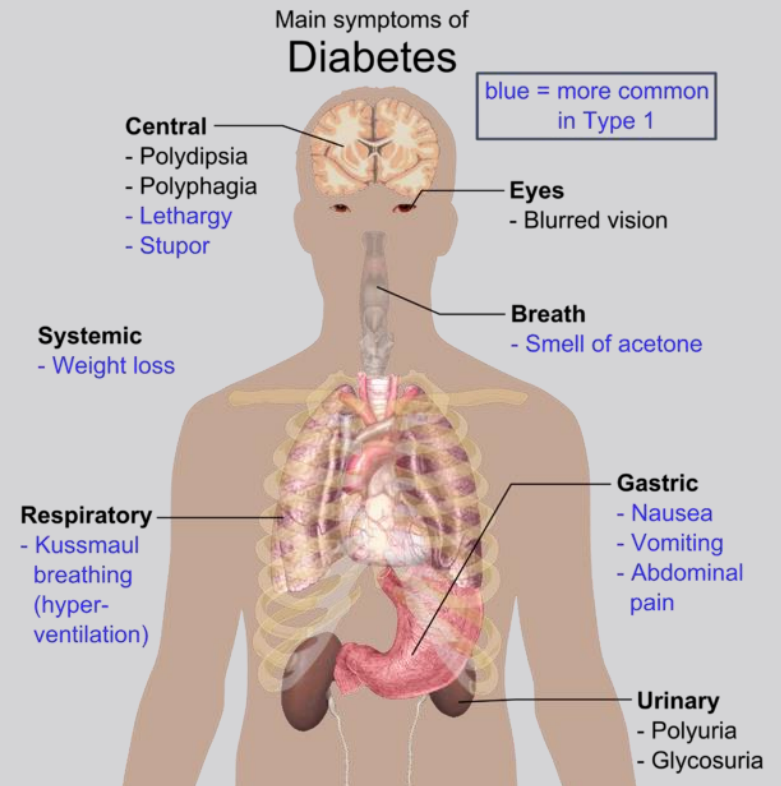


# Symptómy DM - Subjektívne

## ✦ príznaky:

- nadmerný smäd 67 – 91%
- malátnosť 64 – 80 %
- časté močenie 40 – 75%
- svrbenie 20 – 50%
- náhly hlad 25%
- poruchy videnia 25%
- náchylnosť na infekcie 10 – 15%
- zlé hojenie rán

✦ terapia → **inzulín**





## ○ DM typu II

- ✦ nedostatočná reakcia pluripotentných kmeňových buniek na inzulín → rezistencia (následok dlhodobo zvýšenej hladiny glukózy a inzulínu - hlavne u obéznych ľudí) → **relatívny** nedostatok inzulínu
- ✦ terapia → diéta, **p.o. antidiabetiká**

<b>DM</b>	<b>Typ I</b>	<b>Typ II</b>
<b>Vek</b>	<30	>30
<b>Telesná hmotnosť</b>	normálna	nadváha až obezita
<b>Prevalencia</b>	10-20% diabetikov (0,5% populácie)	80-90% diabetikov (5% populácie)
<b>Genetická predispozícia</b>	mierna	silná
<b>Ketoacidóza</b>	častá	zriedkavá
<b>Príčina</b>	deštrukcia $\beta$ -buniek	znížená produkcia inzulínu, inzulínová rezistencia, iné príčiny



## ○ komplikácie DM:

- ✦ cievne mozgové príhody
- ✦ retinopatia
- ✦ katarakta (šedý zákal)
- ✦ infekcie dýchacích ciest
- ✦ ICHS
- ✦ nefropatia
- ✦ infekcie močových ciest
- ✦ impotencia
- ✦ kožné infekcie
- ✦ choroby periférnych ciev
- ✦ neuropatie (→ „diabetická noha“)
- ✦ metabolické poruchy



Normal vision

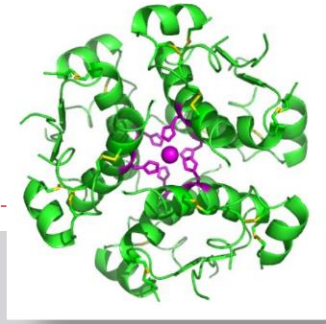


Vision with  
diabetic retinopathy



## ○ **ciele terapie:**

- ✦ dosiahnutie
  - optimálnej glykemickej kompenzácie (HbA<sub>1C</sub> <7%)
  - optimálnej hladiny lipidov
- ✦ úprava hodnôt krvného tlaku

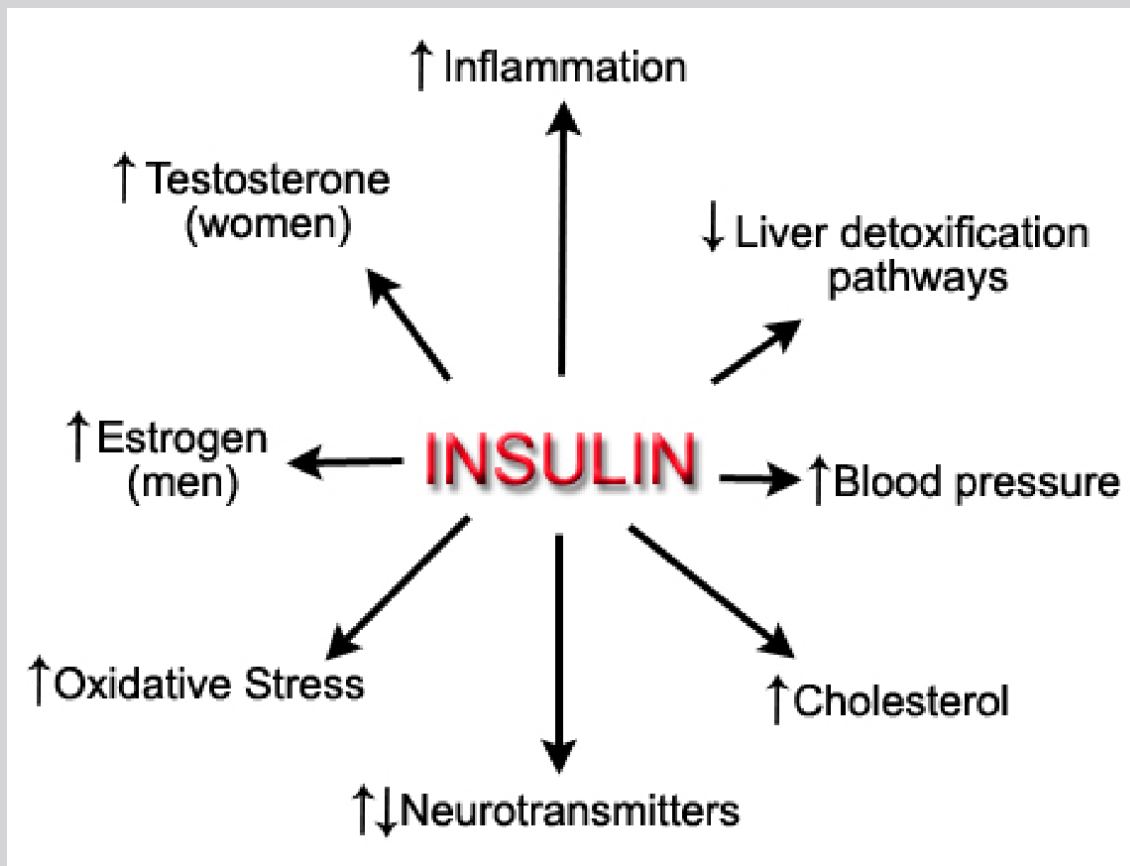


# Inzulín

- endokrinná časť pankreasu, ktorú tvoria Langerhansove ostrovčeky sa podieľa na sekrécii dôležitých hormónov, ktorými sú:
  - **inzulín** (B-bunky)
  - **glukagón** (A-bunky)
  - **somatostatín** (D-bunky)
- hlavný účinok inzulínu a glukagónu sa sústreďuje na metabolizmus glukózy, ako aj bielkovín a lipidov
- inzulín je dôležitý rastový hormón

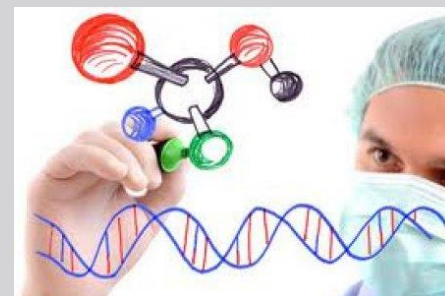


- iné efekty inzulínu:





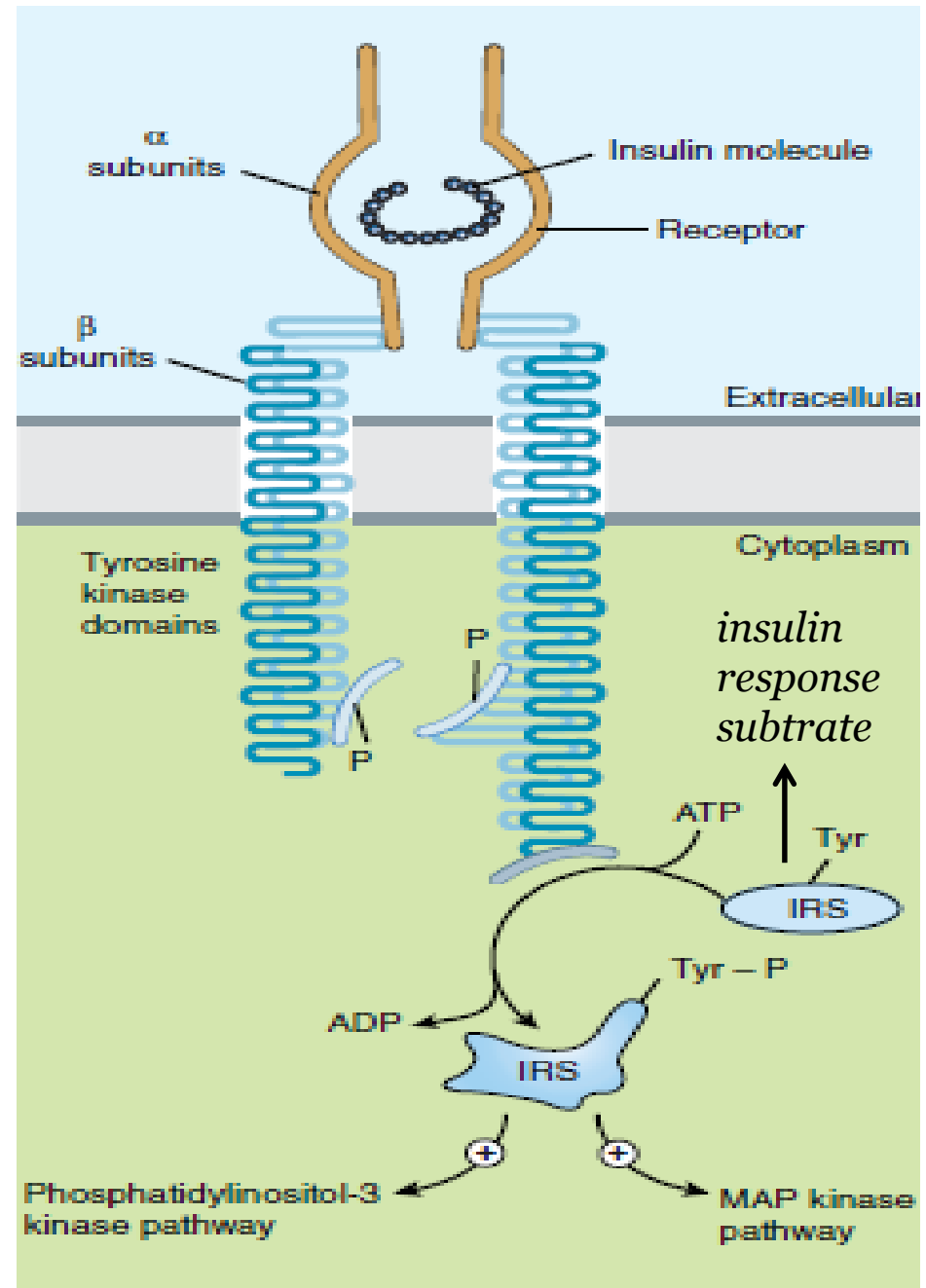
- prvým podávaným inzulínom bol prasací inzulín → zlá intolerancia → nízka čistota a fakt, že je podobný, ale nie rovnaký ako ľudský
- vývoj rekombinantných techník DNA (klonovanie) → vyrobený rekom. inzulín
- v jeho štruktúre sú oproti ľudskému malé zmeny, čo ovplyvňuje farmakokinetiku





# INZULÍN

- ✦ zložený z dvoch polypeptid. reťazcov spojených dvoma disulfidickými mostíkmi
- ✦ účinok vyvolaný po väzbe na špecifické membránové receptory → 2 podjednotky →  $\alpha$  (extracelulárna) a  $\beta$  (intracelulárna)
- ✦  $\beta$  → zodp. za prenos signálu do vnútra bunky a ovplyvnenie IC metab. ciest; má **tyrozínkinázovú** aktivitu





## ○ **rozdelenie:**

### ✦ krátko účinkujúce inzulíny (prandiálne)

- podanie pred hlavným jedlom

- **purifikované HM** (humánne monokomponentné) inzulíny (tzv. regulárne)

- nástup účinku po 30-60 min., trvanie 5-8 hod.  
→ *Insuman Rapid, Actrapid, Humulin R*

- **analógy**

- tvorba zámenou AMK v molekule inzulínu → rýchlejšia resorpcia
- nástup účinku po 10-15 min., trvanie 4-5 hod.  
→ lispro (*Humalog*), aspartát (*NovoRapid*), glulizín (*Apidra*)



## ✦ bazálne inzulíny

### ○ stredne dlhodobó účinkujúce

- nástup účinku o 1-3 hod., trvanie do 18 hod.  
→ *Insuman Basal, Insulatard, Humulin N (NPH)*

### ○ dlhodobó účinkujúce

- nástup účinku o 3-4 hod., trvanie 22-26 hod.

### ○ analógy

- bezvrcholový dlhodobý účinok  
→ detemir (*Levemir*) - trvanie účinku cca 20 hod.  
glargín (*Lantus*) - trvanie účinku cca 24 hod.  
degludek (*Tresiba*) – trvanie účinku až **42 hod.**



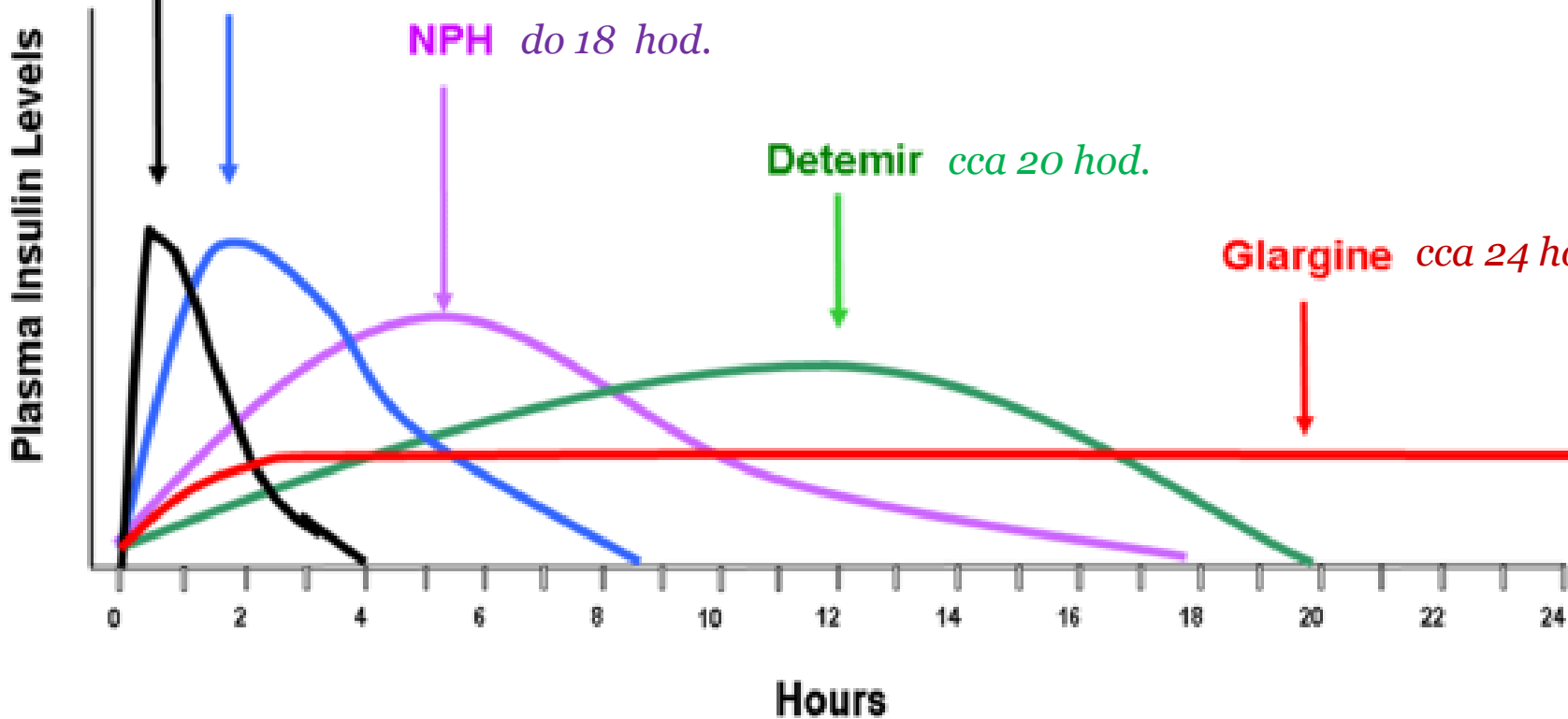
Aspart, lispro, glulisine 4-5 hod.

Regular 5-8 hod.

NPH do 18 hod.

Detemir cca 20 hod.

Glargine cca 24 hod.





- ✦ inzulínové zmesi (kombinované premixované inzulíny)
  - vyšší výskyt postprandiálnych a nočných hypoglykémii
  - **humánne inzulíny**
    - humánný solubilný inzulín + protamín-Zn (NPH) inzulín (30:70)  
→ *Mixtard, Humulin M3, Insuman Comb 25*
  - **kombinované inzulínové analógy**
    - aspartát + protamín-Zn aspartát (*NovoMix 30*)
    - lispro + protamín-Zn lispro (*Humalog Mix 25, 50*)



## ○ **inzulínové režimy:**

### ✦ **konvenčný**

- podávanie inzulínu 1x (večer pred spaním) alebo 2x (ráno a večer) denne
- nenapodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu

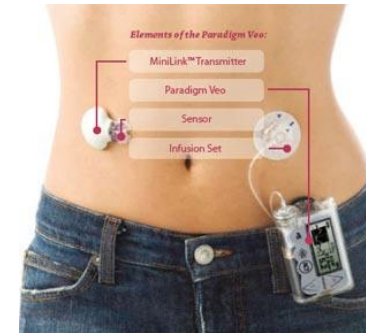
### ✦ **intenzifikovaný**

- podávanie inzulínu v 3 alebo viacerých dávkach denne
- najlepšie sa približuje fyziologickej sekrécii inzulínu

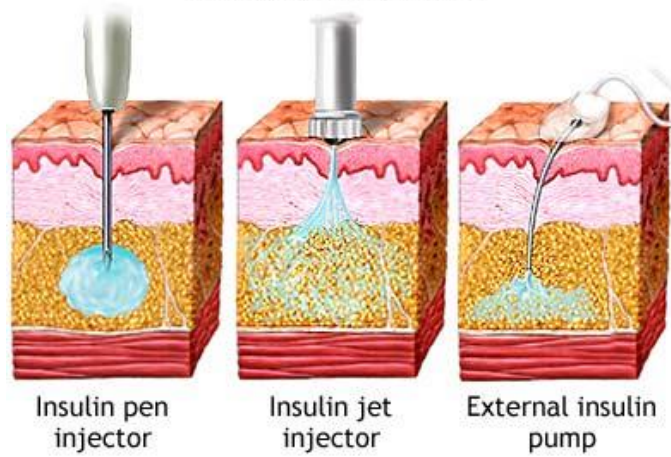


## ○ **NÚ inzulínu:**

- ✦ hypoglykémia
  - i.v. podanie Glc al. i.m. podanie glukagónu
- ✦ alergie
- ✦ inzulínová rezistencia
- ✦ inzulínová lipodystrofia
  - atrofia alebo hypertrofia podkožného tkaniva
  - v dôsledku opakovanej traumatizácie denne aplikovanými injekciami, príp. kanylou inzulínovej pumpy + **lokálne metabolického** účinku inzulínu
  - dôležitá **prevencia** → striedanie miest podania inzulínu a vpichu kanyly



Cut-section view of skin



Insulin pen injector

Insulin jet injector

External insulin pump





## ○ P.O. ANTIDIABETIKÁ

### ✦ rozdelenie:

- látky zvyšujúce sekréciu inzulínu (sekretagogá)
  - deriváty sulfonylurey
  - meglitinidy
- látky zvyšujúce inzulínovú citlivosť (senzitivizéry)
  - biguanidy
  - tiazolidíndióny (glitazóny)
- látky znižujúce absorpciu glukózy z čreva
  - inhibítory  $\alpha$ -glukozidázy
- látky znižujúce renálnu reabsorpciu glukózy
  - inhibítory Na/Glc transportného proteínu 2 (SGLT2)



## ✦ DERIVÁTY SULFONYLUREY

→ II. gen. (*glibenklamid, glipizid, gliklazid*), III. gen. (*glimepirid*)

### ○ MÚ:

- inhibícia ATP senz.  $K^+$  kanálov → zvýšenie intracelulárneho  $Ca^{2+}$  → exocytóza inzulínu
- zníženie plazmatickej koncentrácie glukagónu
- potencovanie účinku inzulínu na cieľových tkanivách

○ nástup úč. o 1-2 hod., trvanie cca 12-24 hod.

### ○ LI:

- kortikoidy,  $\beta$ -blokátory, alkohol → hypoglykémia
- NSAID, sulfónamidy → väzba na plazmatické bielkoviny → hypoglykémia



## ○ NÚ:

- hypoglykémia (hlavne u starších pacientov, chudých alebo podvýživovaných ľudí) (*predovšetkým pri použití glibenklamidu*)
- hematologické komplikácie (trombocytopénia, leukopénia, agranulocytóza až aplázia kostnej drene)
- GIT problémy (nauzea, vracanie, hnačka, abdominálne bolesti)
- kožné erupcie
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- + alkohol → antabusový účinok



## ✦ MEGLITINIDY

### ○ **REPAGLINID** (*Novonorm*)

- Stimulácia uvoľňovania inzulínu cez ATP-dependetné  $\text{Ca}^{2+}$  kanály
- kratší účinok,  $t_{1/2} = 1-2$  hod.
- nižšie riziko vzniku hypoglykémie
- vylučovanie stolicou (90%)
  
- **NÚ:**
  - poruchy videnia
  - bolesti brucha
  - zvýšenie transamináz
  - kožné erupcie



## ✦ BIGUANIDY

### ○ METFORMÍN (*Eucreas, Glucophage, Janumet, Siofor*)

#### • MŮ:

- hlavne u obéznych pacientov (anorektikum) → zvyšujú citlivosť inzulínových receptorov na inzulín hlavne v kostrových svaloch a pečeni

#### • účinky:

- ↓ aeróbna glykolýza v periférnych tkanivách
- ↓ glukoneogenéza v pečeni
- ↓ resorpcia glukózy s GIT
- ↓ plazmatických hladín glukagónu
- ↑ väzba inzulínu na receptory

+ inhibícia resorpcie žlč. solí a CH, aj uvoľň. MK = **normolipidémia** (↓ LDL a VLDL, ↑ HDL)

+ zníženie chuti do jedla = zníženie hmotnosti



- rýchla absorpcia z GIT,  $t_{1/2} = 2-3$  hod., nemetabolizuje sa
- **NÚ:**
  - GIT
  - **laktátová acidóza** (nízka frekvencia, ale vysoká mortalita)
    - stimulovaná anaeróbna glykolýza → tvorba laktátu, ale jeho utilizácia v pečeni znížená (v dôsledku inhibície glukoneogenézy)
    - bolestivé kŕče v oblasti hrudníka, hypotermická kóma, anúria, kolaps



## ✦ INHIBÍTORY $\alpha$ -GLUKOZIDÁZY

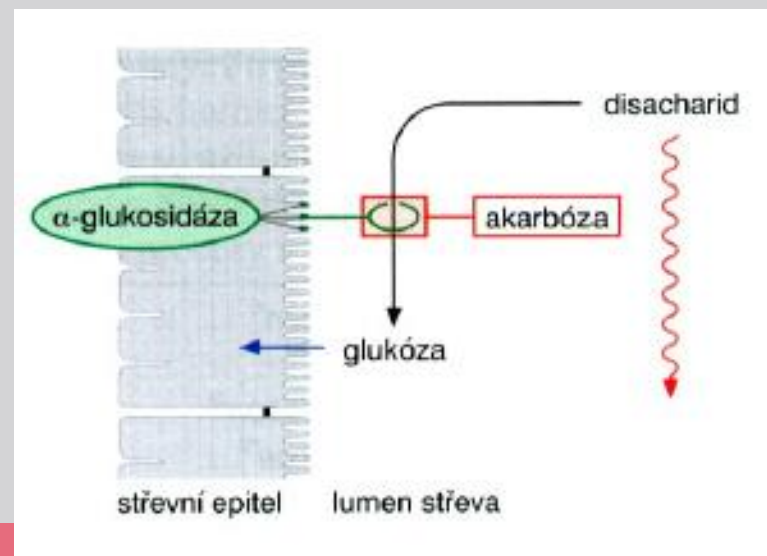
### ○ AKARBÓZA

- MÚ:

- inhibícia štiepenia sacharidov prostredníctvom  *$\alpha$ -glukozidázy* → znížené vstrebávanie Glc
- neovplyvňuje vstrebávanie p.o. podanej Glc
- kombinácia s inými p.o. antidiabetikami (der. sulfonylurey)

- NÚ:

- meteorizmus
- hnačka



# Ďakujem za pozornosť 😊



Live, Love, Laugh,



and Be Healthy!