

Endokrinní systém a hormonální léčba

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.

Phyto Consulting: www.phytoconsulting.cz

Diabetes mellitus



Diabetes mellitus

chronické metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií

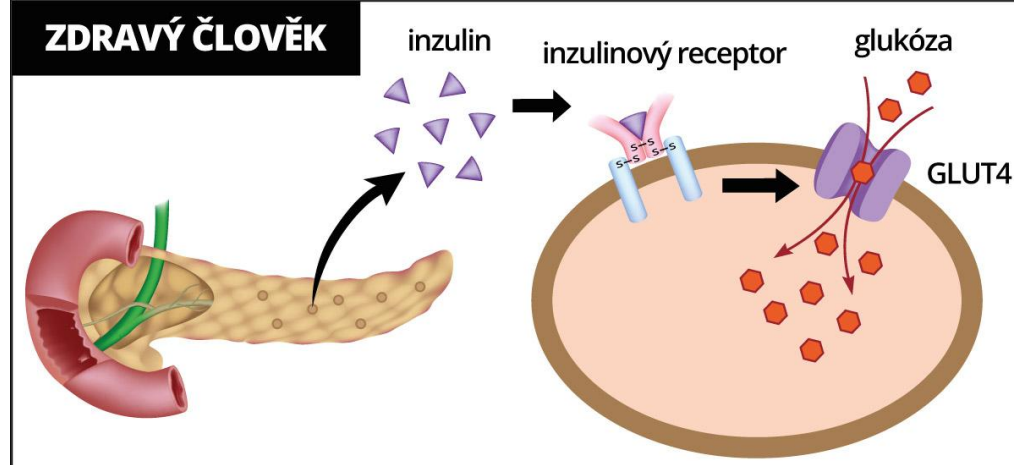
- **nedostatek inzulínu** → glukóza nemůže dostatečně vstupovat do buněk
- **snížená citlivost na inzulín** → inzulín je přítomen, ale jeho účinek nestačí
- dlouhodobá hyperglykemie → **poškození cév a orgánů**
-

Cíl farmakoterapie:

→ snížit glykémii a především **zabránit pozdním komplikacím diabetu**

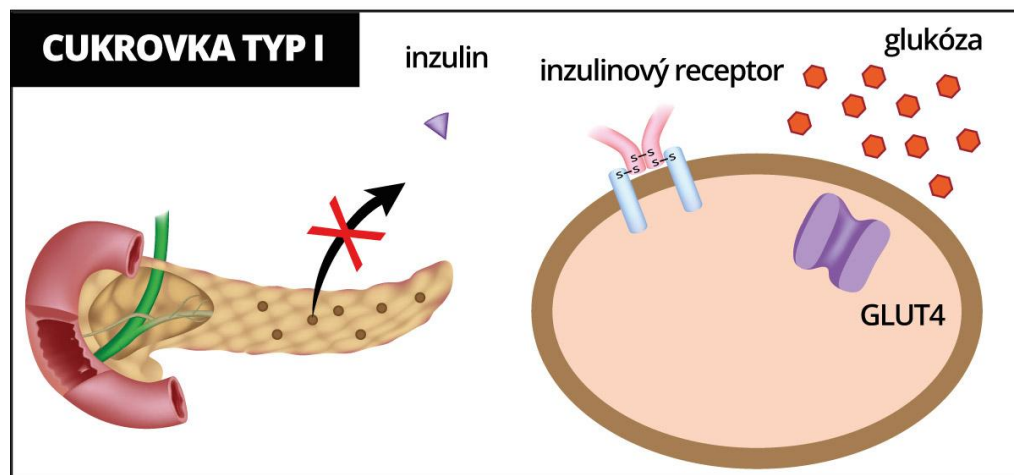
1 Zdravý člověk

- Slivka vyrábí dostatek **inzulinu**.
- Inzulin se naváže na **inzulinový receptor** na buňce.
- Otevře se „brána“ (**GLUT4**) a **glukóza** z krve vstupuje do buňky → energie pro tělo.



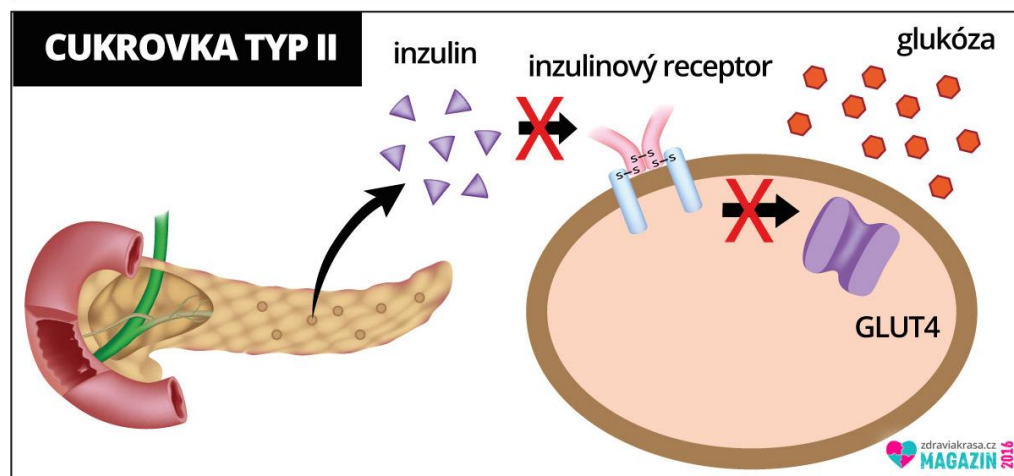
2 Cukrovka 1. typu

- Slivka **nevyrábí inzulin** (autoimunitní poškození beta buněk).
- Není, co by „odemklo“ bránu do buňky → glukóza zůstává v krvi → vysoká glykémie.

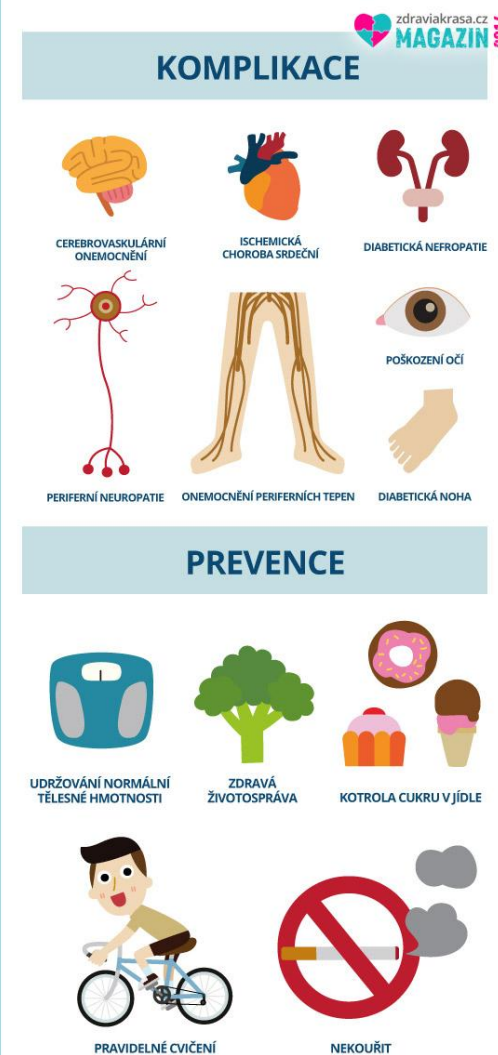


3 Cukrovka 2. typu

- Slivka inzulin vyrábí, ale **buňky na něj nereagují** (inzulinová rezistence).
- Receptor „neposlouchá“ → GLUT4 se neotevře → glukóza zůstává v krvi.



Diabetes mellitus – Příznaky / Komplikace / Prevence



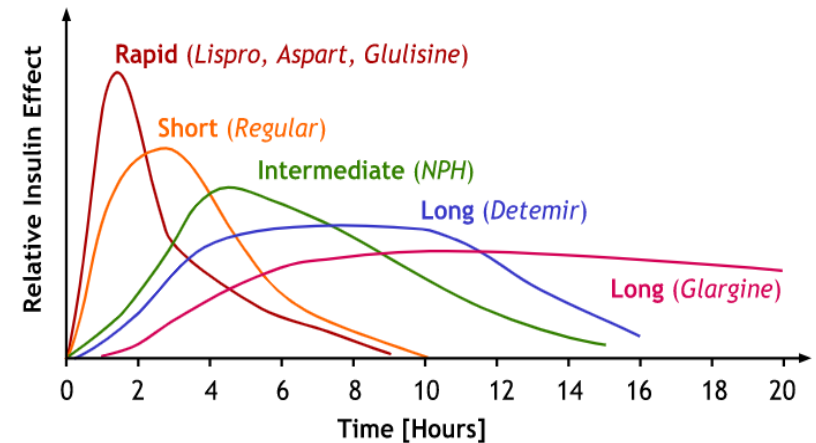
Inzuliny a inzulínová analoga

léčba diabetu 1. typu + indikovaných pacientů s diabetem 2. typu

Humánní inzuliny (regular – krátce působící, NPH – středně dlouze působící: postupně se stahují z trhu)

Inzulínová analoga

- rychle působící: **lispro, aspart**
- dlouze působící: **glargin, degludek**
- premixy



PRAXE

- inzulín = **vysoce rizikové léčivo** - největší akutní riziko: **hypoglykemie**
- rychle působící inzulín → vazba na jídlo
- s.c. aplikace, správná technika pera a rotace míst
- uchovávání: zásoba **2–8 °C, nezmrazovat**; používáný při pokojové teplotě

Perorální antidiabetika

= léčiva především k léčbě diabetu 2. typu

Zvyšují citlivost tkání k inzulinu (+ PCOS)

- **metformin** – Glucophage, Siofor
→ NÚ: GIT / retence tekutin, ↑ hmotnosti

Glifloziny – ↑ vylučování glukózy ledvinami

dapagliflozin – Forxiga, **empagliflozin** – Jardiance, **kanagliflozin** – Invokana
→ genitální mykotické infekce, dehydratace

Sekretagoga – ↑ sekrece inzulinu

- **gliklazid** – Diaprel MR
- **glimepirid** – Amaryl
→ **hypoglykemie, ↑ hmotnosti**

Perorální antidiabetika

Léčiva ovlivňující inkretiny

- **inhibitory DPP-4 (gliptiny):** sitagliptin – *Januvia*, linagliptin – *Trajenta*, vildagliptin – *Galvus*
- **agonisté GLP-1 receptoru:**
 - semaglutid – Rybelsus → perorálně (*nalačno, s malým množstvím vody a potom alespoň 30 minut nic nejíst, nepít ani neužívat jiné tablety*).
 - semaglutid – *Ozempic*, dulaglutid – *Trulicity* → s.c.
- **duální agonista GIP/GLP-1:** tirzepatid – Mounjaro → s.c.

Akarbóza – působí ve střevě: Glucobay

- zpomaluje štěpení sacharidů
- nadýmání, křeče, průjem

GLP-1 / GIP: PROČ SE O NICH TOLIK MLUVÍ?

- „**Ozempic face**“ → při výrazném úbytku hmotnosti ubývá i tuk v obličeji; nejde o specifické poškození kůže léčivem
- „**Ozempic butt**“ → stejný princip: úbytek podkožního tuku
- **Hubený člověk?** → GLP-1 léčiva **nejsou určena ke kosmetickému hubnutí u lidí bez obezity nebo bez nadváhy s přidruženým rizikem**
- **Po vysazení** → hmotnost se často znovu zvyšuje; jde o léčbu chronického onemocnění, ne o krátkou „kúru“
- **Před operací?** → zpomalují vyprazdňování žaludku → je důležité, aby pacient **před anestezií uvedl užívání GLP-1/GIP léčby**; byly popsány případy aspirace žaludečního obsahu
- **Nejčastější NÚ:** nauzea, zvracení, průjem, zácpa, bolesti břicha

HORMONY HYPOTALAMU A HYPOFÝZY

HYPOTALAMUS – HYPOFÝZA – NADLEDVINY: HPA

ŘÍDICÍ OSA ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

hypotalamus → řídicí hormony

hypofýza → endokrinní žláza, ovlivňuje další orgány

nadledviny → kortizol, aldosteron, adrenální androgeny

→ vzájemně propojené **hormonální regulační osy**

→ léčiva mohou jednotlivé hormony **nahrazovat, napodobovat nebo jejich účinek blokovat**

HORMONY HYPOTALAMU A HYPOFÝZY

Somatostatin a jeho analoga

- **oktreotid – Sandostatin, lanreotid – Somatuline**
- ↓ sekrece hormonů a GIT
- **akromegalie, neuroendokrinní tumory, krvácení z jícnových varixů**

Analoga gonadoliberinu (GnRH)

- agonisté: **leuprorelin – Eligard, goserelin – Zoladex**
- → potlačení tvorby pohlavních hormonů
- **karcinom prostaty, některé hormonálně dependentní nádory, asistovaná reprodukce**
- antagonisté: **degarelix – Firmagon**
- **karcinom prostaty; bez počátečního „flare“ efektu**

HORMONY HYPOTALAMU A HYPOFÝZY

Somatotropin (růstový hormon)

- **somatropin – Omnitrope**
- substituce při **deficitu růstového hormonu**

Gonadotropiny

- **follitropin alfa – Bemfola, Gonal-f**
- stimulace folikulů při **léčbě neplodnosti / IVF**
- u mužů může stimulovat spermatogenezi při hypogonadotropním hypogonadismu

Oxytocin – Syntocinon

- **indukce a stimulace porodu**
- podpora kontrakce dělohy po porodu

Vazopresin

viz léčiva KVS

HORMONY ŘÍZENÉ HYPOTALAMO-HYPOFYZÁRNÍ OSOU

HORMONY ŘÍZENÉ HYPOTALAMO-HYPOFYZÁRNÍ OSOU

Tyroxin

- **levothyroxin – Euthyrox, Letrox**
- substituce při hypotyreóze

Glukokortikoidy

- viz samostatná část

Fludrokortizon – Astonin H

- mineralokortikoidní účinek
- substituce při nedostatku mineralokortikoidů

Testosteron

- substituce při **hypogonadismu**

Estrogeny a progesteron

- **HRT, hormonální antikoncepce, hormonální substituce při deficitu**

LÉČBA ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

- **produkuje hormony, které řídí rychlost metabolismu**

T4 – tyroxin

T3 – trijodtyronin → biologicky účinnější

- tvorbu hormonů stimuluje **TSH z hypofýzy**
- pro tvorbu hormonů je nezbytný **jód**

↓ hormonů → hypothyreóza

únava, zimomřivost, zpomalení metabolismu, přibývání na váze

↑ hormonů → hyperthyreóza

hubnutí, pocení, třes, tachykardie, neklid

LÉČBA ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

HYPOTYREÓZA – chybí hormony

- **levothyroxin** – Euthyrox, Letrox
- → **substituce hormonu štítné žlázy**
- užívá se nalačno, pravidelně

HYPERTYREÓZA – hormonů je příliš

- **thiamazol** – Thyrozol
- **propylthiouracil** – výjimečně / specifické situace
- → **tlumí tvorbu hormonů štítné žlázy**
- symptomaticky lze použít **β -blokátory** (např. propranolol)

DALŠÍ MOŽNOSTI

radiojód

16 chirurgická léčba

Hormonální kontraceptiva



Hormonální kontraceptiva

léčiva k prevenci otěhotnění → potlačují ovulaci + mění cervikální hlen a endometrium

1. KOMBINOVANÁ

estrogen + gestagen

- tablety, transdermální náplast, vaginální kroužek
- estrogen nejčastěji **ethinylestradiol**, někdy estradiol
- gestagen ovlivňuje účinek i profil nežádoucích účinků

2. GESTAGENNÍ

bez estrogeneru

- tablety, podkožní implantát, depotní injekce
- vhodná alternativa tam, kde estrogen představuje problém
- **některé formy lze použít i při kojení**

Hormonální kontraceptiva

Podle režimu užívání

- **monofázická** – stejná dávka hormonů
- **vícefázová** – dávky se během cyklu mění
- režimy např. **21 + 7, 24 + 4, kontinuální**

POSTKOITÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Levonorgestrel (Postinor®) – do 72 hodin

Ulipristal (Ellaone®) – do 120 hodin

Podle cesty podání

p.o. • transdermální • vaginální • podkožní • injekční

ESTROGENNÍ SLOŽKA

- dnes převážně **nízké dávky**
- **vyšší dávka estrogenu → obecně vyšší tromboembolické riziko**
- nejde tedy jen o „sílu antikoncepce“, ale o **poměr účinku a rizika**

HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA – RIZIKA V PRAXI

KOMBINOVANÁ ANTIKONCEPCE

- ↑ riziko **žilní tromboembolie**
- mírně ↑ riziko některých **arteriálních příhod**
- riziko výrazně ovlivňuje **kouření, věk, obezita, hypertenze, migréna s aurou a anamnéza trombózy**

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- nauzea, bolest hlavy, citlivost prsů
- nepravidelné krvácení / špinění
- změny nálady
- u části žen změny libida
- **přibývání na váze není univerzální účinek**

GESTAGENNÍ METODY

- nemají estrogenovou složku → odlišný profil rizik
- časté: **nepravidelné krvácení, špinění až amenorea**
- u depotního medroxyprogesteronu možné přibývání na váze a dočasné snížení kostní denzity

Léčiva používaná v gynekologii a porodnictví



Léčiva používaná v gynekologii a porodnictví

TOKOLYTIKA = léčiva tlumící kontrakce děložní svaloviny

Antagonista oxytocinu: atosiban – Tractocile

- blokuje účinek oxytocinu na děložní svalovinu
- **krátkodobá tokolýza při hrozícím předčasném porodu**

β_2 -sympatomimetika: hexoprenalin – Gynipral (dnes se používají **omezeně**)

- β_2 -agonista → relaxace děložní svaloviny
- **výrazné kardiovaskulární NÚ:** tachykardie, hypotenze, palpitace, třes

Magnesium sulfate

- **není standardní tokolytikum, MÚ:** antagonist kalcia
- v porodnictví hlavně **prevence/eclampsie u preeklampsie**
- podává se také v některých situacích k **neuroprotekcí plodu při velmi předčasném porodu**

Léčiva používaná v gynekologii a porodnictví

UTEROTONIKA= léčiva zvyšující kontrakce děložní svaloviny

Oxytocin: Syntocinon

- stimuluje oxytocinové receptory → **kontrakce dělohy**
- indukce/vedení porodu
- prevence a léčba **poporodního krvácení** při hypotonii/atonii dělohy
- riziko: **hyperstimulace dělohy**, poruchy srdeční frekvence plodu

PROSTAGLANDINY: dinoproston (PGE₂) – Prostin E2

- → **zrání děložního hrdla + stimulace kontrakcí**
- indukce porodu
- některé prostaglandiny také při **poporodním krvácení**

ERGOTOVÉ ALKALOIDY: methylergometrin

- vyvolává **silné a dlouhotrvající kontrakce dělohy**
- především při **poporodním krvácení z hypotonie/atonie**
- NÚ: **hypertenze, bolest hlavy, nauzea, zvracení**
- nevhodný při **hypertenzi a některých kardiovaskulárních onemocněních**

Terapie močové inkontinence

Terapie močové inkontinence

URGENTNÍ INKONTINENCE / HYPERAKTIVNÍ MĚCHÝŘ

Antimuskarinika

- oxybutynin – Ditropan
- trospium – Spasmed
- solifenacin – Vesicare
- ↓ kontrakce močového měchýře

NÚ: sucho v ústech, zácpa, poruchy vidění, retence moči

β_3 -agonista

- mirabegron – Betmiga
- relaxace detruzoru → ↑ kapacita měchýře

NÚ: ↑ krevního tlaku

Terapie močové inkontinence

STRESOVÁ INKONTINENCE

- únik při kašli, kýchnutí, námaze
- základem **rehabilitace pánevního dna**

α_1 -BLOKÁTORY – NEJSOU LÉČBOU INKONTINENCE

- tamsulosin – Omnic, Fokusin
- doxazosin – Cardura
- **benigní hyperplazie prostaty → uvolnění prostaty a hrdla měchýře**

NÚ: hypotenze, závratě; tamsulosin → poruchy ejakulace, **vlažící duhovka**

VITAMINY A MINERÁLY

Tabulka 8.1: Přehled lipofilních vitamínů

Vitamín	Zdroj	Funkce	Hypovitaminóza	Hypervitaminóza	Poznámka
A retinol	mléko, játra, karoten	součást fotosenzitivního pigmentu v sítnici, nutný pro normální funkci epitelových buněk kůže a sliznic, nezbytný pro růst dětí a syntézu glukokortikoidů, mírný antioxidant	špatná adaptace na šero, atrofie epitelu sliznic a kůže, poruchy růstu dětí, porucha syntézy glukokortikoidů	hrubá kůže, poškození jater (hepatomegalie), zvýšení plazmatické koncentrace Ca, řednutí vlasů	v potravě se vyskytuje přímo, nebo ve formě provitamínu β -karotenu (zdroj: rostlinná barviva - karotenoidy), ve srovnání s vitamínem A je bezpečný z hlediska možnosti intoxikace
D karciferol	mléko, játra, rybí tuk	regulace hladin Ca a P, ovlivňuje funkci pankreatu	demineralizace kostí, křivice, osteoporóza	zvýšení koncentrace Ca v srdci, ledvinách, průjmy, zvracení	
D2 ergokalciferol	potrava rostlinného původu				endogenně vzniká v kůži působením UV záření
D3 cholecalciferol	potrava živočišného původu				endogenně vzniká v kůži z dehydrocholesterolu působením UV záření
E tokoferol	vejce, rostlinné oleje	antioxidant			
K1 fytomenadiol	zelené části rostlin	tvorba koagulačních faktorů	zvýšená krvácivost		

Vitamín	Zdroj	Funkce	Hypovitaminóza	Poznámka
B1 thiamin	celozrnná mouka, kvasnice, mléko, maso, zelenina	koenzym dekarboxyláz – metabolismus sacharidů	závratě, tachykardie, avitaminóza beri-beri (může vyústit až v srdeční selhání)	beri-beri je onemocnění nervového systému
B2 riboflavin		složka oxidačních enzymů	postižení kůže a sliznic (ústní koutky), dermatitida	
B6 pyridoxin	kvasnice, játra, rýže, obilné klíčky	koenzym dekarboxyláz a transamináz, důležitý pro normální funkci CNS a kůže	zvýšení nervosvalové dráždivosti, kožní a slizniční změny, některé typy anémie	
B12 kobalamin	maso, mléko	obnova myelinu nervových vláken, nepostradatelný v metabolismu kyseliny listové, nezbytný pro krvetvorbu	porucha syntézy nukleotidů, megaloblastické anémie, nervové poruchy	
kyselina listová	listová zelenina	nezbytná pro syntézu nukleotidů a procesy buněčného dělení	megaloblastické anémie, změny na sliznicích	
PP niacin	kvasnice, játra	součást koenzymů NAD, které katalyzují oxidačně redukční reakce	kožní dermatitidy, průjmy	endogenně syntetizován z tryptofanu
C kyselina askorbová	ovoce, zelenina	nezbytný pro tvorbu kolagenu, správnou funkci a stavbu mezibuněčné hmoty, antioxidant	poškození dásní, špatné hojení ran, avitaminóza kurděje	

	Zdroj	Výskyt	Funkce	Nadbytek	Nedostatek	Poznámka
vápník Ca	luštěniny, špenát, brokolice, mák, lískové a vlašské ořechy, mandle, mléčné výrobky	kosti, zuby	mineralizace kostí, regulace srdečního rytmu, nervosvalové dráždivosti a srážení krve, aktivace některých enzymů, nutný pro laktaci		špatná mineralizace kostí	fyziologicky aktivní je vápník v ionizované formě Ca^{2+}
hořčík Mg	zelená listová zelenina, luštěniny, ořechy, ryby, celozrnné obiloviny	kosti, svaly, tvoří struktury nukleových kyselin	regulace srdečního rytmu a svalové kontrakce; kofaktor více než 300 enzymů; působí protialergicky, protizánětlivě a antitoxicky; účastní se přeměny glukózy na energii	poruchy funkce ledvin, útlum CNS, pokles krevního tlaku	svalové křeče, závratě, nervozita	důležitý vzájemný poměr Mg : Ca 1:2
fosfor P	ryby, luštěniny, ořechy, mléčné výrobky	kosti, zuby, součást nukleových kyselin, fosfolipidů, koenzymů	stavba kostí a zubů; účastní se transportu mastných kyselin a tuků, syntézy fosfolipidů; důležitý pro funkci mozku a nervů			
sodík Na	sůl	extracelulární kationt	regulace osmotického tlaku, přenos nervových impulsů	vysoký krevní tlak, vyšší zátěž ledvin, ztráty K		
draslík K	brambory, luštěniny, ořechy	intracelulární kationt	přenos nervových impulsů, správná činnost svalů, stimuluje duševní činnost		únava, slabost, zácpa, nespavost, poruchy srdečního rytmu	

železo Fe	vnitřnosti, maso, luštěniny, listová zelenina, kopřivy, meruňky	součást hemu, enzymů	důležitý pro stavbu a funkci hemoglobinu – přenos kyslíku;	hemochromatózy (nadbytek Fe ve tkáních), hemolytické anémie	chudokrevnost, chronické záněty, některé zhoubné nádory	
jód I	jodidovaná sůl, třešně, višně, ryby, mořské řasy		tvorba hormonů štítné žlázy, ovlivnění mentálních funkcí			
zinek Zn	dýňová semena, luštěniny, cibule, vejce	součást enzymů	podílí se na tvorbě inzulínu a prodlužuje dobu jeho působení; účastní se funkce zraku důležitý k léčbě alergií a kožních onemocnění		nedostatečný vývoj a poruchy pohlavních žláz	musí být podáván s vitamínem A, aby se vstřebal;
selen Se	kukuřice, cibule, semena, pšeničné klíčky, plody moře, luštěniny, vejce, chřest	součást enzymů	antioxidant, nezbytný pro tvorbu prostaglandinu, zvyšuje imunitu, ovlivňuje krevní tlak			