

## Ainevahetust mõjutavad ravimid

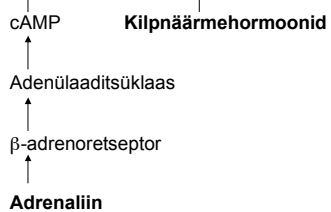
Anti Kalda

## Ainevahetus

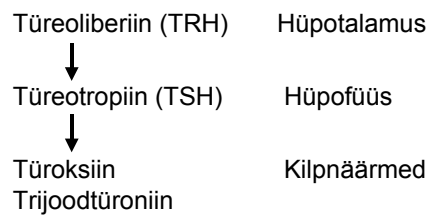
- PÕHIAINEVAHETUS
- SÜSIVESIKUVAHETUS
- VALGUAINEVAHETUS
- RASVAINEVAHETUS
- VEE- ja ELEKTROLÜÜDIAINEVAHETUS

## PÕHIAINEVAHETUST MÕJUSTAVAD AINED

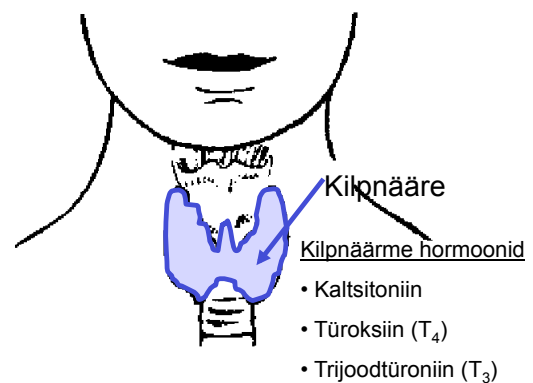
### OKSÜDATIIVSED PROTSESSID KUDEDES



## Põhainevahetuse regulatsioon



## Kilpnääret mõjutavad ravimid



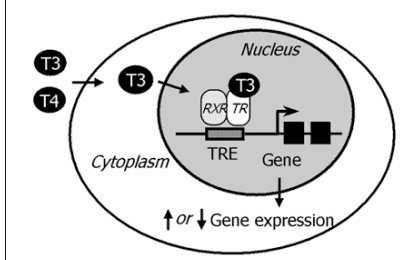
## Kilpnäärme hormoonid e. türoidhormoonid

- Türoksiin (T<sub>4</sub>) 90 – 95%
- Trijoodtüroniin (T<sub>3</sub>) 5 – 7%

## Türoidhormoonide toimemehhanism

- Seostuvad retseptoriga rakutuumas.
- Hormoon-retseptor kompleks liitub DNA segmendiga ja suurendab geenide transkriptsiooni aktiivsust.
- T<sub>4</sub> afiinsus retseptorite suhtes on oluliselt madalam kui T<sub>3</sub>.

Mechanism of Thyroid Hormone Action



**Figure 3d-3.** Mechanism of thyroid hormone action via its nuclear receptor. Thyroid hormone diffuses and/or is transported across plasma and nuclear membranes to bind to its receptor. The thyroid hormone receptor (striped) is localized almost exclusively in the nucleus where it associated with DNA as a homodimer or as a heterodimer with RXR (stippled). The hormone-activated receptor binds to thyroid hormone response elements (TRE's) to alter rates of gene transcription and consequently levels of mRNA.

## Türoidhormoonide toimed

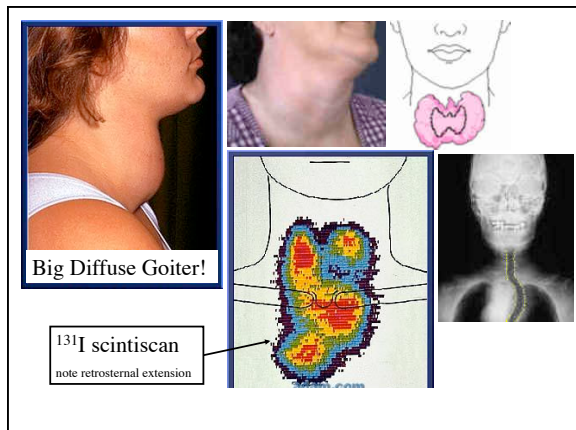
- Organismi kasv ja areng.
- Soojuse produktsiooni ja hapniku tarbimise tõus.
- Südame löögisagedus ja vererõhu tõus.
- Kolesterooli muutumine sapphapeteks, vabade rasvhapete teke, resistentsus insuliini suhtes.
- Negatiivne tagasiside.

## Kilpnäärme patoloogia

- Hüpotüreosis
  - Primaarne hüpotüreoidism
    - idiopaatiline hüpotüreoidism
    - Hashimoto tõbi
    - radioaktiivsus, kirurgiline eemaldamine
    - kretinism
  - Sekundaarne hüpotüreoidism (hüpofüüsi patoloogia)
  - Tertsiaarne hüpotüreoidism (hüpotalamuse patoloogia)
- Hüpertüreosis
  - Basedowi tõbi (Gravesi tõbi)

## Hüpotüreoidismi etioloogia

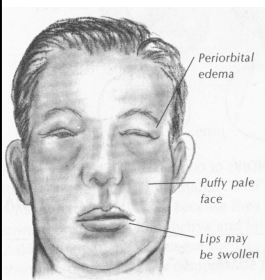
- 50% – krooniline autoimmuunne hüpotüreoidism e. Hashimoto tõbi e. krooniline lümfotsütaarne türeoidiit.
- 20-30% – iatrogenne, tingituna türeotoksikoosi kirurgilisest ravist, ravist radioaktiivse joodiga või radioterapiast.
- Endeemiline joodi defitsiit.



## Hüpotüreoidism

- Hüpotüreoidism mõjustab enam kui 5 miljonit inimest maailmas, paljud nendest ei tea, et neil on see haigus.
- Naistel esineb hüpotüreoidismi sagedamini kui meestel.
- Igast 4000 vastsündinust sünnib üks selle tõvega. Kui ravi ei rakendata, peetub lapse vaimne ja füüsiline areng.

## Hüpotüreoidismi sümptomid



Nahk kuiv, külm, müksödeem.  
Kõne ja kuulmise häired.  
Unisus, depressioon, letargia. Anoreksia, kõhukinnisus, lihastenõrkus.  
Südame laienemine, vedelik perikardi-, pleura- ja peritoneumi õõnes. Aneemia ja külma talumatus.

## Hüpotüreoidismi asendusteraapia

- Eesmärgiks on eutüreoidse (normaalne kilpnäärme funktsioon) seisundi saavutamine.
- Pikema poolväärtusaja ja stabiilse toime tõttu on valikravimiks **naatriumlevotüroksiin** ( $T_4$  e. **tetrajoodtüroniin**).
- **Trijoodtüroniini** ( $T_3$ ) eeliseks on kiirem toime.
- **Jood** – vajalik aine kilpnäärmehormoonide tootmiseks.

## Naatriumlevotüroksiin

- Sünteetiline ravim, mis on oma toimele identne hormooniga, mida toodetakse kilpnäärmes.
- Naatriumlevotüroksiin muudetakse perifeerselt  $T_3$ -ks ja sarnaselt organismi poolt sünteesitud hormoonile areneb ka sünteetilise levotüroksiini spetsiifiline toime  $T_3$  retseptoritele. Organism ei ole võimeline vahet tegema endogeense hormooni ja eksogeense levotüroksiini vahel.

## Naatriumlevotüroksiin

- Selleks, et oleks võimalus ravida patsienti vastavalt tema individuaalsetele vajadustele, kasutatakse erineva sisaldusega levotüroksiinnaatriumi tablette (50–200 µg).
- Individuaalne päevane doos määratakse vastavalt laboratoorsetele testidele ja peale kliinilist läbivaatust.

## Naatriumlevotüroksiin

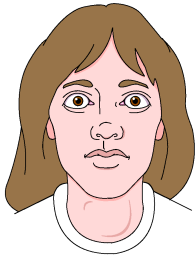
### Kõrvaltoimed:

Kui ületatakse levotüroksiini individuaalne taluvus või kui ravimit on üleannustatud, on võimalikud järgmised **hüpertüreoosile iseloomulikud tunnused**: tahhükardia, kardiaalsed arütmiaid, stenokardia, peavalu, lihaskrambid või -krampid, naha punetus, palavik, oksendamine, menstruatsioonihäired, treemor, rahutus, unetus, kaalukadu, kõhulahtisus.

## Hüpertüroidismi etioloogia

- Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) retseptori stimulatsioon (Gravesi tõbi) – 80% juhtudest
- TSH-st sõltumatu üleproduksioon (toksiline adenoom või struuma)
- Liigest joodist tingitud
- Subakuutne türeoidiit
- Ektoopiline produktsioon

## Hüpertüroidism



- Nahk punetav, soe ja niiske.
- Eksofalmia (punnsilmsus), struuma
- Lihaskrambid, krampid, treemor
- Isu tõus, kaalu langus, kõhulahtisus.
- Unetus, ärevus, rahutus
- Menstruatsioonihäired, aju pseudotuumor
- Tahhükardia, stenokardia, rütmihäired ja südamepuudulikkus.
- Müopaatia ja osteoporoos

## Hüpertüroidismi ravi

- Valik ravimite, radioaktiivse joodi ja kirurgia vahel sõltub kliinilisest pildist.
- Ravi algul esineb paari nädala pikkune latentsusperiood.
- Sümptomaatiline ravi –  $\beta$ -adrenoblokaatorid, kaltsiumikanalite blokaatorid, glükokortikosteroidid.

## Tiouratsiili derivaadid

### Propüülitiouratsiil

- Antitüroidne aine
- Inhibeerides ensüüme pärsivad  $T_3$  ja  $T_4$  teket.
- Propüülitiouratsiil pärsib lisaks perifeerias  $T_4$  muutumist  $T_3$ .

## Jood

- Tablettidena - kaaliumjodiid
- Lahusena – Lugol'i lahus

### Joodi toimetehhanism türeetoksikoosi korral

Joodi kõrged kontsentratsioonid veres

- vähendavad kilpnäärme vaskularisatsiooni
- joodihaaret
- türeoidhormoonide teket ja vabanemist.

Kui hüpertüreoidismi puhul kasutada joodi kauem kui 2 nädalat, tekib antitüreoidse toime suhtes tolerantsus.

### Joodi kõrvaltoimed

- Ülitundlikkusreaktsioonid: nahalööbed, larüngiit, bronhiit, seerumtõbi, ägedamatel juhtudel angioödeem ja kõriturse.
- Mürgistus algab ebameeldiva maitsega ("joodimaitse") ja kuumatundega suus. Võib tekkida limaskestade põletik, kopsuturse või fataalne nahalööve.

### Radioaktiivne naatriumjodiid (<sup>131</sup>I)

Koguneb kilpnäärmesse põhjustab rakkude nekroosi ja asendumist sidekoega.

T<sub>1/2</sub> kilpnäärmes on 6 päeva.

Näidustatud

- Diagnostika
- Hüpertüreoidism
- Kilpnäärme kartsinoom

### Radioaktiivne jood

- Kasutamisel ei ole registreeritud ühtegi surmajuhtumit.
- Võimalik hilise avaldumisega hüpotüreoidismi teke.
- Puuduseks on toime aeglane ilmumine ja raskused doosi leidmisel.

### Joodi teised näidustused

- Naha desinfitseerimiseks kasutatakse 5% joodi etanooli lahust.
- Paikselt desinfitseeriva vahendina kurgu ja neelu peitsimiseks - 0.85% joodi + 0,01% allatoini (põletikuvastane).

### Süsivesikute ainevahetust mõjutavad ravimid

## SÜSIVESIKUAINOVAHETUST MÕJUSTAVAD AINED

1. Kõhunäärme insulaaraparaat
2. Neerupealised

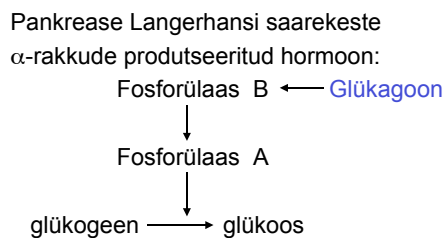
## Hormoonide mõju glükoosi ja maksa glükogeenisaldusele

	<u>Glükoosi hulk</u> veres	<u>Glükogeeni</u> hulk maksas
NEERUPEALISTE KOOR GLÜKOKORTIKOIDID	suureneb	suureneb
NEERUPEALISTE SÄSI ADRENALIIN	suureneb	väheneb
KÕHUNÄÄRE GLÜKAGOON	suureneb	väheneb
KÕHUNÄÄRE INSULIIN	väheneb	suureneb

## HÜPERGLÜKEEMILISE TOIMEGA AINED

1. Glükakoon
2.  $\beta$ -adrenomimeetikumid
3. Glükokortikoidid

## Glükakoon



## Suhkrutõbi

Suhkrutõve e. diabeedi puhul põhjustab insuliini sekretsiooni ja aktiivsuse vähenemine hüperglükeemia ja sekundaarselt ka häired valkude ja rasvade ainevahetuses.

## Diabeedi definitsioon (WHO)

Klass	Glükoosi tase veres (mmol/L)		
	Tühja kõhuga		2 h pärast OGTT
Diabeet	>6,7	ja/või	>10,0
Vähenenud glükoosi tolerantsus	<6,7	ja	6,7-10,0
Normaalne	<6,7	ja	<6,7

OGTT – suukaudne glükoositaluvuse test

### Diabeedi haiged jaotatakse

I tüüp diabeet (insuliinsõltuv)	II tüüp diabeet (insuliinist mittesõltuv)
Algab nooruses ja ei sõltu kehakaalust	Algab vanemas eas ja tavaliselt ülekaalulistel
Autoallergiline reaktsioon pankrease $\beta$ -rakkudele	Perifeersete kudede resistentsus insuliinile, insuliini sekretsiooni vähenemine ( $\beta$ -rakud kurnatakse välja).
Ravi: dieet, insuliin Peroraalsed antidiabeetilised ravimid ei ole efektiivsed.	Ravi: dieet, peroraalsed antidiabeetilised ravimid. <b>Resistentsetel juhtudel insuliin!</b>

### Diabeedi kliiniline pilt

- Hüperglükeemia
- Sümptomid valdavalt tingitud dehüdratatsioonist: polüuuria (liigkusesus), polüdipsia (liigjanusus), iiveldus ja oksendamine.
- Häiritud glükoosi kasutamine – letargia, nõrkus, kehakaalu vähenemine, kooma.
- Komplikatsioonid – ateroskleroosi kiirenemine, kardiovaskulaarsed haigused, neerukahjustus, neuropaatiad, silma kahjustus, infektsioonid, liigeskahjustused.

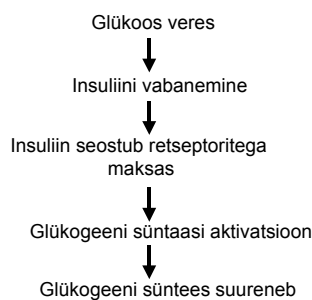
### Diabeedi ravi

- I tüüpi diabeedi ravis kasutatakse lisaks dieedile insuliini.
- II tüüpi diabeedi ravis kasutatakse dieeti, vajadusel sulfoonamiidi preparaate, biguaaniide või insuliini.

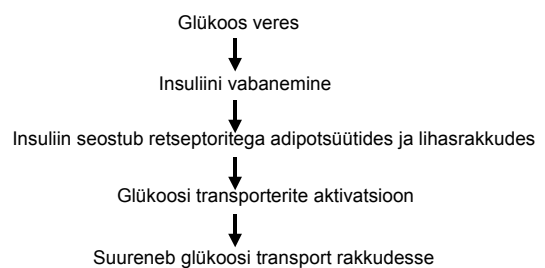
### Insuliin

- Pankrease Langerhans'i saarte  $\beta$ -rakkude hormoon.
- Sekretsiooni tõus peale sööki on kahefaasiline.
- $T_{1/2}$  normis 5-6 minutit.
- Langetab veresuhkru taset.
- Tugevaim stimulaator on glükoos.

### Insuliini toime (1)



### Insuliini toime (2)



## Insuliini toimed metabolismile

- Insuliin on hormoon, mis põhjustab ainete transporti ja talletumist rakus:
  - glükoos (glükogeen maksas ja lihastes)
  - aminohapped (valgusüntees lihastes)
  - lipiidid (triglütseriidid rasvkoes)
- Mõjutab glükoosi metabolismis osalevate ensüümide aktiivsust ja sünteesi.
- Põrsib glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi.
- Põrsib valkude lammutamist lihastes ja lipolüüsi rasvkoes.

## Insuliini preparaadid

Põhiline erinevus insuliinipreparaatide vahel on nende toime kestvuses, mis on mõjutatav erinevate lisanditega (tsink ja protamiiniühendid), mis seovad insuliini konjugaatidesse ja aeglustavad insuliini imendumist.

Insulin preparations			
Insulin preparation	Action	Peak activity (h)	Duration (h)
Regular	Rapid	1-3	5-7
Semilente	Rapid	3-4	10-16
Neutral protamine Hagedorn (NPH)	Intermediate	6-14	18-28
Lente	Intermediate	6-14	18-28
Ultralente	Prolonged	18-24	30-40

## Insuliini manustamine

Tavalised süstlad on peaaegu minevik.



### Insuliini pen

Eeltäidetud, ühekordne või täidetav, võimalik reguleerida ühekordset injektioonimahtu.



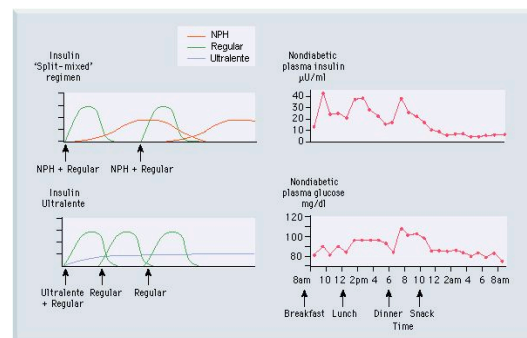
### Insuliinipump

Manustamine läbi subkutaanse kanüüli

Võimalik distantsjuhtimine (vanurid, kes ei suuda süstida)



## Insuliini ravi



## Insuliini kõrvaltoimed

- Hüpoglükeemia
- Allergia
  - **Kiire** reaktsioon, insuliinivastased IgE antikehad
  - **Aeglased** reaktsioonid (IgG), tavaliselt süstekohas
    - Võimalik desensitiseeriv ravi (90%)
- Resistentsuse tekkimise põhjuseks on insuliinivastased IgG antikehad.
- Lipodüstroofia süstekohas: seotud insuliinis olevate lisaainetega või loomseinsuliiniga.

## Hüpoglükeemia e. vaegsuhkurveres

- Vegetatiivsed sümptomid:
  - ärevus, nälg, nõrkus, higistamine, paresteesiad, südamepekslemine, treemor
- Neuroloogilised sümptomid:
  - kontsentreerumisraskused, segasusseisund, nõrkus, unisus, soojatunne, peapööritus, nägemise ähmastumine; äärmuslikul juhul teadvuse kaotus, krampid ja kooma.

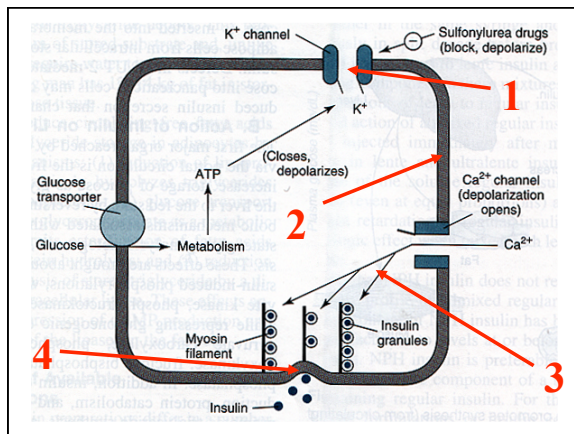
## Peroraalsed hüperglükeemilise e. antidiabeetilise toimega ained

- Sulfoonamiidid – glibenklamiid, gliikasiid
- Biguaaniidid – metformiin
- Tiasolidiinedioonid – rosiglitason,

## Sulfoonamiidid

Sulfoonamiidide mehhanism (vt järgmine joonis):

1. Blokeerivad  $\beta$ -rakkude  $K^+$ -kanali takistades sellega  $K^+$  väljavoolu.
2.  $\beta$ -rakkude depolarisatsioon.
3. Avanevad voltaaz-tundlikud  $Ca^{2+}$ -kanalid.
4. Intratsellulaarne  $Ca^{2+}$  kontsentratsiooni tõus põhjustab insuliini vabanemise intensiivistumise.



## Sulfoonamiidide kõrvaltoimed

- Hüperglükeemia kuni koomani.
- Iiveldus ja oksendamine, ikterus, agranulotsütoos, aneemia, allergia.
- Hüponatreemia (naatriumi vaegus)

## Biguaaniidid Metformiin

- Toimemehhanism:
  - Vähendavad maksas glükoosi teket.
  - Aeglustavad glükoosi imendumist.
  - Soodustavad insuliinist sõltuvat glükoosi kasutamist perifeersetes kudedes.
- Ei vabasta insuliini  $\beta$ -rakkudes.
- Ei põhjusta hüperglükeemiat, aga väldib hüperglükeemia teket.

## Metformiini kõrvaltoimed

- 20% patsientidel ägedad kõrvaltoimed – kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, metallimaitse suus, anoreksia.
- Kroonilisel manustamisel vitamiin  $B_{12}$  ja foolhappe imendumise häired.
- Neerupuudulikkuse ja hapnikuvaeguse (südamepuudulikkus) korral võib tekkida laktatsideemia (piimhappe rohkus veres).

## Tiasolidiindioonid

### Rosiglitason

- Täpne toimemehhanism teadmata
  - Krooniline toime: geenide ekspressioon, mis mõjustavad lipiidide ja suhkrute ainevahetust
  - Vähendavad lihastes ja rasvkoos glükoosresistentsust
  - Suurendavad glükoosi haaret rakku
  - Suurendavad glükoosi metabolismi
- Avaldavad komplekset toimet rasvade ja steroididele metabolismile, vererõhule, fibrinolüütilisele süsteemile.
- Antidiabeetiline toime on ilmselt seotud ennekõike keharasva vähenemisega ja perifeersetes väikestes lipotsüütide arenguga.

## Tiasolidiindioonide kõrvaltoimed

- Maksafunktsioonide häirumine.
- Kõrvaltoimetest esinevad aneemia, kaalu tõus, tursed ja plasma mahu suurenemine.

## Valguainevahetust mõjustavad ained

## Valguainevahetust soodustavad

- Somatotroopne ehk kasvuhormoon
- Meessuguhormoonid ja anaboolsed steroidid
  - Vahe on ainult kvantitatiivne (toimetugevuses), toimemehhanism on sama ja kõrvaltoimed sarnased.
  - Tänapäeval põhilised dopinguaained, meditsiinilisi näidustusi on suhteliselt vähe.

## Valguainevahetust soodustavad

- Somatotroopne ehk kasvuhormoon
- Akromegaalia – kasvuhormooni üleproduksioonist tingitud väljaulatuvate kehaosade (sõrmed, varbad, nina, lõug) suurenemine.

## Akromegaalia

Akromegaalia avaldumine erinevas vanuses



Normaalne ja akromegaalia patsiendi käsi

## Bromokriptiin

- Bromokriptiin on poolsünteetiline dopamiini agonist, mis stimuleerib dopamiini retseptorite aktiivsust *corpus striatum*'is ja hüpotaalamuses ning pärsib sellega hüpofüüsi eessagara hormoonide, eriti prolaktiini ja somatotropiini sünteesi.
- Akromegaalia (kasvuhormooni liiast põhjustatud väljaulatuvate kehaosade suurenemine).

Valguainevahetust mõjustavad  
meesuguhormoone käsitletakse viimases  
loengus