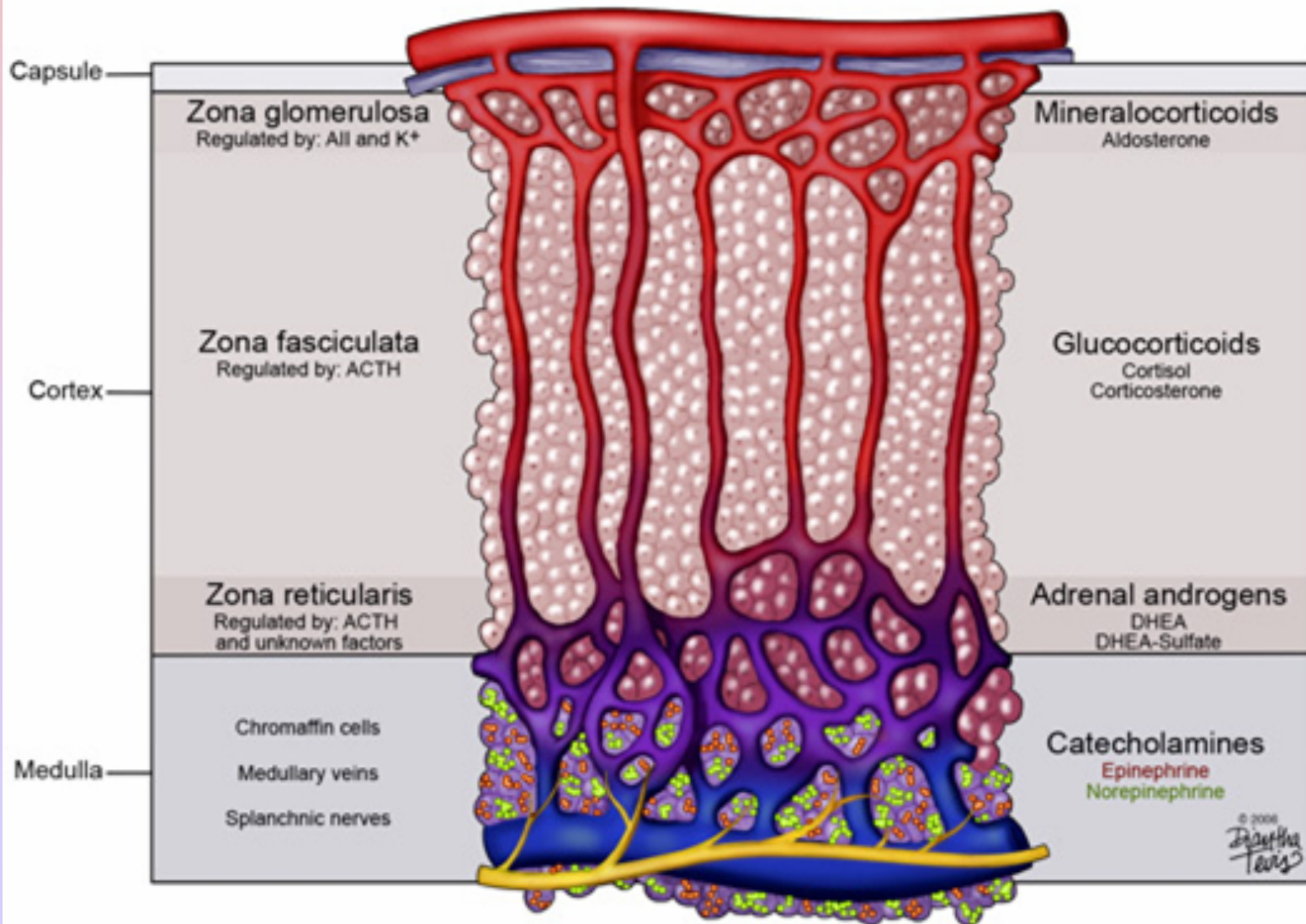


A histological section of an adrenal gland, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the outer adrenal cortex, which is divided into three layers: the outermost zona glomerulosa (staining dark purple), the middle zona fasciculata (staining pink with some purple), and the inner zona reticularis (staining pink). The innermost part of the image shows the adrenal medulla, which is less densely stained and has a more fibrous appearance. The overall structure is roughly circular, with the cortex surrounding the medulla.

# Glukokortikoidy



# Kůra nadledvin

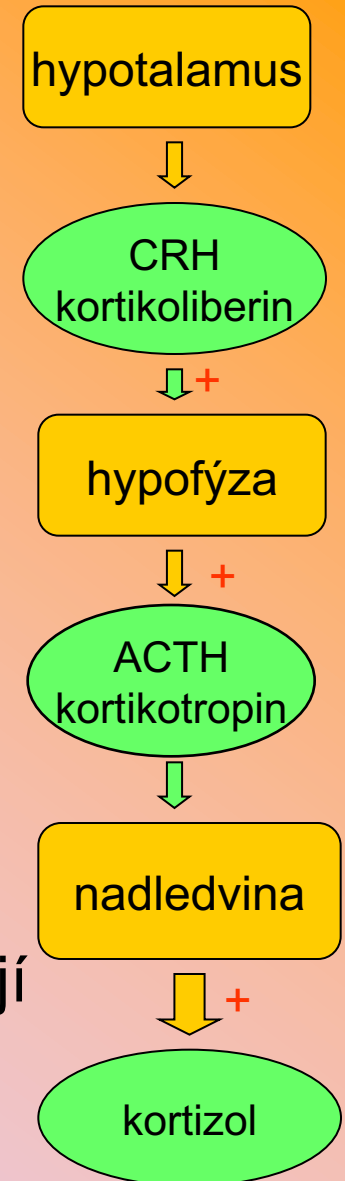


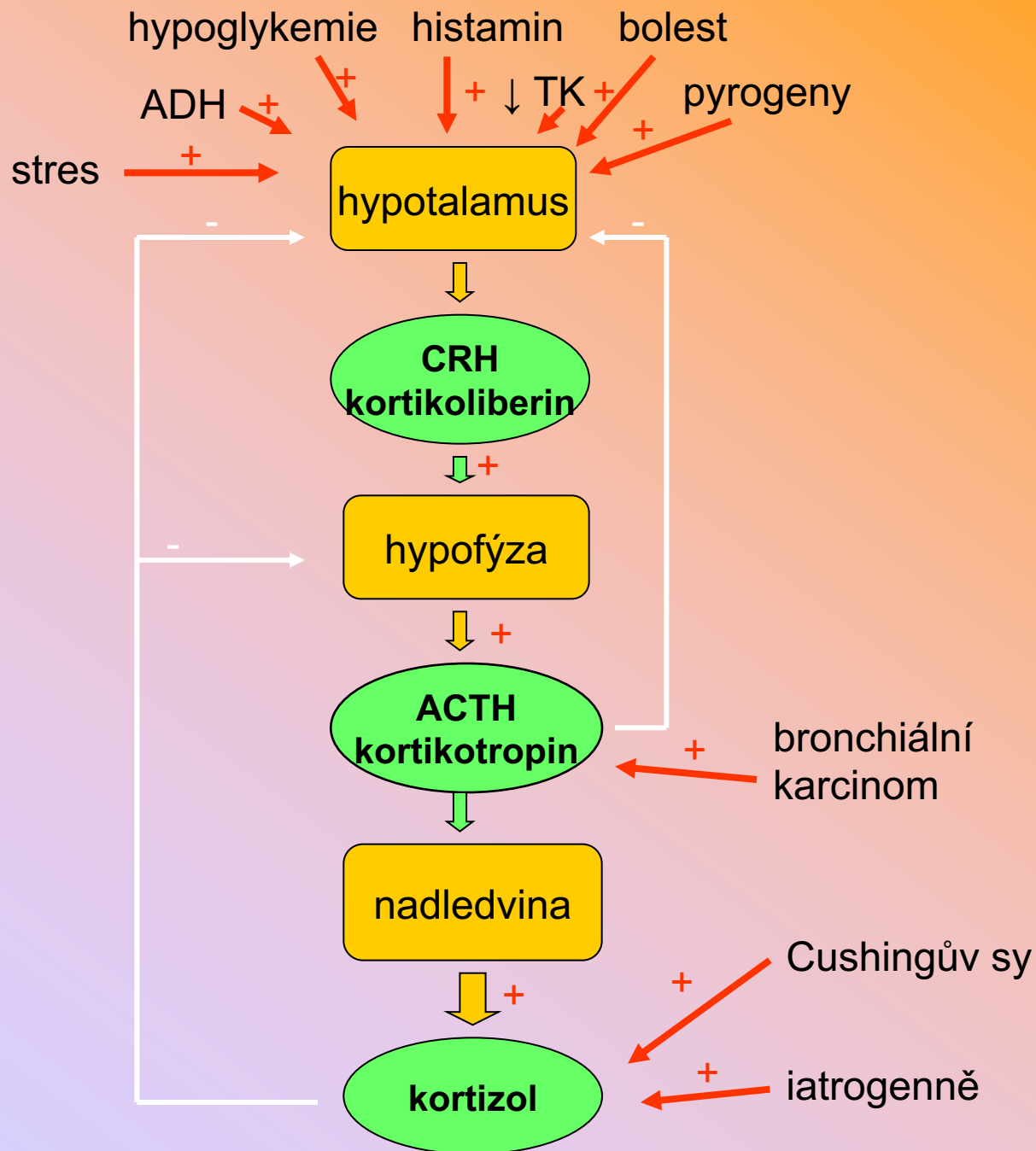
# Hormony kůry nadledvin

- Steriodní – tvoří se z cholesterolu
  - Mineralokortikoidy
  - Glukokortikoidy
  - Pohlavní hormony – v malé míře
  - (kortizol = hydrokortizon)

# Glukokortikoidy

- Receptor v cytoplasmě – pomalejší efekt
- Tvorba GK (glukokortikoidů):
  - **Hypothalamus** (nervové podněty)
  - Produkce **CRF** (corticotropin releasing factor)
  - Adenohypofýza uvolňuje **ACTH** (adenokortikotropní hormon)
  - **Zpětnovazebný** systém – kortikoidy inhibují vyplavení ACTH





# Sekrece GK

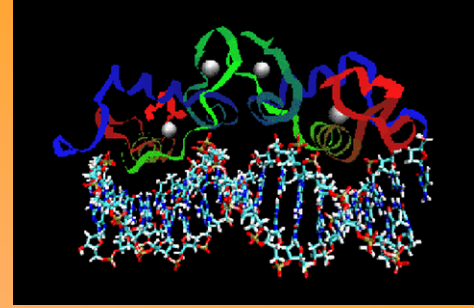
- sekrece je pulzní, cirkadiánní, s maximem v ranních hodinách (mezi 6. až 9. hodinou)
- při stresu se sekrece zvyšuje až 10x

Hodnoty produkce GK:

Klid            25-30 mg/denně

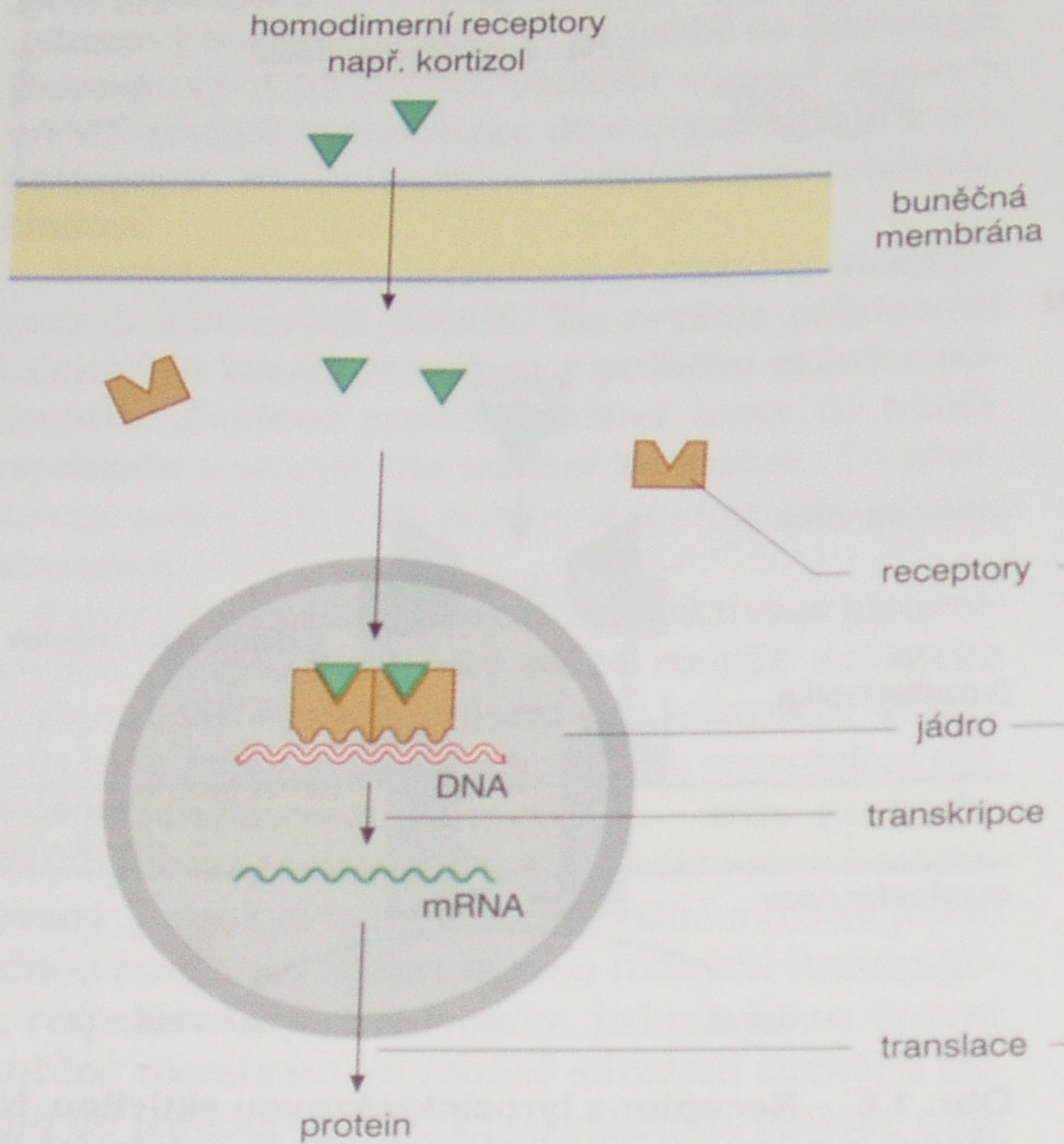
Stres            až 300 mg

# Mechanismus účinku



- **specifický**
  - vstup do nitra buňky
  - vazba na receptorový protein v cytoplasmě
  - vytvoření komplexu steroid + receptor
  - vstup do buněčného jádra
  - přiložení na úsek DNA, který řídí transkripci genů na mRNA
  - zesílení nebo inhibice transkripce určitého genu → ZMĚNA PROTEOSYNTÉZY







# Mechanismus účinku

- **Nespecifický**

- Ne všechny účinky GK lze vysvětlit genomovým mechanismem
- Steroidní receptory na membráně
- Modulují citlivost jiných receptorů (GABA)
- Vyšší koncentrace ovlivňují fluiditu membrán a sekundárně proteinové kanály
- Př. účinků: antialergický, status asthmaticus

# Hlavní účinky glukokortikoidů

## 1. **METABOLICKÝ** - GLUKOKORTIKOIDNÍ

- udržení normoglykémie
- stimulace glukoneogeneze z AMK  
v játrech při dlouhém nedostatku glc
- stimulace uvolňování AMK na periferii pro  
glukoneogenezi (odbourání svalů)
- katabolizmus bílkovin
- tuková tkáň – permissivní účinek na lipolytickou  
odpověď na katecholaminy

## 2. **PROTIZÁNĚTLIVÝ** – všechny typy zánětlivých reakcí

- inhibice tvorby cytokinů (IL, TNF)
- inhibice syntézy receptorů pro cytokiny
- inhibice syntézy mediátorů zánětu  
(prostaglandiny, leukotrieny, faktor aktivující destičky) → inhibice elastáz, kolagenáz
- inhibice komplementové kaskády
- inhibice uvolňování kys. arachidonové



### 3. IMUNOSUPRESIVNÍ

- inhibice rozpoznání antigenu
- inhibice expozice antigenu na buň. povrchu
- inhibice aktivace T-lymfocytů
- inhibice fagocytózy
- blokování buněčného cyklu  
buňka v G0 nepřejde do G1  
(antiproliferativní účinek)

## 4. Další účinky – dle orgánových systémů

- **Krev a lymfatický systém** - snižují počet cirkulujících lymfocytů a eozinofilů, zvyšují množství erys, trombocytů a Hb
- **Ledviny a KVS** - permisivní účinek pro zachování normální funkce, zvýšení senzitivity ke katecholaminům a angiotenzinu II
- **CNS** - regulace nálady, vysoké dávky – psychotické poruchy
- **GIT** - zvyšují gastrickou sekreci HCl a pepsinu (nezpůsobují vředy, jen zhoršení)
- **Kostní metabolismus** - vyvolávají negativní Ca bilanci, sklon k osteoporóze
- **Vývoj plodu** - zrání plic, tvorba surfaktantu, podává se při hrozícím předčasném porodu

# Účinnost glukokortikoidů

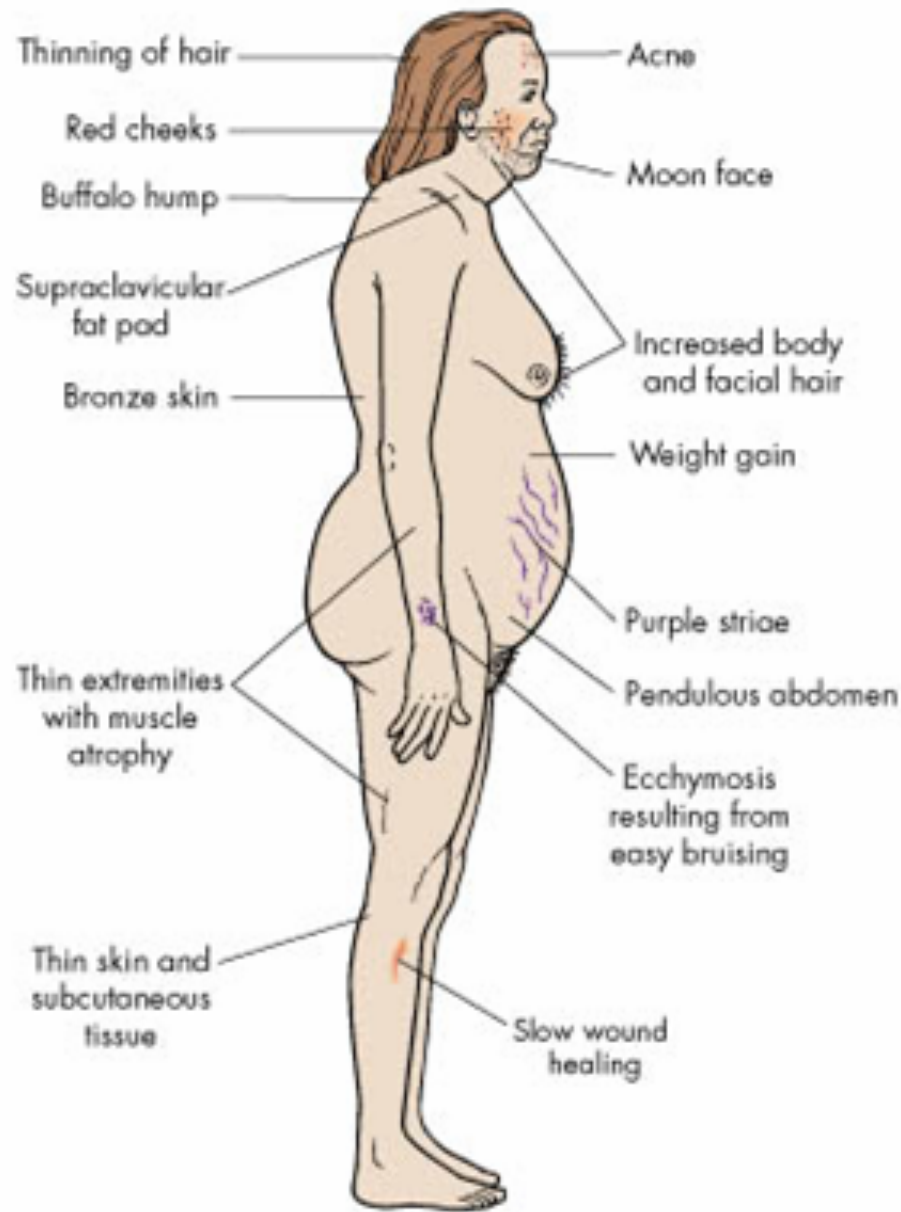
	antiflogistický efekt	retence sodíku
Kortizol - referenční	1	1
kortizon	0,8	0,8
prednison	4	0,8
prednisolon	4	0 / 0,8
triamcinolon	5-10	0
betametazon	25	0
dexametazon	25	0



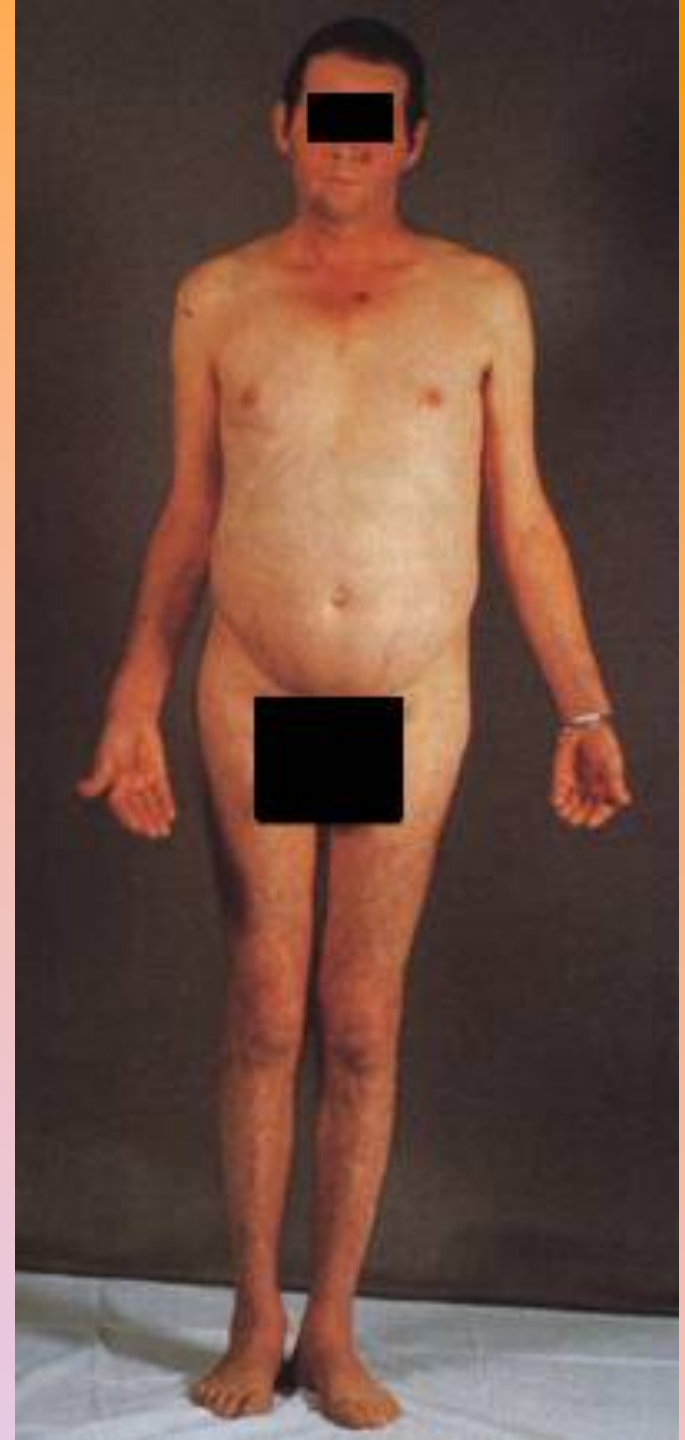
# Nežádoucí účinky

- Jednorázové podání i velké dávky je téměř úplně bezpečné
- Čím déle se podávají, tím vyšší riziko

**iatrogeenního Cushingova syndromu**



**Figure 47-9** Common characteristics of Cushing's syndrome.



# Další nežádoucí účinky

- imunosuprese (mykózy)
- zpomalené hojení ran
- aktivace žaludečních a duodenálních vředů
- generalizace infekčních onemocnění (TBC)  
- imunosuprese
- úbytek svalové hmoty a svalová slabost -  
glukoneogeneze
- osteoporóza (↑aktivita osteoklastů)
- zpomalení růstu u dětí, lze dohnat po  
vysazení
- strie, atrofie kůže



# Další nežádoucí účinky

- hyperglykémie → hyperglyceridemie, obezita
- při snížené sekreci inzulinu vzniká **steroidní diabetes**
- retence sodíku a hypokalémie
- euforie, psychózy, závislost
- ↑ srážlivost krve
- glaukom

# Nežádoucí účinky **atrofie nadledvin**

- při dlouhodobém podávání vysokých dávek se zablokuje sekrece ACTH → atrofie nadledvin
- při náhlém vysazení + zátěži může vzniknout šokový stav
- prevence: postupné vysazování, aplikace ACTH

# Nežádoucí účinky **lokální aplikace**

- dutina ústní: mykózy v dutině ústní, chrapot  
(prevence: výplach úst po aplikaci)
- kůže: atrofie, teleangiektazie, akné
- oko: glaukom, katarakta



# Prevence NÚ

- Co nejnižší účinná dávka co nejkratší dobu
- Lokální aplikace
- Kombinace s imunosupresivy umožňuje snížení dávky
- Dle cirkadiánního rytmu (1x denně ráno)
- Vyhýbat se depotním přípravkům (suprese osy HT-HF, atrofie tkáně)
- Postupné snižování dávek

# Kontraindikace

- hypertenze
- srdeční insuficience
- chronická insuficience ledvin
- peptidické vředy
- diabetes
- glaukom
- psychózy
- bakteriální infekce bez ATB léčby

# Hlavní terapeutické účinky GK

- Protizánětlivý
- Imunosupresivní a protialergický
- Antiproliferativní
- Substituční terapie

# Indikace

## 1. FYZIOLOGICKÉ DÁVKY

- insuficience: kortizol + fludrokortizon (mineralokortikoid)
- I: Addisonova choroba





# Indikace

## 2. FARMAKOLOGICKÉ DÁVKY

- protizánětlivá a imunosupresní terapie  
asthma bronchiale  
alergická onemocnění  
hypersenzitivní reakce  
lokálně v dermatologii  
autoimunitní onemocnění  
prevence rejekce transplantátu

- onkologie  
akutní lymfoplastická leukemie  
tumor mozku (navíc antiedematózní a antiemetický  
účinek)

# Dávkovací schémata v terapii glukokortikoidy

1. MEGADÁVKY
2. INTENZIVNÍ TERAPIE
3. PULZNÍ TERAPIE
4. PROLONGOVANÁ TERAPIE

# Dávkovací schémata v terapii glukokortikoidy

## 1. MEGADÁVKY

- 2-4 gramy metylprednizonu
- I: polytrauma, šok



# Dávkovací schémata v terapii glukokortikoidy

## 2. INTENZIVNÍ TERAPIE

- $\geq 500$  mg i.v. za 24 hodin
- I: mozkový edém, poranění míchy  
tyreotoxická krize, hypoglykemické koma  
status asthmaticus, anafylaktický šok
- max. 5-7 dní, pak vysazení bez následků

# Dávkovací schémata v terapii glukokortikoidy

## 3. PULZNÍ TERAPIE

- 1 g metylprednizonu 3-5x v různých intervalech
- Výhoda: snížení NÚ  
není potlačena osa HT-HF

# Dávkovací schémata v terapii glukokortikoidy

## 4. PROLONGOVANÁ TERAPIE

- hlavně pro protizánětlivý a imunosupresní účinek
- I: chronická a onkologická onemocnění