




---

---

---

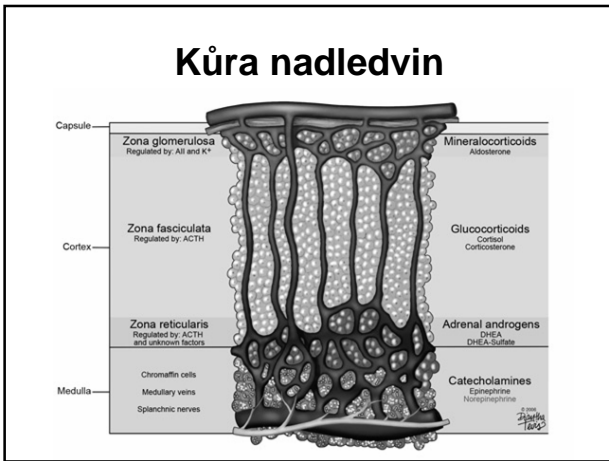
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Hormony kůry nadledvin**

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

---

---

---

---

---

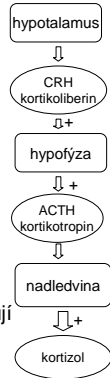
---

---

---

## Glukokortikoidy

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




---

---

---

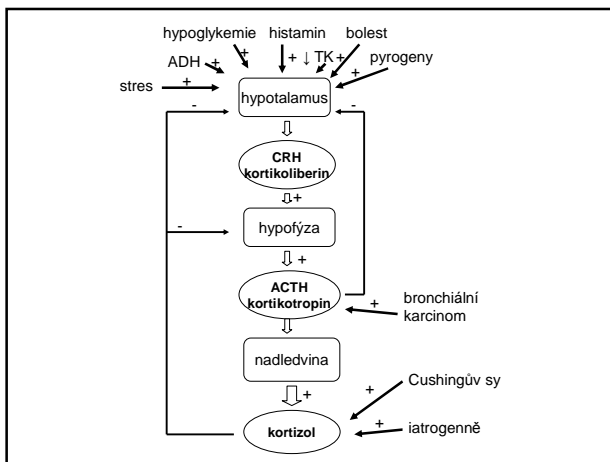
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Sekrece GK

- sekrece je pulzní, cirkadiální, 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

---

---

---

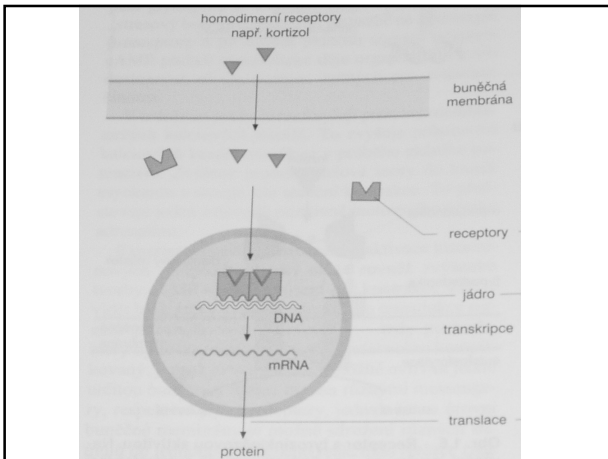
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## 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

**iatrogenního Cushingova syndromu**

---

---

---

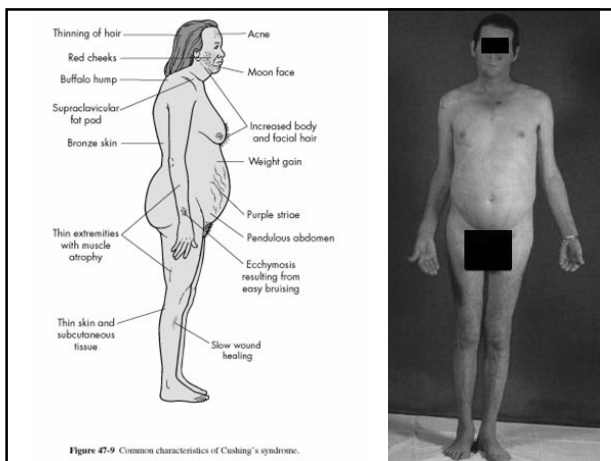
---

---

---

---

---




---



---



---



---



---



---



---

### 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 izulinu 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 nejnížší účinná dávka co nejkratší dobu
- Lokální aplikace
- Kombinace s imunosupresivy umožňuje snížení dávek
- Dle cirkadiálního 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

---

---

---

---

---

---

---

---