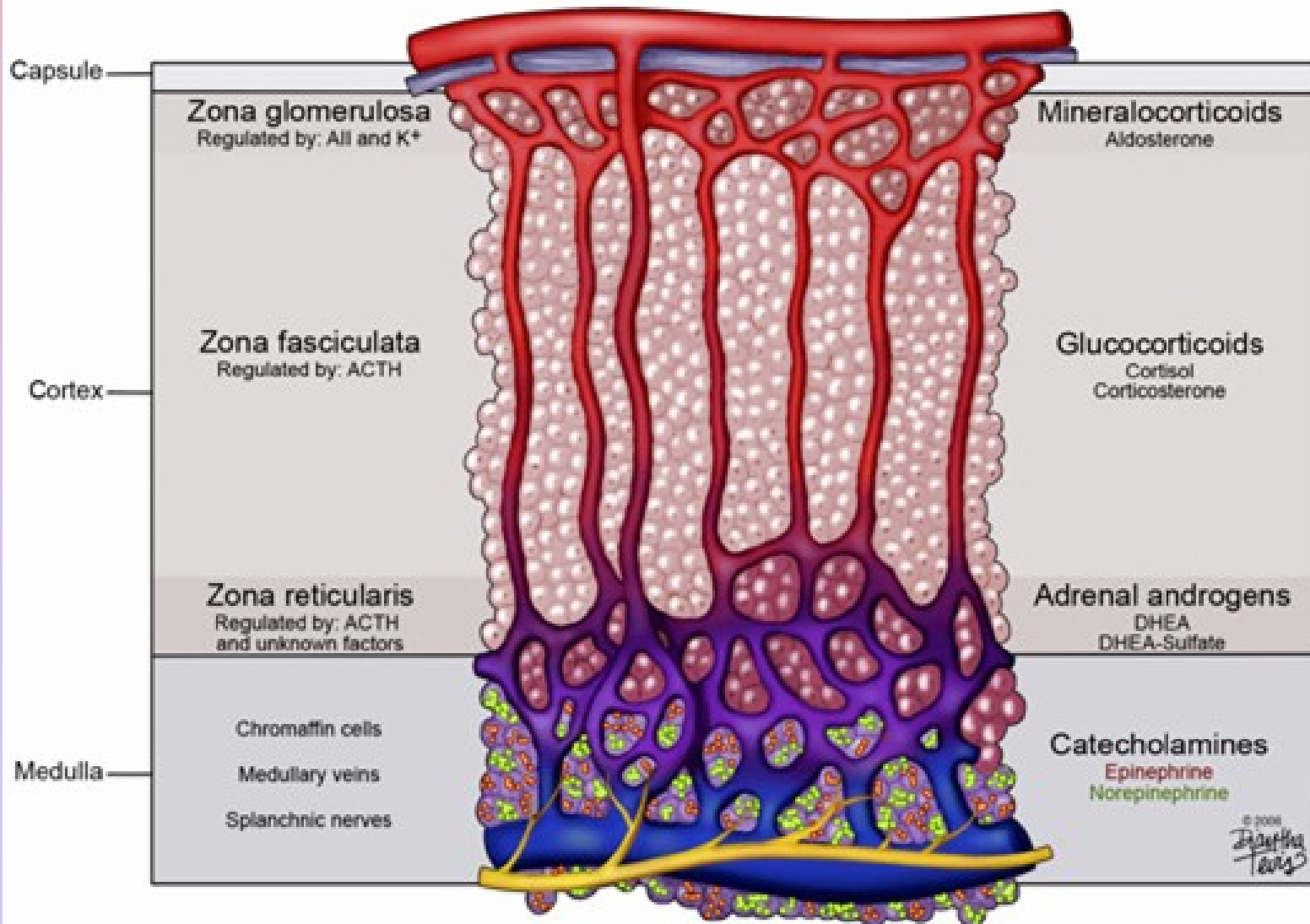


A histological section of the adrenal cortex, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the characteristic three-layered structure of the cortex. The outermost layer is the zona glomerulosa, composed of small, rounded cells. The middle layer is the zona fasciculata, consisting of larger, columnar cells arranged in radial cords. The innermost layer is the zona reticularis, which is a thin layer of cells with a more complex, interconnected arrangement. The central part of the image shows a cross-section of a blood vessel. The overall appearance is that of a well-organized, highly vascularized tissue.

# Glukokortikoidy

# Kůra nadledvin

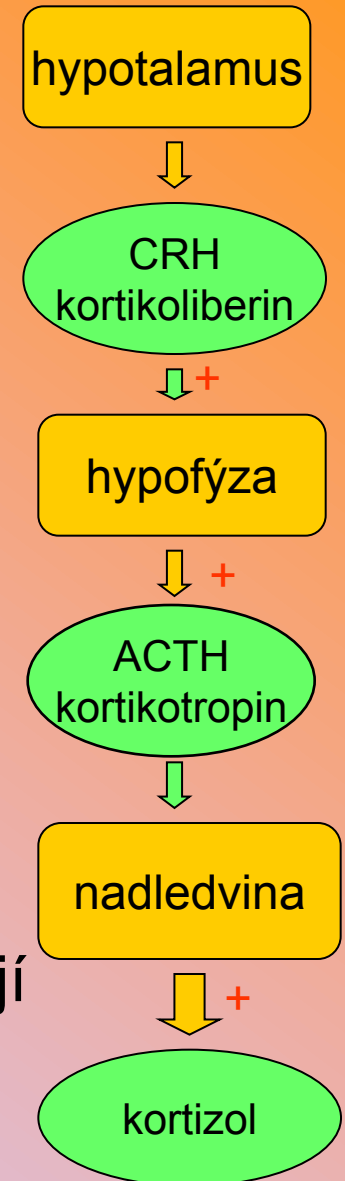


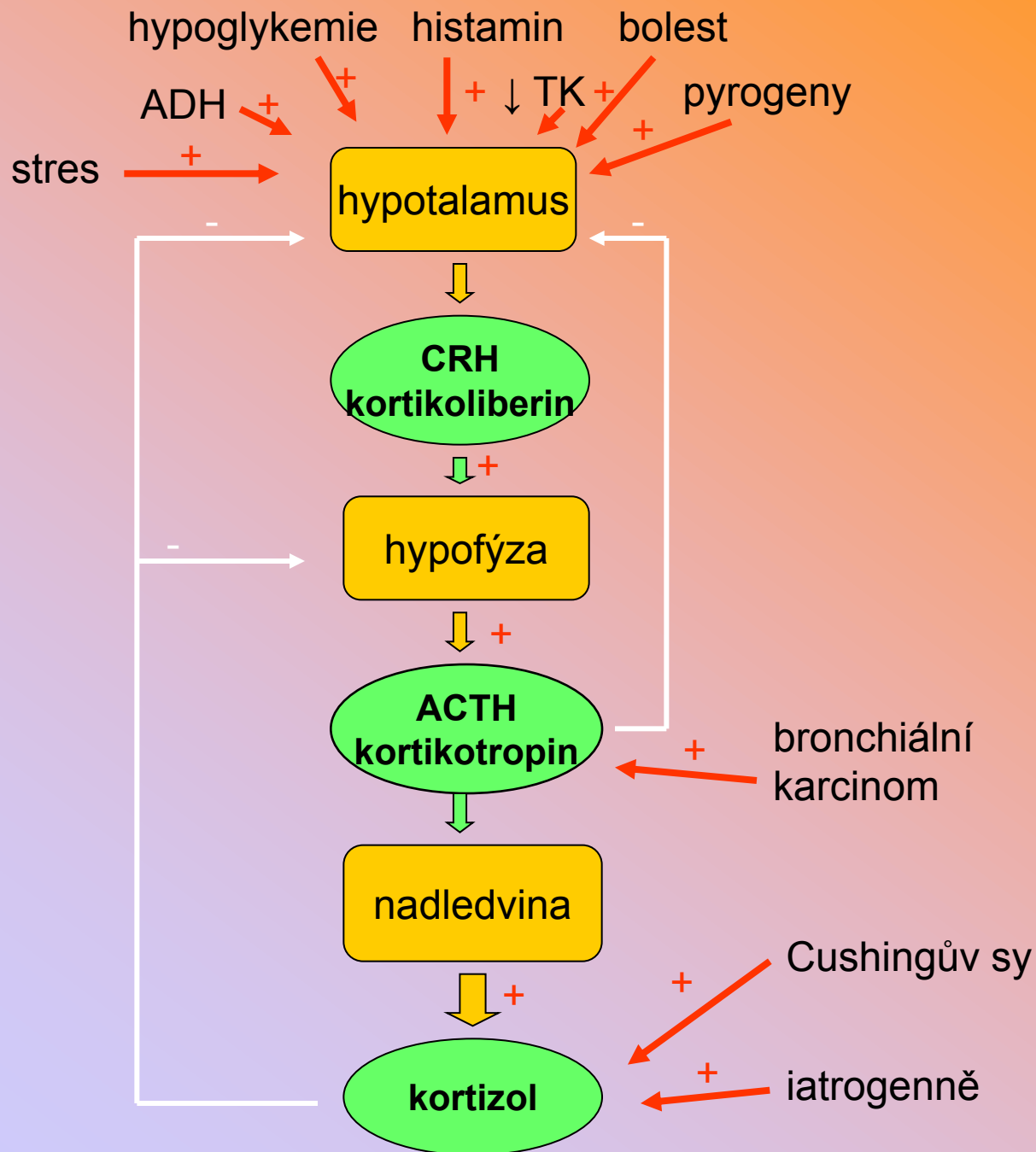
# Hormony kůry nadledvin

- 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)
  - **Zpětnovazebný** systém – kortikoidy inhibují vyplavení ACTH





# Sekrece GK

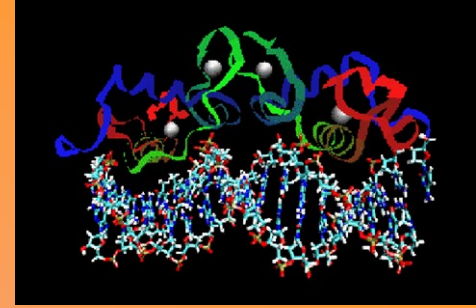
- sekrece je pulzní, cirkadiánní, s maximem v ranních hodinách (mezi 6. až 9. hodinou)
- při stresu se sekrece zvyšuje až 10x

Hodnoty produkce GK:

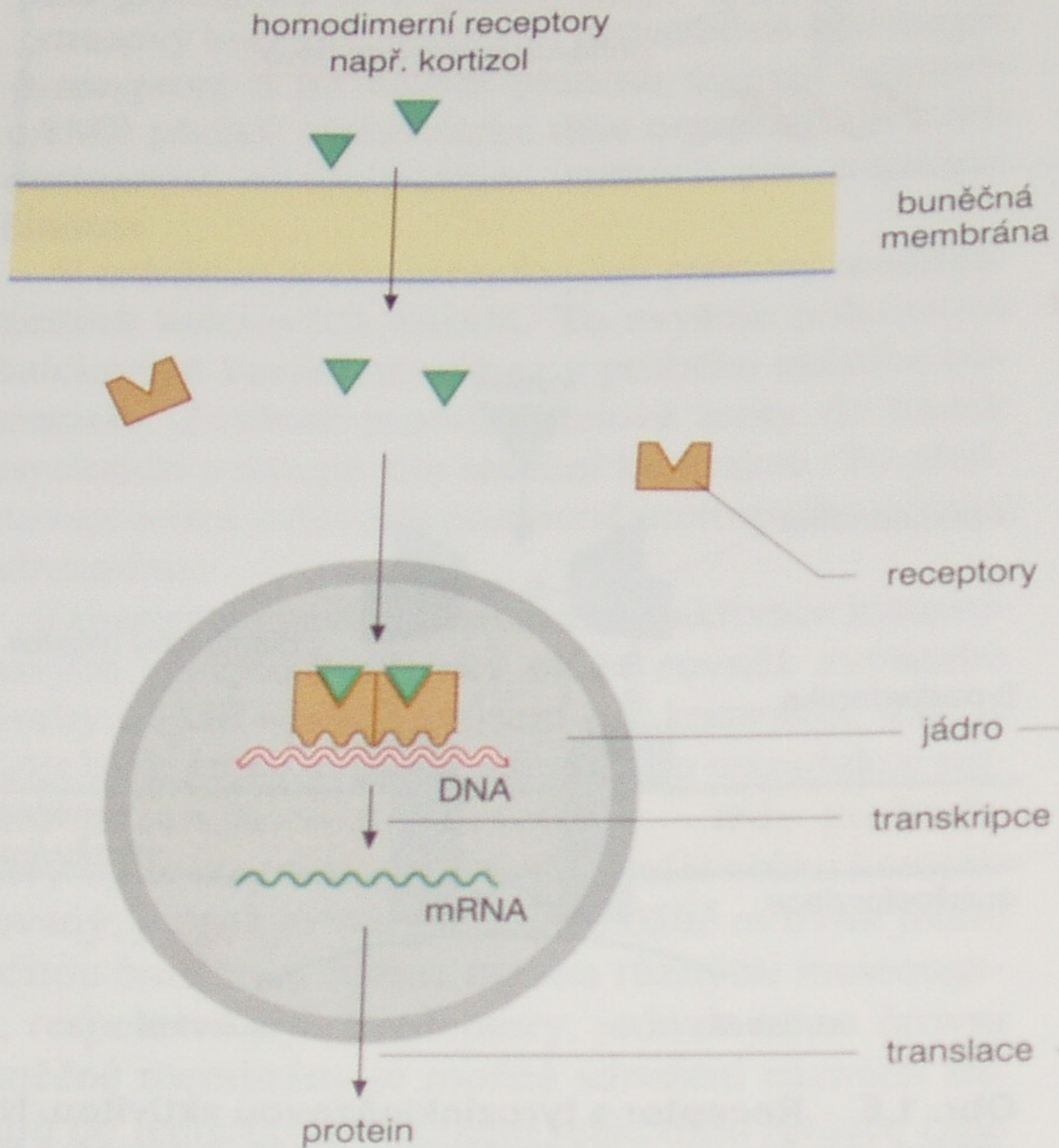
Klid            25-30 mg/denně

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 periférii 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

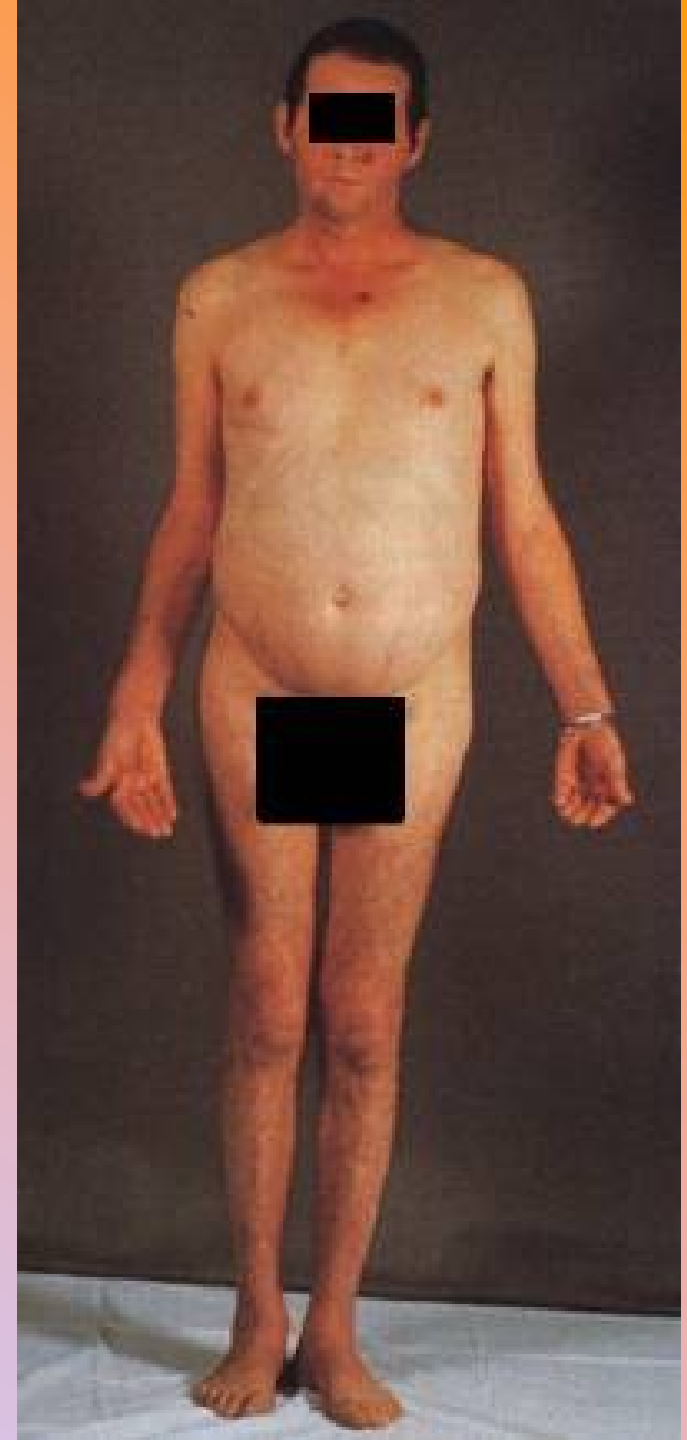
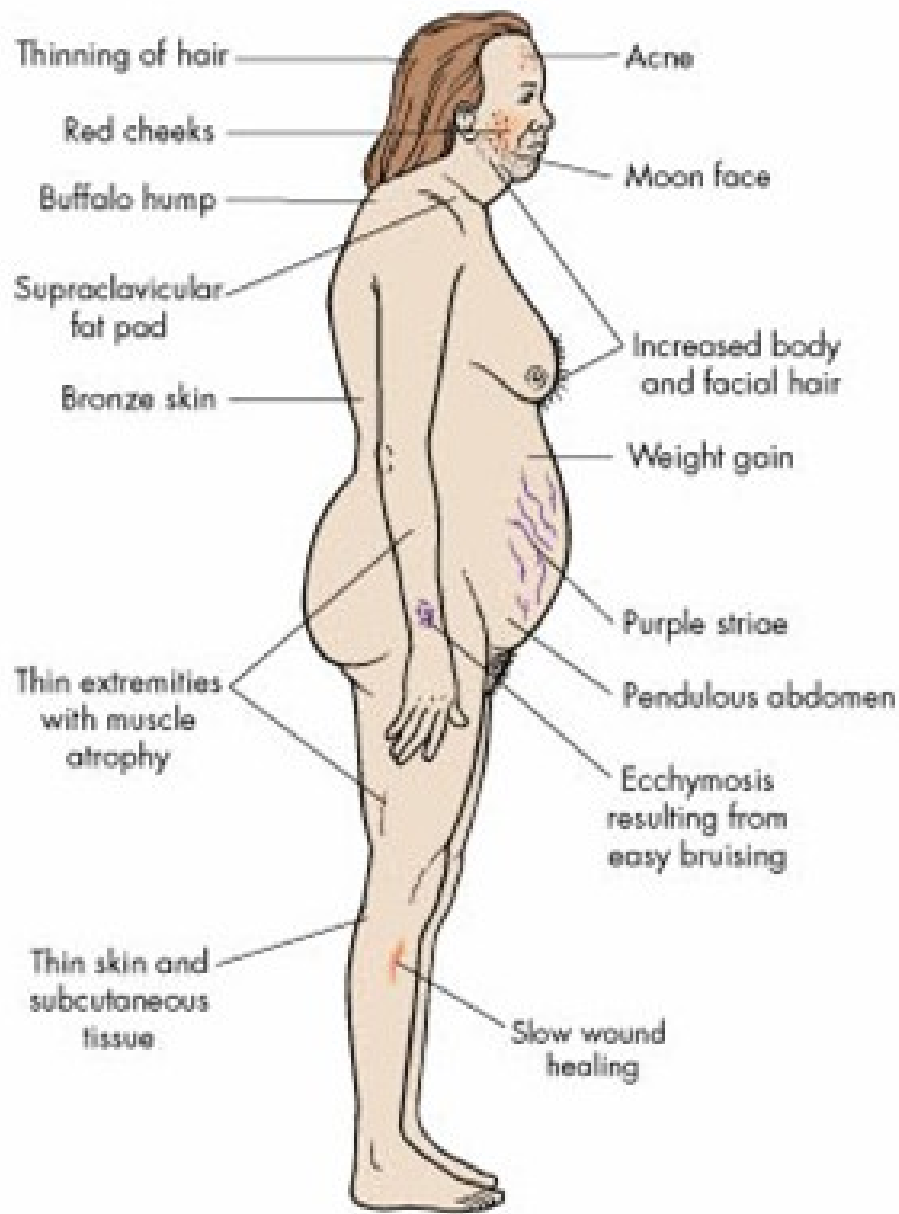
# Účinnost glukokortikoidů

	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**



**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 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, teleangiiektazie, akné
- oko: glaukom, katarakta

# Prevence NÚ

- Co nejnižší účinná dávka co nejkratší dobu
- Lokální aplikace
- Kombinace s imunosupresivou umožňuje snížení dávky
- 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