

# Glukokortikoidy

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

# Glukokortikoidy - fyziologie

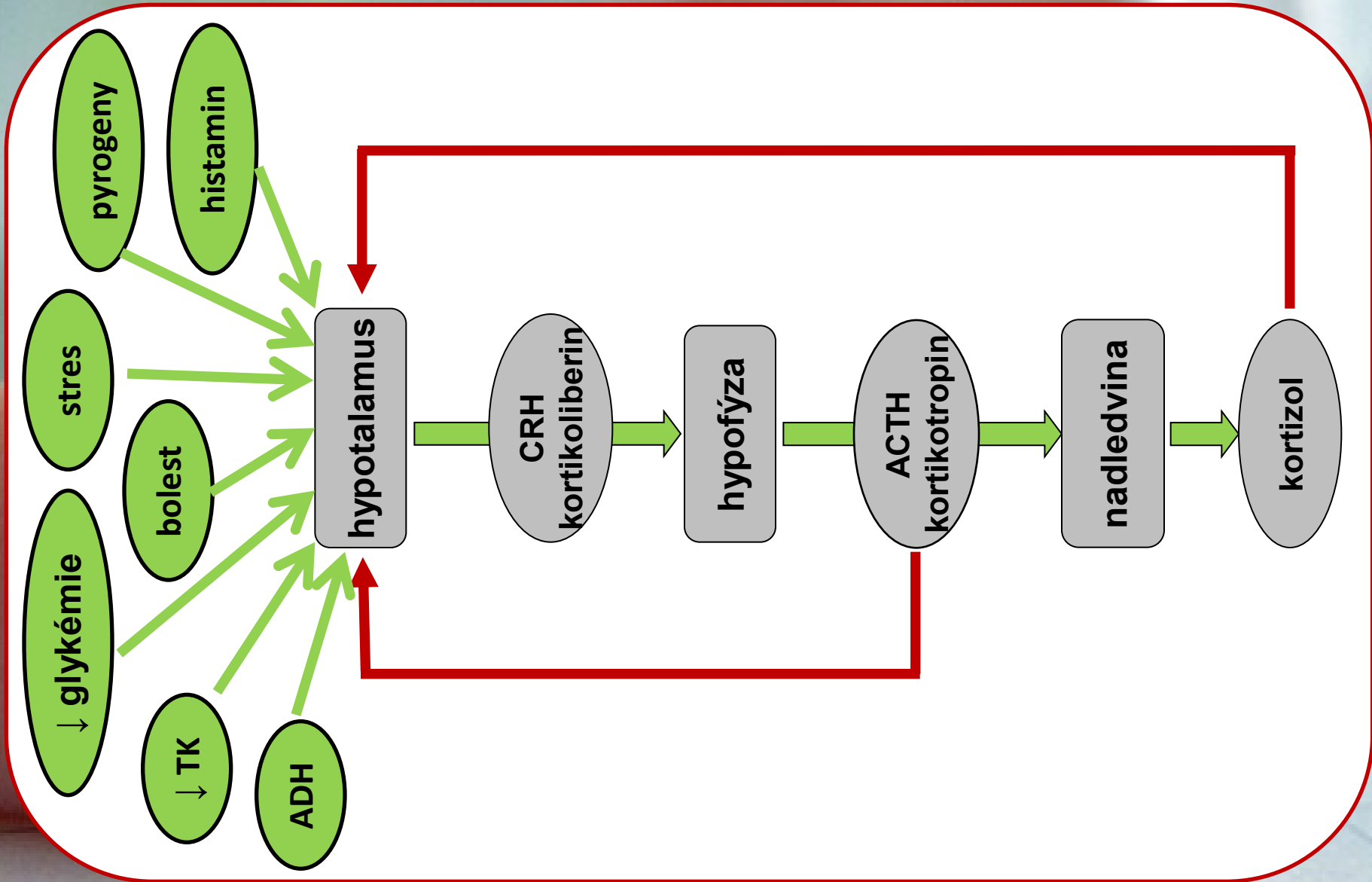
Kůra nadledvin: *zona glomerulosa* – mineralokortikoidy

*zona fasciculata* – glukokortikoidy

*zona reticularis* – androgeny, estrogeny,  
gestageny

- kortizol/hydrokortizon, kortizon, kortikosteron
- specifické intracelulární receptory
- hypotalamo-hypofyzární zpětnovazebná regulace
- gluko- i mineralokortikoidní účinek
- účinky : permisivní  
aktivizující

# Glukokortikoidy - regulace



# Glukokortikoidy – fyziologie

## Endogenní sekrece

- syntéza „*on demand*“, neskladují se syntetizované
- v plazmě volný 10% zbytek vázáno
- rychlost syntézy kontroluje ACTH
- hydroxylace za katalýzy CYP450
- **klidová** 20 -25 mg/den
- **stresová** až 10x více
- cirkadiánní charakter uvolňování

# Glukokortikoidy - receptory

## Glukokortikoidní receptor

- intracelulární receptory přítomné ve všech tkáních
- bez přítomnosti hormonu inaktivované *heat-shock* proteiny
- dimerizace komplexu receptor-hormon → translokace do jádra → vazba na GRE → zvýšená exprese genů

# Glukokortikoidy – fyziol. účinky

## Metabolické

- zasahují do metabolismu tuků, cukrů i bílkovin

### Cukry

- ↓ uptake Glu buňkami
- ↑ glukoneogeneze



**hypoglykémie** = ↑ uvolnění inzulínu  
→ ↑ ukládání glykogenu v játrech,  
lipogeneze

### Bílkoviny

- ↑ uvolňování AK z bílkovin, ↓ syntézy bílkovin =  
**katabolismus + atrofie**

### Tuky

- ↑ lipolýzy, usnadnění absorpce, **redistribuce**

# Glukokortikoidy – fyziol. účinky

## Metabolické

- ↓ fce osteoblastů a ↑ osteoklastů
  - ↓ resorpce  $\text{Ca}^{2+}$  v ledvinách a ze střeva
  - zásah do metabolismu kolagenu = **potlačení tvorby vaziva**
  - **mineralokortikoidní efekt**
- } osteoporóza

## CNS

- podílejí se na **regulaci nálady**
- většinou „příjemné“ pocity, pocit „svěžesti“ i díky metabolickým efektům
- cirkadiánní rytmy – vyšší aktivita dopoledne
- po vysokých dávkách euforie/psychotické poruchy

# Glukokortikoidy – fyziol. účinky

## **Ionty**

- snížení kalcémie a celkově množství vápníku v těle

## **GIT**

- ↑ produkce HCl a pepsinu
- riziko gastrických vředů, obzvláště při kombinaci s NSPZL

## **Krev**

- ↑ trombocyty a erytrocyty a hemoglobin
- ↓ cirkulující lymfocyty a eozinofily

## **Plod**

- stimulace tvorby surfaktantu
- vývoj orgánů, zrání střevních enzymů
- inhibice růstu kostí



# Glukokortikoidy – permisivní úč.

## **Katecholaminy**

- kalorigenní efekt
- lipolytický efekt

## **Srdce**

- ↑ senzitivita ke katecholaminům a angiotenzinu II
- ↑ kontraktility a tonu myokardu

## **Ledviny**

- nutné pro správnou glomerulární filtraci a tubulární clearance, zabraňují přestupu vody do buněk, udržují objem extracelulární tekutiny

# Glukokortikoidy – regulační úč.

## **Suprese hypotalamo-hypofyzární osy**

- až úplná suprese uvolnění kortikoliberinu

## **Vazotropní účinek**

- ↑ rezistence (katecholaminy)
- ↓ cévní permeability

## **Na IS**

- v místě akutního zánětu
- v místě chronického zánětu
- v lymfoidní tkáni

## **Mediátory zánětu**

- pokles tvorby cytokinů a prostaglandinů

# Glukokortikoidy – patofyziologie

## **Addisonova choroba**

- při destrukci nadledvin nebo sekundární
- svalová slabost, hypotenze, deprese, anorexie, úbytek hmotnosti, hypoglykémie
- nedostatečná reaktivita na zátěžové situace
- terapie substituční

## **Cushingův syndrom**

- primární nebo sekundární
- pod obrazem steroidního diabetu
- terapie chirurgická s následnou substitucí

# Glukokortikoidy – terapeutické úč.

## **Protizánětlivý**

- blok fosfolipázy A<sub>2</sub>

## **Protialergický**

- inhibice rozpoznání alergenu
- inhibice efektorové fáze

## **Imunosupresivní**

- v místě akutního zánětu
- v místě chronického zánětu
- v lymfoidní tkáni

## **Antiproliferativní**

- blok buněčného cyklu

# Glukokortikoidy – terapeutické úč.

## Účinnost glukokortikoidů

Látka	Ekvipot. dáv.	Antiflog. efekt	Mineral. e.
kortizol	20 mg	1	1
kortizon	25 mg	0,8	0,8
prednison	5 mg	4	0,8
prednisolon	5 mg	4	0
methypredn.	4 mg	5	0
triamcionol	4 mg	5-10	0
dexametazon	0,75 mg	25	0
betametazon	0,6 mg	25	0
fludrokortizon	-	10	125

# Glukokortikoidy – terapeutické úč.

## Délka působení glukokortikoidů

- 1-4x účinnější než kortisol
  - prednisolon, prednison
  - hydrokortison

krátkodobě působící
- 5-15x účinnější než kortisol
  - methylprednisolon
  - triamcinolon
  - paramethason
  - fluprednisolon

střednědobě působící
- cca 30x účinnější než kortisol
  - betametason
  - dexamethason

(silnější suprese osy)  
dlouhodobě působící

# Glukokortikoidy – indikace

## **Protizánětlivá a imunosupresivní terapie**

- asthma bronchiale
- lokální terapie
- hypersenzitivní reakce
- anafylaktický šok
- autoimunitní onemocnění
- prevence rejekce štěpu

## **Onkologické indikace**

- součást kombinovaných režimů
- edém mozku u cerebrálních metastáz

## **Ostatní**

- horská nemoc
- maligní exoftalmus

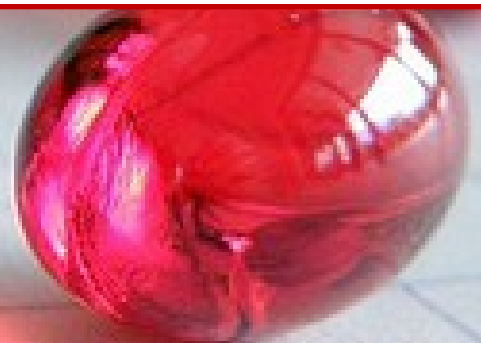
# Glukokortikoidy – indikace

## **Substituční terapie**

- nejmenší nutné dávky
- hydrokortizon 30 mg a fludrokortizon 0,05-0,3 mg/den
- při zátěži a stresu nutno dávku zvýšit

## **Diagnostika – dexametazonový supresní test**

- testování schopnosti suprese H-H osy u pacientů se ↑ koncentrací kortizolu
- dif. diagnostika
- dávka 1-2 mg / 8-16 mg





# Glukokortikoidy – typy ter. režimů

## Krátkodobá aplikace vysokých dávek

### **A) jednorázová (2-4 g methylprednizolonu)**

- polytraumata, septický, toxický šok
- hydrokortizon 30 mg/kg

### **B) opakovaná (methylprednizolon, hydrokortizon, dexametazon)**

- anafyl. šok, status asthmaticus, hypoglykemické koma...
- délka trvání max. 48 h
- výjimečně až 7 dní

# Glukokortikoidy – typy ter. režimů

## **Pulzní terapie**

- krátkodobé infuze několik dnů za sebou
- původně u rejekce transplantátů
- dnes převážně u imunitně podmíněných onemocnění rezistentních ke standardní terapii

## **Prolongovaná terapie**

- ve většině oborů
- především pro antiflogistické a imunosupresivní účinky
- dávkování a délka závisí na aktuálním stavu pacienta
- rozdíly v síle, délce trvání a četnosti než. účinků
- ne hydrokortizon vzhledem k mineralokort. aktivitě.

# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

## **Před zahájením terapie**

- vyléčení všech infekcí
- vyšetření glykémie nalačno
- kompenzace diabetu
- preventivní aplikace vit. D
- antiulceróza



# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

## **V průběhu terapie**

- kontrola kompenzace DM
- monitoring steroidních depresí
- prevence myopatie a osteoporózy
- prevence trombembolií
- v pediatrii konzultace se střediskem pro terapii růst.

hormonem

# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

## Prevence

- aplikace nejmenší účinné dávky
- pokud možno lokální aplikace
- kombinace s jinými léčivy
- cirkadiánní terapie/alternující terapie
- minimalizace použití depotních přípravků



# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

## Imunosuprese

- ↑ vnímavost k infekcím, aktivace latentních infekcí
- zpomalené hojení ran
- i u lokálního podání

## Útlum endogenní tvorby glukokortikoidů

- akutní insuficience při náhlém vysazení vyšších dávek
- prevence = ukončovat terapii **postupným snižováním dávek**

## Osteoporóza

- riziko jen u chronické terapie
- denzitometrické vyšetření

## Mineralokortikoidní účinek

- retence vody a  $\text{Na}^+$
- ↑ TK, ztráta  $\text{K}^+$

# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

**Hyperglykémie, steroidní diabetes**

**Svalová slabost, myopatie, atrofie**

**Psychotropní účinky**

- nespavost, motorický neklid, vertigo, euforie, deprese
- psychický návyk

**GIT**

- exacerbace gastrických vředů
- střevní perforace, akutní pankreatitida

**KVS**

- HT, ateroskleróza, kardiomyopatie, ↑ koagulopatie, arytmie

# Glukokortikoidy – nežádoucí úč.

## Oko

- indukce glaukomu
- korneální ulcerace u herp. keratitid

## Endokrinní

- útlum růstu u dětí (terapie delší než 6 měsíců)
- amenorea, pokles potence a libida

## Kůže

- atrofie
- intradermální krvácení
- akné, hirsutismus



# Glukokortikoidy – interakce

**Zvýšení účinnosti:** ↑↑ vysoké dávky salicylátů  
hypoalbuminémie  
jaterní nedostatečnost

**Snížení účinnosti:** BZD, barbituráty, rifampicin,  
hydantoiny