

Glukokortikoidy

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Glukokortikoidy - fyziologie

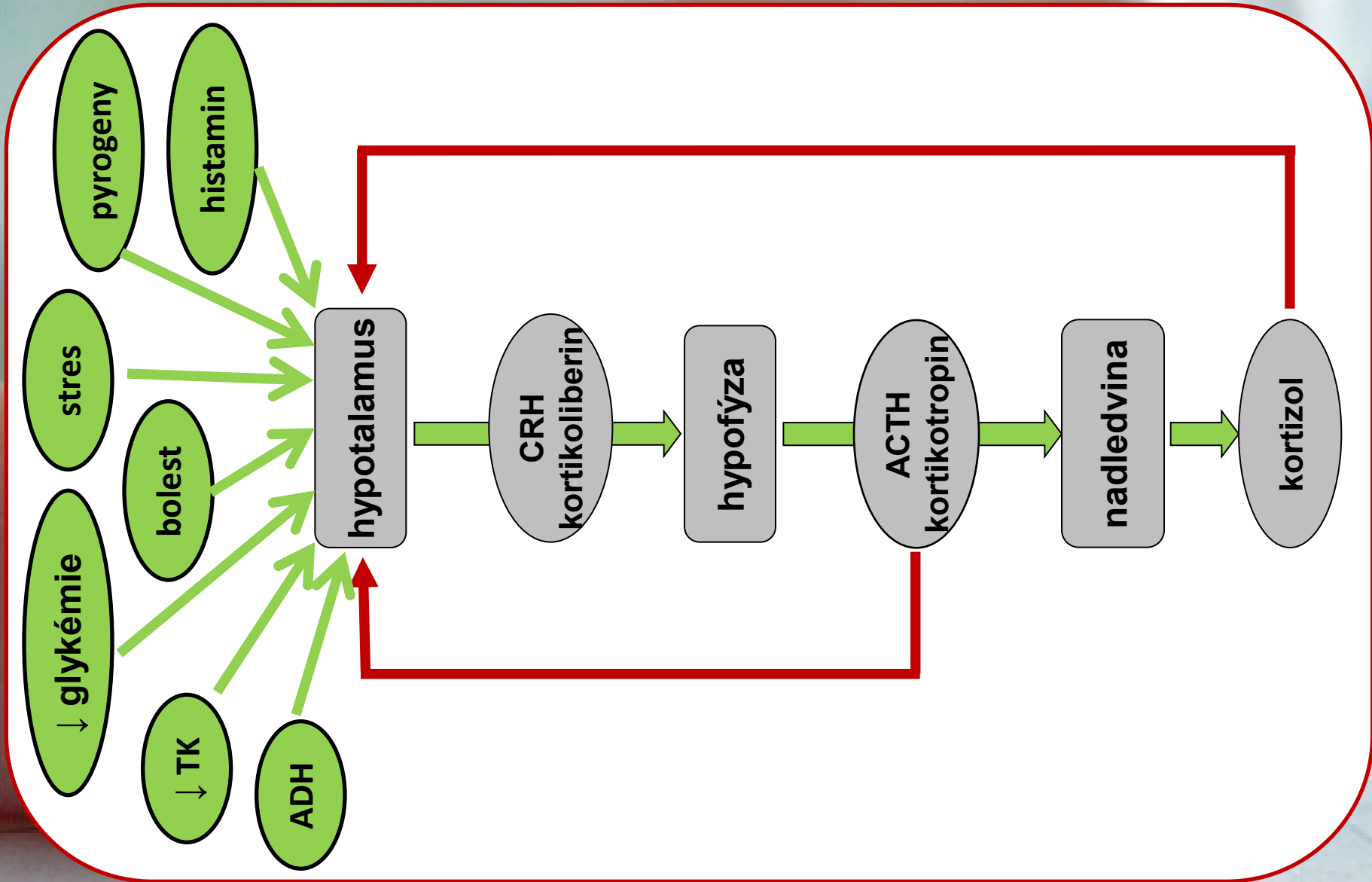
Kůra nadledvin: *zona glomerulosa* – mineralokortikoidy

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

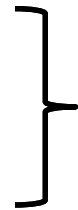
Glukokortikoidy – fyziol. účinky

Metabolické

- zasahují do metabolismu tuků, cukrů i bílkovin

Cukry

- ↓ uptake Glu buňkami
- ↑ glukoneogeneze



hypeglykémie = ↑ 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 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, obzvlášť 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 A₂

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 Na^+
- ↑ TK, ztráta 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