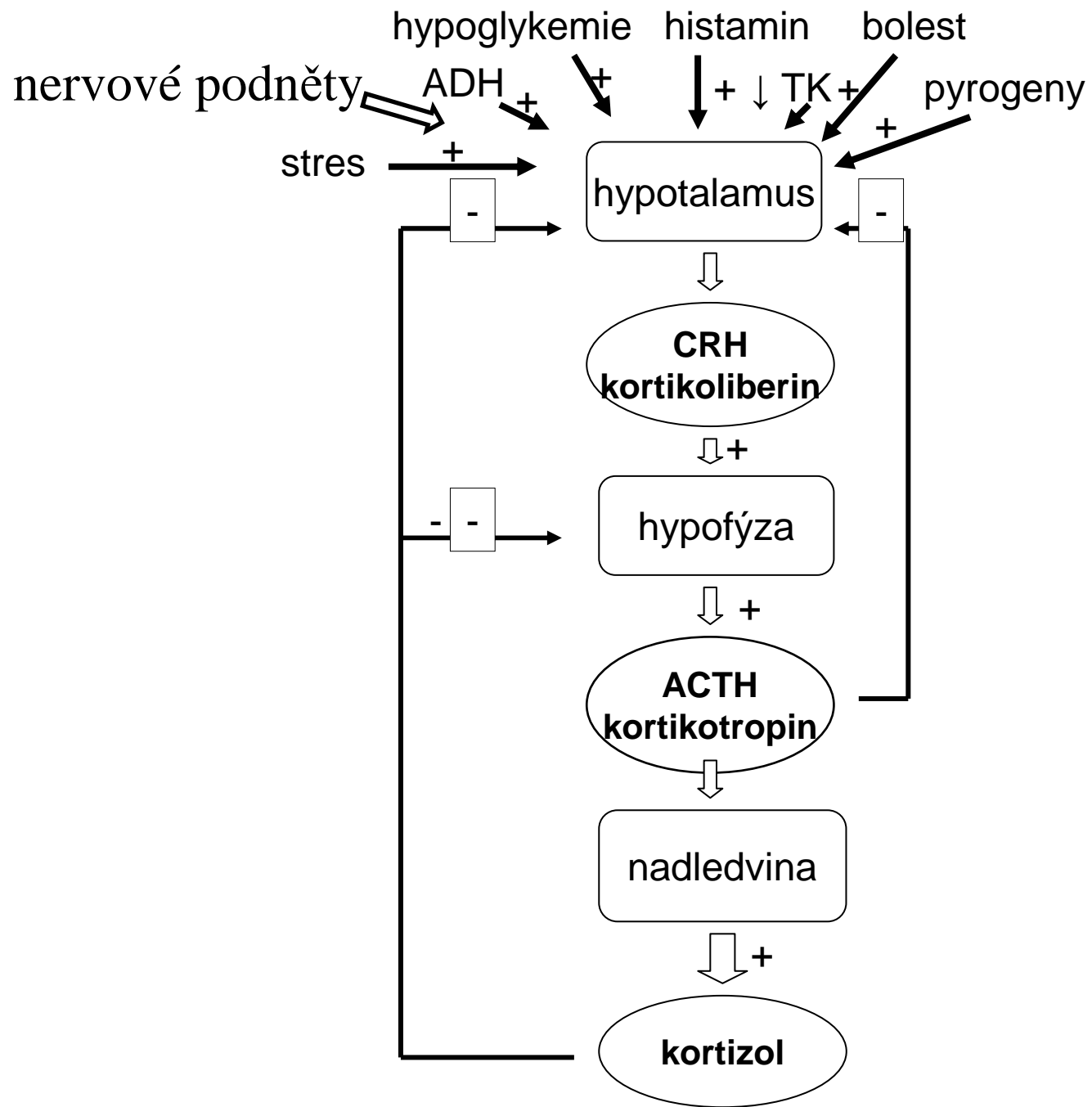


GLUKOKORTIKOIDY

IMUNOSUPRESIVA

MUDr. Jana Nováková, Ph.D.
(Farmakologický ústav LF MU Brno)

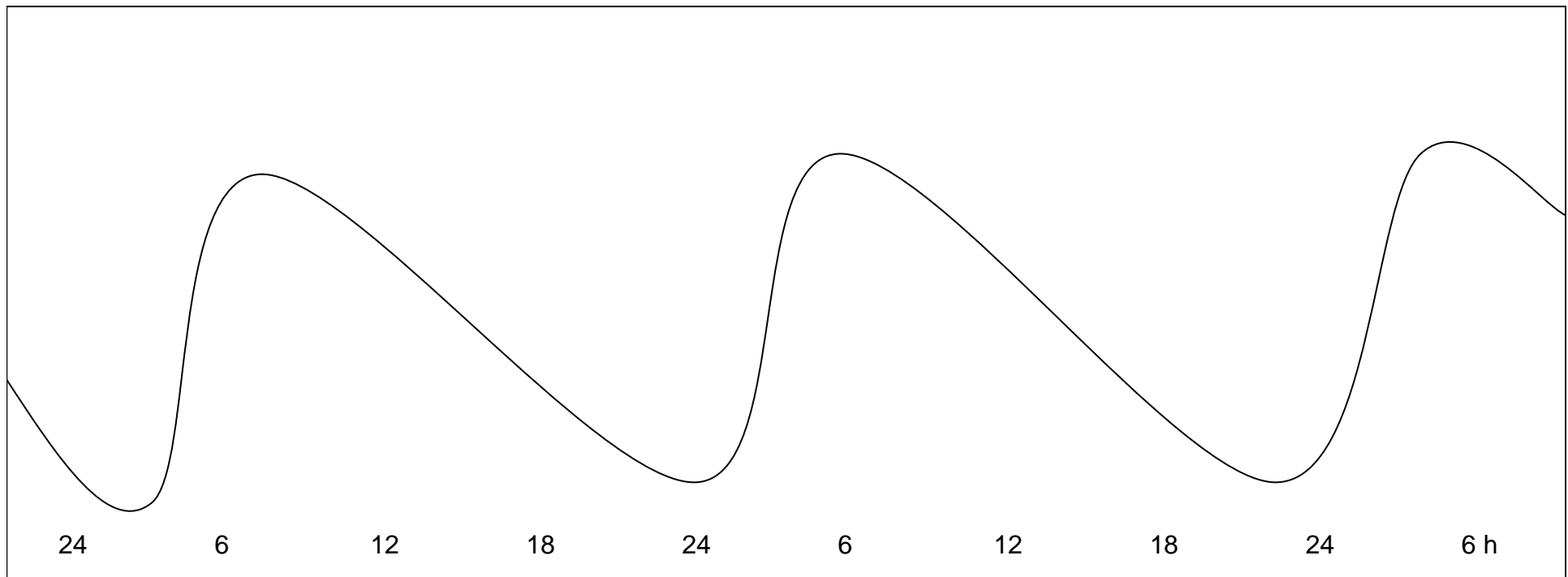


Endogenní sekrece kortisolu:

Klidová : **20 - 25 mg /24 hod**

Ve stresu: **až 10tinásobek**

Maximum: **4. (6.) - 8. (9.) hod ráno**



Sekrece GK

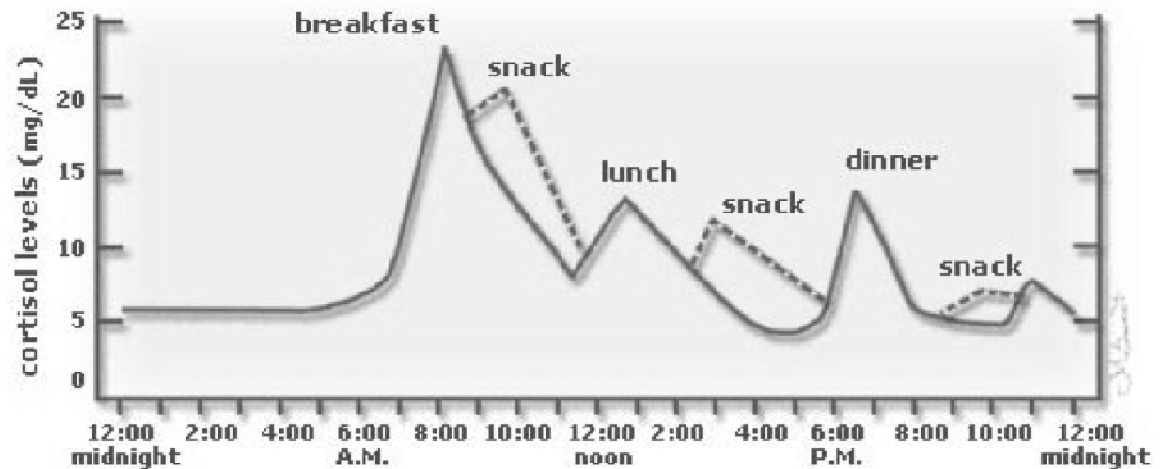
- sekrece je pulzní, cirkadiánní, s maximem v ranních hodinách (mezi 6. až 9. hodinou)
- při stresu se sekrece zvyšuje až 10x

Hodnoty produkce GK:

Klid 25-30 mg

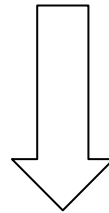
Stres až 300 mg

Circadian rhythm and your cortisol cycle

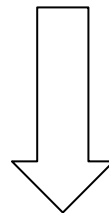


Glukokortikoidy
Mechanismus účinku glukokortikoidů na celulární úrovni
ZJEDNODUŠENĚ:

glukokortikoid + **cytoplazmatický** receptor



↑ tvorba specifických mRNA



↑ tvorba někt. proteinů (např. LIPOKORTINY)

Účinky m e t a b o l i c k é

- **cukry: cílem NORMOGLYKÉMIE**

snížený uptake a utilizace glukózy v buňce

zvýšení glukoneogeneze (tvorba glukózy z

necukerných zdrojů – aminokyseliny)

- **bílkoviny: zvýšení uvolň. AK z bílkovin. struktur**



snížení syntézy bílkovin z AK

zvýšený katabolizmus, atrofie (svaly, kůže, kosti...)

- **tuky: zvýšení lipolýzy**

usnadnění vstřebávání tuků, redistribuce tuků

Účinky m e t a b o l i c k é

↓ fce fibroblastů, aktivita osteoblastů,
↑ osteoklastů (= osteoporóza)
↓ resorpce Ca^{2+} v ledvinách, ze střeva (antag. vůči
vit. D)



OSTEOPORÓZA

zásah do mtb. kolagenu, potlačení tvorby vaziva

mineralokortikoidní účinek

Ostatní účinky

- **vliv na CNS : euforie/psychotické poruchy po vysokých dávkách/ deprese**
- **žaludek: zvýšení tvorby HCl a pepsinu v žaludku**
- **účinky na krev: ↑ Tro, Ery**
↓ cirkul. lymfocyty, eozinofily
- **PLOD: ↑ tvorba plicního surfaktantu**
vývoj orgánů plodu, vývoj a zrání střevních enzymů

Účinky (terapeutické):

- Protizánětlivý
 - Protialergický
 - Imunosupresivní
 - Antiproliferativní
-
- Substituce (terapeutická)

Účinnost - zástupci

Látka	Ekvipot. dáv.	Antiflog. efekt	Mineral. e. (ret.Na)	
kortizol=hydrokortizon	20 mg	1	1	} krátkodobě působící
kortizon	25 mg	0,8	0,8	
prednison	5 mg	4	0,8	
prednisolon	5 mg	4	0	
methylprednisolon	4 mg	5	0	} střednědobě působící
triamcinolon	4 mg	5-10	0	
dexametazon	0,75 mg	25	0	} dlouhodobě působící (silnější suprese osy)
betametazon	0,6 mg	25	0	
fludrokortizon	-	10	125	
deoxykortikosteron	-	-	20	

Systemově podávané glukokortikoidy

- 1-4x účinnější než kortisol
 - prednisolon, prednison
 - hydrokortison
 - 5-15x účinnější než kortisol
 - methylprednisolon
 - triamcinolon
 - paramethason
 - fluprednisolon
 - cca 30x účinnější než kortisol
 - betametason
 - dexamethason
- krátkodobě působící**
- střednědobě působící**
- dlouhodobě působící**
(silnější suprese osy)

Před zahájením systémové terapie...

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

Cesty podání

- p.o.
 - i.v.
 - i.m.
 - s.c.
 - inhalačně
 - rektální klyσμα
-
- mast/krém
 - oční/nosní kapky
 - intraartikulárně

I n d i k a c e

Fyziologické dávkování

**Substituční léčba – nedostatečná sekrece kůry nadledvin,
Addisonova choroba, kongenitální adrenální hyperplazie**

Farmakologické dávkování

• Protizánětlivá, protialergická a imunosupresivní léčba asthma b. (inhalace i celkově)

- ve formě perorální nebo injekční (systémové) nebo inhalační, event. topické
- vhodná kombinace s dlouhodobě působícími β_2 -sympatomimetiky

Inhalační: budesonid, beklometazon, flutikazon,...

výhody: vysoká koncentrace v místě účinku

rychlý nástup účinku

minimální průnik do systémové cirkulace (a tím nízké NÚ)

- po použití nutno vypláchnout ústa!!!

Perorální nebo injekční (systémové):

- pokud inhalační terapie nestačí
- v nárazových dávkách, které se postupně snižují

prednison, metylprednizolon, betametazon, dexametazon,...

I n d i k a c e

Fyziologické dávkování

**Substituční léčba – nedostatečná sekrece kůry nadledvin,
Addisonova choroba, kongenitální adrenální hyperplazie**

Farmakologické dávkování

• Protizánětlivá, protialergická a imunosupresivní léčba

asthma b. (inhalace i celkově)

edém mozku

zánětlivé procesy – místně (kůže, sliznice)

alergické reakce

anafylakt. šok

autoimunitní onemocnění

prevence rejekční reakce

• Nádory

specifické nádory - ALL, Hodgkinova nemoc

tu mozku (účinky antiedematózní - dexametazon)

účinky antiemetické

Nežádoucí účinky (na farmakologické dávky)

- 1) potlačení odpovědi na infekční agens nebo poškození (poranění)
i po inhalačním podání !!! --- nebezpečí infekce, vředová choroba, mykózy, zpomalené hojení ran**
- 2) útlum endogenní tvorby glukokortikoidů (suprese osy)
- akutní insuficience kůry nadledvin při náhlém vysazení farmakologických dávek
prevence: vysazovat pomalu (jako první večerní dávka),
dlouhodobější kontrola nemocného (> 2 měsíce)**
- 3) osteoporóza (dlouhodobá léčba) podporou osteoklastů a
potlačením funkce osteoblastů**
- 4) mineralokortikoidní působení – retence vody a elektrolytů,
↑TK, ztráta K⁺**

Nežádoucí účinky (na farmakologické dávky)

5) **hyperglykémie**

6) **steroidní diabetes**

7) **svalová slabost, úbytek svalové hmoty**

**děti: zpomalení růstu (léčba > 6 měsíců), amenorea,
pokles potence a libida**

8) **psychotropní účinky: elevace nálady nebo naopak
deprese, provokace psychóz**

9) **zvýšení gastrické sekrece HCl – ulcerace žaludeč.
sliznice**

10) **Cushingoidní vzhled**

Nežádoucí účinky lokální aplikace

- dutina ústní: *mykózy v dutině ústní, chrapot
(prevence: výplach úst po aplikaci)
- kůže: ztenčení až atrofie, akné, periorální dermatitis
- oko: glaukom, katarakta

***kandidóza, soor, moučnivka**

Prevence NÚ

- podávat nejmenší možnou účinnou dávku
- kde je to možné, podávat lokálně (masti, krémy, gely, inhalač. podání !, intraartikulární apl., s nízkým vstřebáním z místa podání...)
- celkové množství lze v někt. případech snížit kombinací s imunosupresivy
- respektovat cirkadiánní rytmus, kde je to možné (po zvládnutí akut. stavu)
- postupné snižování dávek
- dodržovat určitá dietetická opatření

Kontraindikace

- hypertenze
- srdeční insuficience
- rozvinutý Cushing. sy. (iatrogenní vs. primární)
- vředová choroba gastroduodena
- diabetes mellitus
- afektivní poruchy a psychózy
- bakteriální infekce (např. TBC), ale i virové infekce (např. onemocnění vyvolané virem Herpes simplex)
- po očkování živou očk. látkou

IMUNOSUPRESIVA

Glukokortikoidy – viz dříve

Cytostatika s imunosupresivním účinkem

- **metotrexát**

- antimetabolit kyseliny listové

- k léčbě autoimunitních chorob (RA, psoriáza) → protozánětlivý efekt

- **cyklofosfamid**

- alkylační látka

- působí hlavně na B- lymfocyty → snižuje protilátkovou odpověď na antigeny + ↓počet imunoglobulinů

- imunosupresivní efekt až po několika týdnech až měsících podávání

- **azatioprin**

- purinový analog guaninu

Indikace: imunosupresivum (\downarrow T lymfocyty + \downarrow B lymfocyty)

Látky vážící se na imunofiliny

- **cyklosporin A**

- polypeptid z půdních bakterií

- působí především na Th1 lymfocyty

- \downarrow produkci interleukinů (IL-2)

- absorpce z GIT velmi variabilní

- metabolizace v játrech prostřednictvím cytochromu P-450

- významný interakční potenciál s léčivými inhibujícími CYP-450

- NÚ: nefrotoxicita, hepatotoxicita, neurotoxicita, hypertenze

- při terapii je doporučeno terapeutické monitorování hladin (TDM)

- **tacrolimus**

- makrolidové antibiotikum
- mechanismus účinku je podobný jako u cyklosporinu A
- 10-100x účinnější než cyklosporin A
- vyšší nefrotoxicita
- dobrá absorpce v celém GIT
- metabolizace – játra, eliminace – žlučí
- NÚ: stejné jako u cyklosporinu + alopecie

Cílená léčba

= biologická léčiva

- ovlivňují imunokompetentní buňky → působí jako protilátky proti T a/nebo B-lymfocytům či IL-2

-Zástupci: **alemtuzumab, basiliximab, rituximab**

-Specifická imunopresiva:

Specifická alergenová imunoterapie

-cílem → navodit imunologickou toleranci k alergenu, na který organismus patologicky reaguje

-trvání imunoterapie – řádově roky (3-5 let)

-podávají se postupně se zvyšující dávkou speciálně upraveného alergenu

-Aplikace: sublingválně nebo injekčně

-Indikace: alergie na pyly, roztoče, spory plísní, zvířecí alergeny a při astma bronchiale zprostředkovaném IgE protilátkami