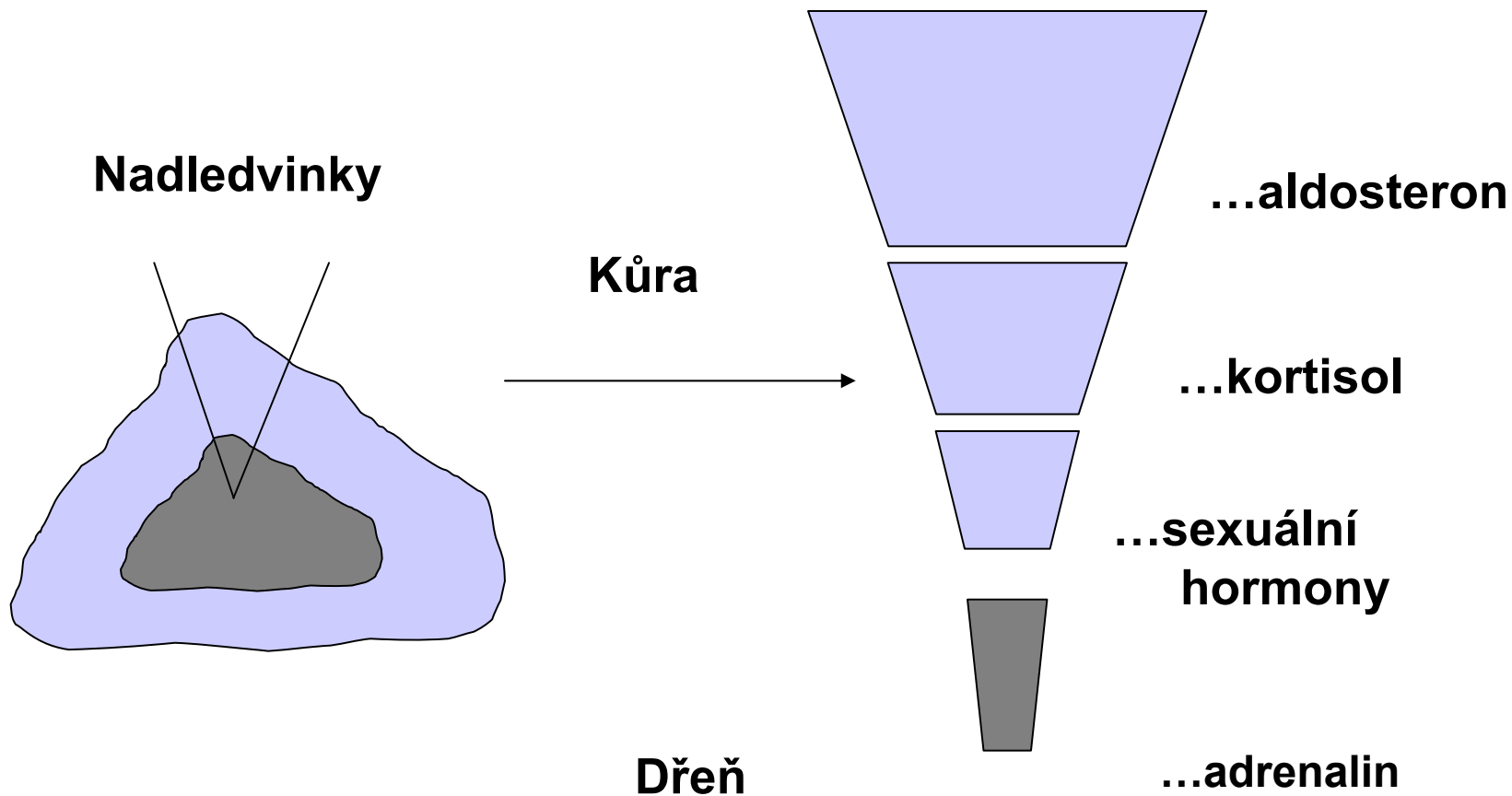


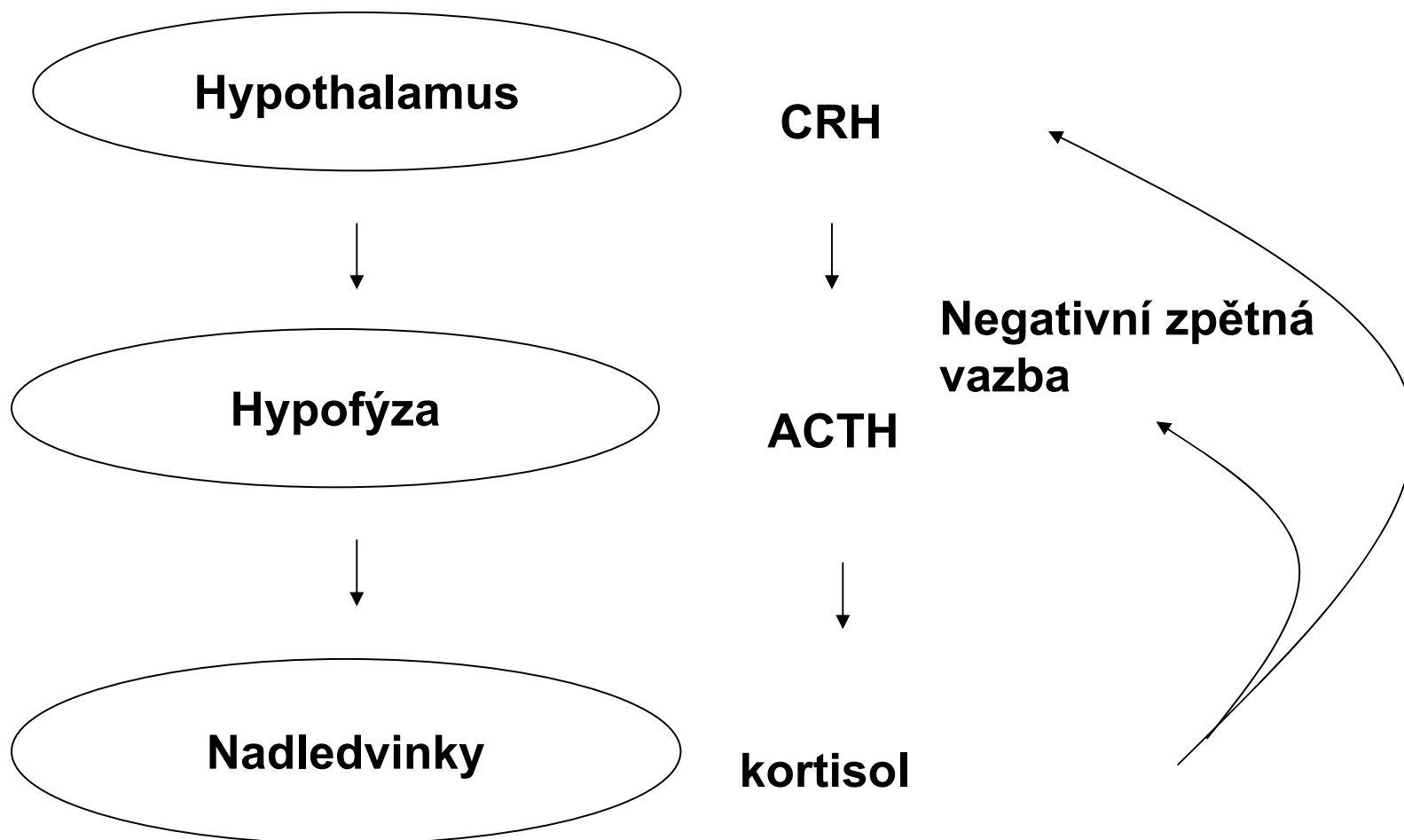
Kortikoidy

- Substituční indikace
u nedostatečné produkce**
- Terapeutické indikace
u zánětlivých onemocnění,
potlačení alergických reakcí**

Kortikoidy

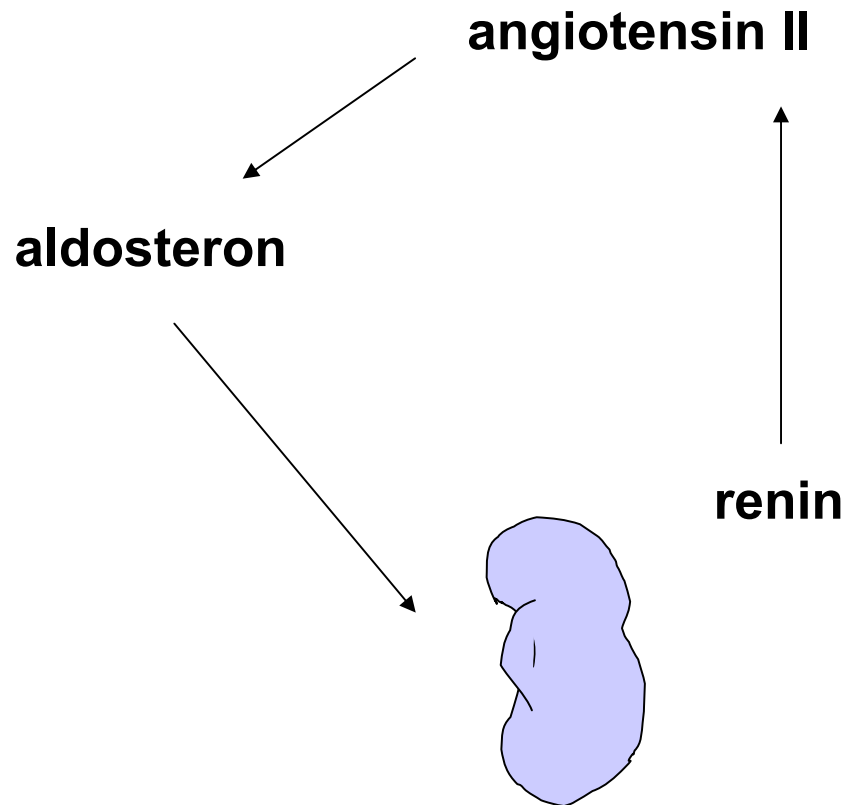


Glukokortikoidy



Pacienti s CHRONICKÝM SYSTÉMOVÝM přísnem glukokortikoidů mají regulaci sekrece ACTH potlačenou

Mineralokortikoidy



Produkce mineralokortikoidů je řízena nezávisle

Kortikoidy

Glukokortikoidy

regulují metabolismus

- I. SNIŽUJÍ přenos cukru do buněk
- II. STIMULUJÍ odbourávání proteinů
- III. ZVYŠUJÍ lipolýzu (redistribuce tuku)

Zvyšují resistenci na stres

Regulují imunitní odpověď organismu

Modulují zánětlivé procesy

Mineralokortikoidy

regulují iontovou a vodní rovnováhu

Glukokortikoidy

AKUTNĚ

- jednorázově nemají vedlejší účinky, i v „mega“ dávkách**
- mohou zachránit život**

CHRONICKY

- neléčí, ale modifikují průběh patologického procesu**
- systémovou chronickou aplikaci nesmíme přerušit naráz**
- při stresu zvýšit dávky**
- u chronického podání preferujeme lokální aplikaci**

Glukokortikoidy

Hyperfunkce nadledvin

- 1) primární (autonomní hypersekrece, nejčastěji tumor nadledvin)
- 2) sekundární (nadbytečná produkce ACTH)
- 3) nadbytečná produkce CRH nebo ACTH ektopického původu (tumor)

Hyperkortisolismus vede ke Cushingovu Syndromu:

redistribuce tuku: býčí šíje, měsíčkovitý obličej
odbourávání proteinů: svalový úbytek, osteoporosa
hypertense



Glukokortikoidy

Léčba: chirurgicky (tumory)

Farmacologická intervence u *Cushingovu Syndromu*:

mitotane (DDD) — působí lýzu buněk nadledvin

aminoglutethimide — blokuje konversi cholesterolu na pregnenolon
(tím inhibuje veškerou steroidogenezu)

ketoconazole — blokátor syntézy steroidních hormonů

metyrapone—inhibitor 11- β -hydroxylasy

Glukokortikoidy

Hypofunkce kůry nadledvin

- 1) primární selhání nadledvin (Addisonova nemoc)
- 2) sekundární hypoadrenalismus (výsledek nedostatku ACTH)
- 3) selectivní hypoaldosteronismus

Adisonská krize, Akutní terapie

Oběhová stabilizace: tekutiny , Na⁺ (infuse) + *hydrokortison*

Addisonova nemoc, terapie udržovací: substituční
prednison, prednisolon, desoxykortikosteron

Pomalé snižování dávek za účelem znovunastolení sekrece ACTH
Při stresu je nutné dávkování dočasně zvýšit.

Glukokortikoidy

...potlačení imunitních reakcí

... při zánětlivých onemocněních

Zánětlivá reakce se vyznačuje

- a. zvýšeným prokrvením a propustností cév pro tekutiny
(vasoaktivní faktory leukotrieny, bradykinin, histamin)**
- b. migrací leukocytů do místa zánětu (interleukiny, leukotrieny).**

Glukokortikoidy inhibují oba tyto mechanismy

Glukokortikoidy-mineralokortikoidy

Mineralokorticoidní efekt (Na^+ retence)



hydrocortison, prednisolon, triamcinolon, dexamethason

Glukokortikoidy-mineralokortikoidy

	Protizánětlivý účinek (relativní účinek)	Zadržování sodíku (relativní účinek)
kortisol	1	1
kortison	0.8	0.8
prednisolon	4	0.8
prednison	4	0
triamcinolon	5-10	0
betametazon	25	0
dexametazon	25	0
aldosteron	0	3000

Glukokortikoidy

Krátkodobě působící
hydrokortison, kortison

Střednědobé
prednisolon, triamcinolon

Dlouhodobě působící
dexametason

Mineralokortikoidní efektt (Na^+ retence)



hydrocortison, prednisolon, triamcinolon, dexamethason

Glukokortikoidy

Použití glukokortikoidů (příklady)

protizánětlivé

alergie, astma, artritidy

immunosupresivní

transplantace

Glukokortikoidy

akutní (dávka není limitovaná)

otoky (včetně pooperační terapie v neurochirurgii)

zvracení (antiemetický účinek)

oční zánětlivá onemocnění (akutní a alergické záněty rohovky, spojivky, zánět optického n.)

akutní apendicitida

Akutní infekční stavy se šokem

Glukokortikoidy

chronické podávání (zpětná vazba!)

Systémová onemocnění kolagenu (arteritidy, lupus erythematosus, polymyositidy, revmatické artritidy...)

Kožní onemocnění (atopická dermatitida, dermatosy...)

Roztroušená sklerosa

Onemocnění GIT (subakutní hepatická nekrosa)

Hematologická onemocnění (získané hemolytické anemie, leukemie, myelom, autoimunní hemolytická anemie)

Hyperkalcemické stavy (sarcoidosa, neoplasmy)

Immunosuprese (pozor! tvorba protilátek ovlivněna NENÍ)

Maligní exoftalmus, subakutní zánět štítné žlázy

Glukokortikoidy

Chronické: Potlačení zánětlivé reakce

Přibližná dávka: 4x substituční dávka

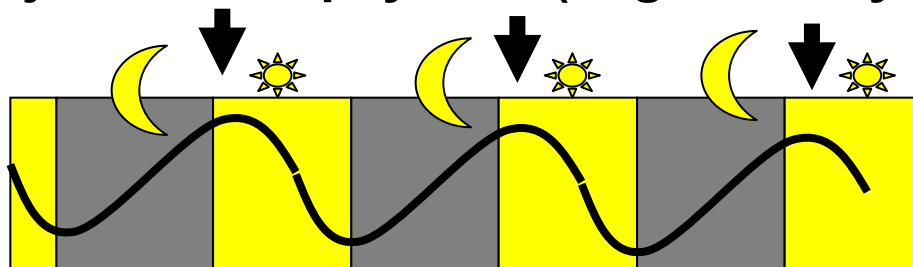
1 mg/kg *Prednisonu* denně, dávka může být zvýšena dle potřeby, **MUSÍ** být zvýšena při dlouhodobém podávání ve stresových situacích (akutní infekční onemocnění...)

Akutní: Zvládnutí imunitní reakce

Přibližná dávka: 16x substituční dávka

4mg of *Prednisonu* denně ve dvou dávkách (větší ráno), postupně se dávkování snižuje

Nebezpečí rozvoje akutních psychos (negenomový účinek)



Glukokortikoidy

Způsoby podávání glikokortikoidů

Systémově

I.V. až 10 mg *kortisolu* po dobu 8 hodin za den

Místní aplikace

Transkutánní –podává se inaktivní forma která je aktivovaná esterifikací

Inhalační aparáty-při prvním průchodu játry se tyto kortikoidy deaktivují

**Přímá nitrokloubní aplikace suspensí krystalů glukokortikoidů
(protrahovaný účinek)**

Glukokortikoidy

Nežádoucí účinky glukokortikoidů

Jedna dávka nebo krátkodobé podávání nemá vážnější vedlejší účinky i ve velkých množstvích

Při dlouhodobém podávání je největší komplikací potlačení funkce hypotalamo-hypofysární osy a tedy snížená sekrece ACTH. Pro její znovuobnovení je nutné snižovat dávky POSTUPNĚ!

Čím déle jsou glukokortikoidy podávány, tím delší je doba jejich snižování.

Podávání glukokortikoidů po ránu blokuje hypotalamo-hypofysární osu méně, neboť simuluje fyziologickou variabilitu fluktuace ACTH a kortisolu.

Glukokortikoidy

Ostatní nežádoucí účinky u chronického podávání:

- 1. Hyperglykemie**
- 2. Zvýšená reabsorpce vody, sodíku a chloru, ztráty draslíku a vápníku**
- 3. Zvýšená náchylnost k infekčním onemocněním**
- 4. Myopatie**
- 5. Osteoporosa**
- 6. Katarakty –především u dětských pacientů**
- 7. Poruchy chování, nervozita, závislost**
- 8. Gastrointestinální poruchy –snížení vstřebávání kalcia a železa, zvýšené vstřebávání tuků, změny mucinu, hyperacidosis žaludku**
- 9. Atrofie a ztenčení kůže**
- 10. Krvácivost (prodloužení tvory krevní zátky)**
- 11. Teratogení účinky v těhotenství**

Androgeny

Androgeny mohou být využity pro léčbu spojenou s hypofunkcemi (substituce), ale i k jiným účelům nesouvisejícím s mužskými pohlavními funkcemi.

Androgeny

Androgeny v substituční terapii

Léčba se odvíjí od věku pacienta, stejně jako důsledky nedostatku testosteronu. Substituční terapie do puberty: dávky mají napodobovat fyziologickou hladinu testosteronu, po dosažení sexuální vyspělosti se dávky snižují

Nedostatek testosteronu

Prenatálně Nevyvinuté genitálie

Prepubertálně Absence nebo opoždění puberty

V dospělosti Redukce sekundárních pohlavních znaků, astenie, únavnost, slabost, neplodnost, snížené libido, deprese, anemie, osteoporosa

Androgeny

Jiné aplikace androgenů

-některé anemie (Fanconiho anemie, anemie spojené s chronickým selháním ledvin).

Mechanismus: využívá se stimulace erytropoetinu androgeny

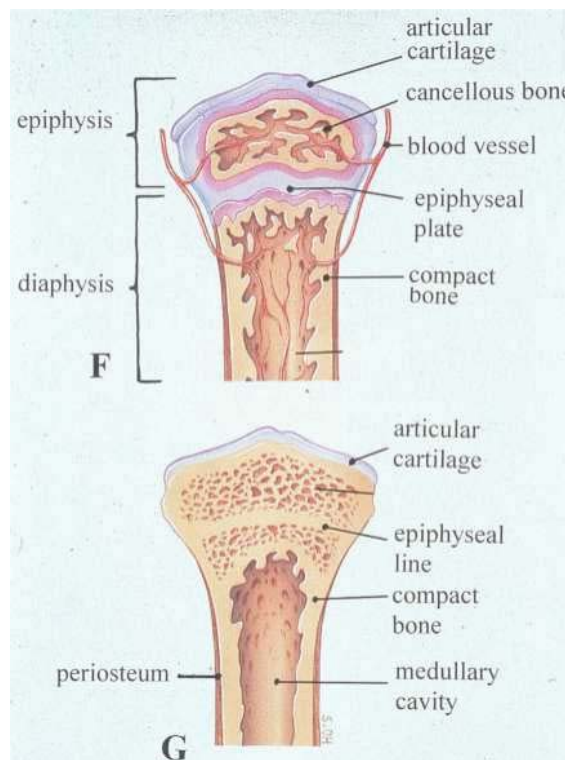
Používají se androgeny s nízkou afinitou k androgenním receptorům

-Podpůrná léčba v kritických stavech (anabolický antianemický efekt)

Androgeny

Vedlejší účinky androgenů:

- především u žen dochází při dlouhodobém používání k virilizaci
- u dětí hrozí uzavření kostních štěrbin a zástava růstu
- otoky ze zadržování sodíku



Androgeny

Způsoby aplikace:

Transkutánní: Náplasti, gely

Nitrosvalové injekce olejových suspensí esterů androgenních přípravků

Per os: *testosteron undekanoate* je lipofilní preparát, který po vstřebání nevstupuje do enterohepatálního oběhu, ale je distribuován lymfou

Anabolika

Deriváty testosteronu které mají potlačenou virilizační složku a navýšený anabolický efekt (proteosyntetický a osteogenní účinek)

Legální indikace: anorexie, osteoporosa,

Vedlejší účinky

Krátkodobé podávání téměř bez rizika

Dlouhodobá terapie:

**zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění
(přesun poměru HDL cholesterolu a triglyceridů)**

hepatotoxicita

změny chování: agresivita, iritabilita

Anabolika: *klostebol, metenobol, nandrolon*



Antiandrogeny

- hyperplasie a neoplasie prostaty**
- deviace s hypersexuální složkou**
- hirsutismus**

Antiandrogeny

Antiandrogeny snižující GnRH produkci

Antagonisté testosteronových receptorů

Inhibitory 5-a-reduktázy

Antiandrogeny

Antiandrogeny snižující GnRH produkci

Deriváty GnRH s velmi vysokou afinitou ke GnRH receptoru

Mechanismus účinku” hyperstimulace receptoru přechodně vede ke zvýšení sekrece GnRh, poté však jsou receptory okupované těmito látkami desensitované a dochází k jejich internalisaci (odstranění z povrchu buněk), podání vede k “farmakologické kastraci”

buserelin, leuprorelin

Antagonisté testosteronových receptorů

cyproteron (deregulací testosteron-GnRH regulační osy se projeví i gestagenní účinek)

flutamid, bicalutamid

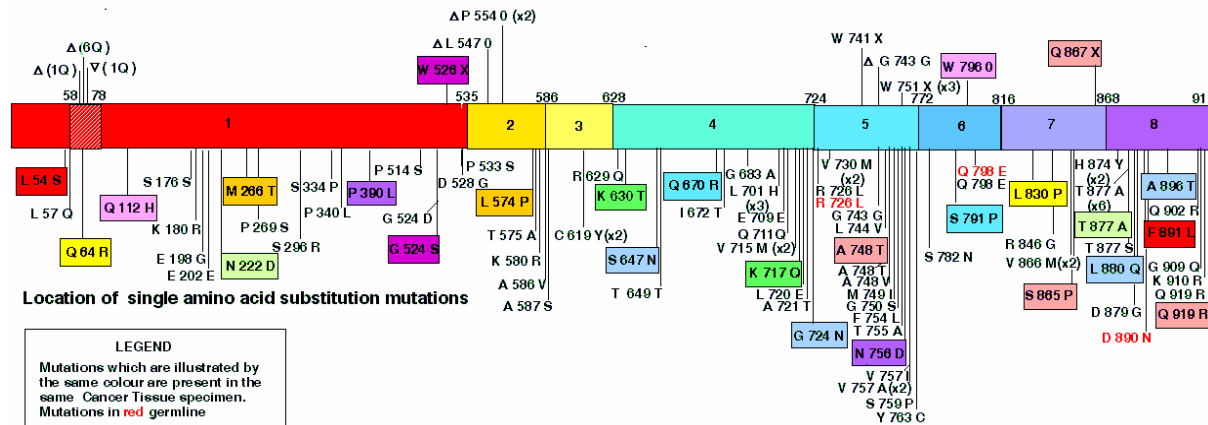
Antiandrogeny

Inhibitory 5-a-reduktázy

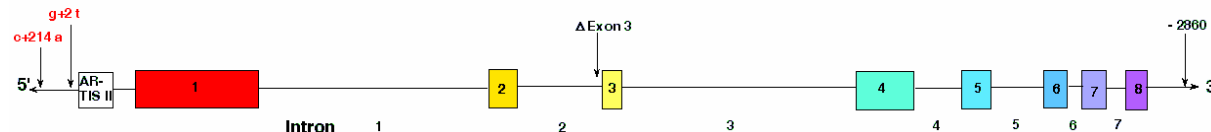
Blokují konversi *testosteron* na dihydrotestosteron (aktivní forma v prostatě) Nemají vliv na svalovou tkáň ani neovlivňují testosteron-GnRH regulační osu. Použití především u hyperplasie prostaty *finasterid, dutasterid*

ANDROGEN RECEPTOR GENE MUTATIONS IN PROSTATE CANCER 30-7-03

Location of mutations introducing premature termination of codons or deletion of 1-6 bp



Location of splicing and untranslated region mutations



Estrogeny

Substituční terapie

Účinná složka kontraceptiv

Estrogeny

Substituční terapie

Podávání mezi 8 až 19 dnem cyklu.

Účinek při prevenci osteoporózy po vysazení mizí.

Estrogeny mají kancerogenní účinek na endometrium, proto se podávají s gestageny.

Aplikace v náplastech, dva typy náplastí na jeden cyklus:

1. 50 ug estradiol

2. 50 ug estradiol + 250 ug noretisteron (gestagen)

Hlavní vedlejší účinky:

Tromboembolie

Neoplasie endometria a prsní žlázy

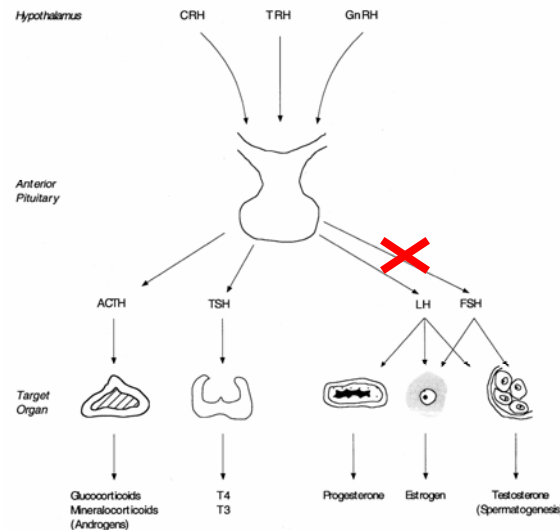
Otoky

Estrogeny

KONTRACEPTIVA

-estrogenní antikoncepce je založená na blokování hypothalamicko- hypophyseární ose (“nadbytečný” estrogen potlačuje tvorbu FSH)

Absolutní kontraindikace: anamnéza tromboembolie

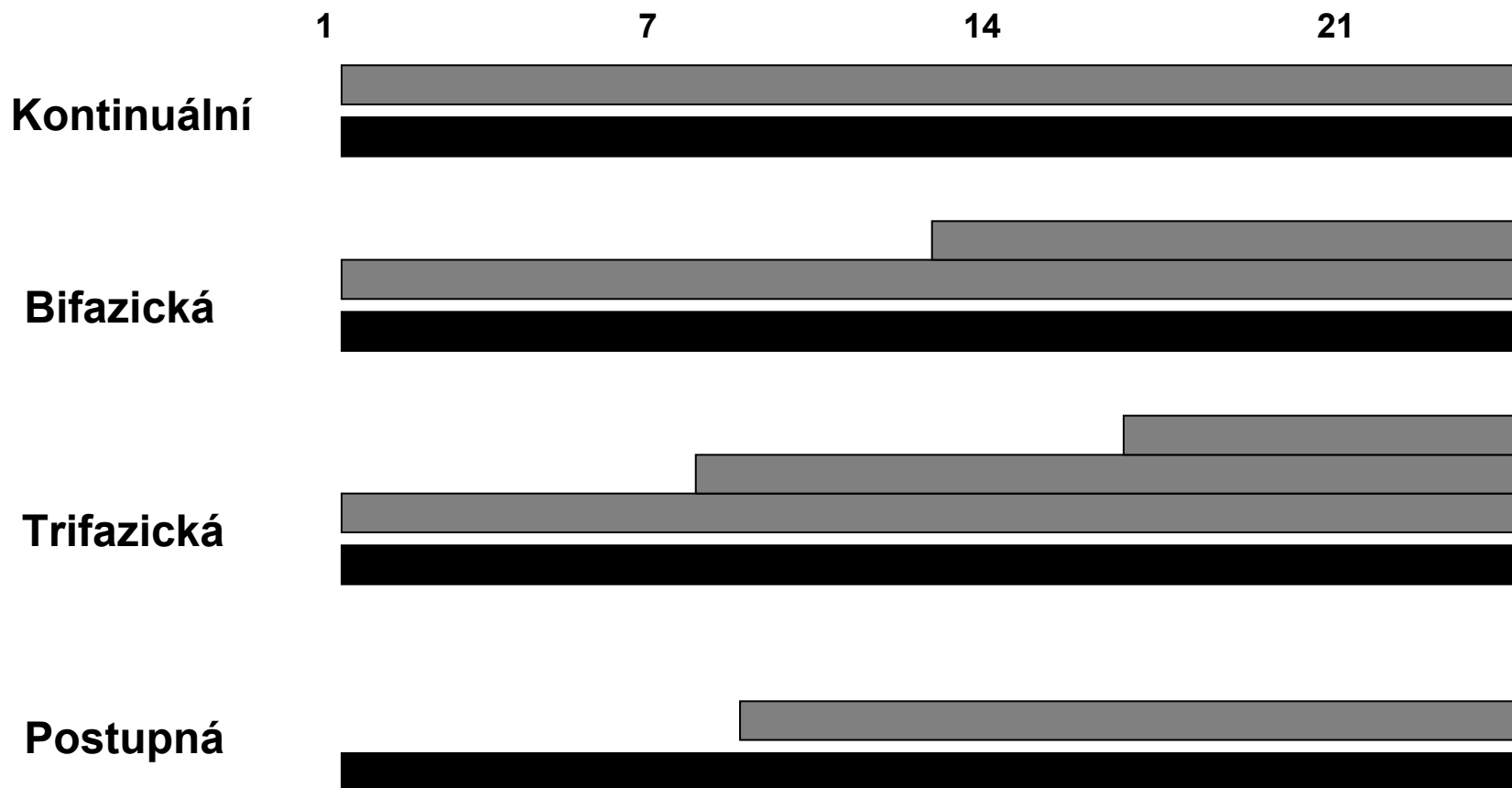


Kontraceptiva

P.O.

Progesteron: prevence hyperplasie a karcinomu endometria

Estrogen (*etinylestradiol*)



Kontraceptiva

Morning-after-pill

vysoké dávky estrogenů a progesteronu

Účinek až do 72 hodin “po”

Není jednotný názor na mechanismus, kombinace více

Často nausea a vomitus! Pilulka může být „ztracena“

Kontraceptiva

(Progesteron)

P.O. extrémně nespolehlivý

I.M.

medroxyprogesteronacetate 3 měsíce

Subkutánní kapsle

etonorgestrel 3 roky

Kontraceptiva

David Wagner...vynalezl dávkovač léků

David Wagner recalled, “there was a lot of room for error in whether ‘the Pill’ was actually taken on a given day.” He said, “I found that I was just as concerned as Doris was in whether she had taken her pill or not. I was constantly asking her whether she had taken ‘the Pill’ and this led to some irritation and a marital row or two.” To resolve their frustrations, Wagner listed the days of the week on a piece of paper, put the paper on the dresser in their bedroom, and placed one pill over each day. When Doris removed a pill, the day of the week would be revealed and they could both tell, at a glance, whether she had taken her pill. “This did wonders for our relationship. It lasted for about two or three weeks until something fell and scattered the pills and the paper all over the floor.”

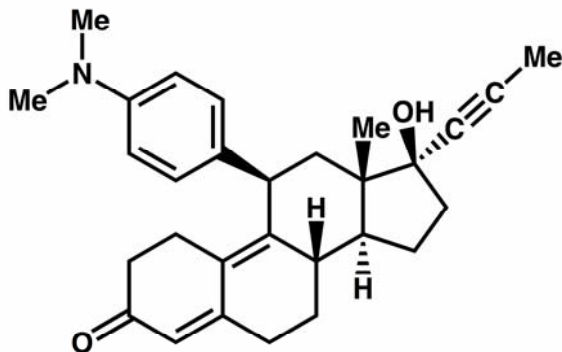
mifepristone

Antagonista progesteronu (obsazuje progesteronové receptory).

Mifepristone je účinný proti některým typům zhoubných nádorů prsu.

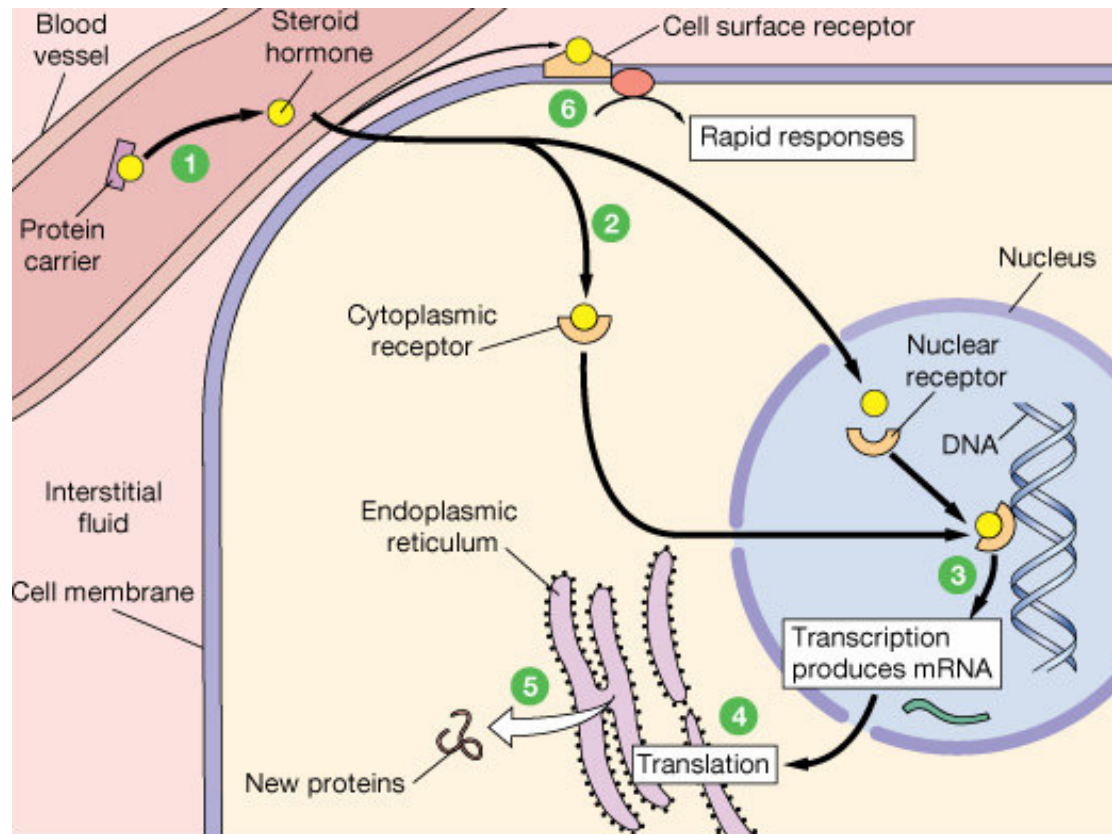
**Abortivum, též pod označením RU-486 není v ČR zatím registrován.
Progesteron je v počátečních stadiích těhotenství nezbytný pro udržení plodu.**

Jako abortivum je mnohem šetrnější k pacientce než ostatní potratové metody



Antiestrogeny

SERM=Selective Estrogen Receptor Modulators



Antiestrogeny

SERM=Selective Estrogen Receptor Modulators

Inhibice syntézy estrogenů

Antiestrogeny

SERM=Selective Estrogen Receptor Modulators

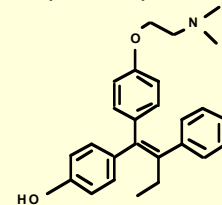
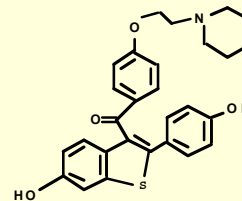
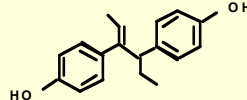
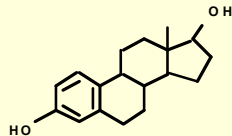
Hlavní indikace u pacientek s rakovinou prsu

***tamoxifen* podává se až 5 let po ablaci prsu jako prevence metastáz.**

***klomifen* zvyšuje sekreci GnRH, proto lze použít u stimulace ovulace**

***raloxifen* částečný (parciální) antiestrogen, indikace při osteoporose**

Estrogen receptor ligands elicit different tissue-specific responses



antagonist

Antiestrogyeny

Inhibitory Aromatáz

aminoglutethimid
+Cushingův syndrom

formestan
-intradermální aplikace

exemestan
-perorální užívání

