

Glükokortikoidok

Tóthfalusi László Ph.D.
SE Gyógyszerhatástani Intézet

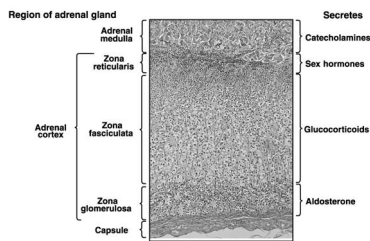
1

Glükokortikoidok

“Kis dózisban szubsztitúciós nagy dózisban gyulladás és immunválasz gátló vegyületek”

2

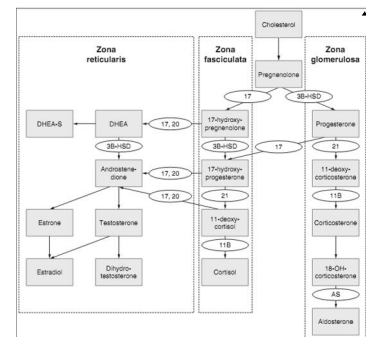
Glükokortikoidok élettana: szintézis



Szintézis: Fiziológiásan naponta kb. 20 mg termelődik. Termelődését az ACTH szabályozza, nem raktározódik, 1-2 percen belül szintetizálódik kb. 1 órán belül hat

3

Mellékvesekéreg



Angiotenzin

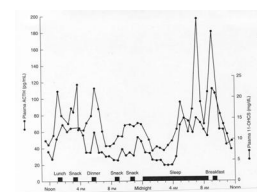
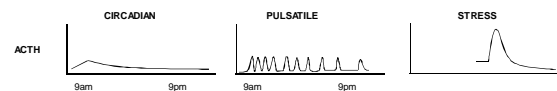
4

Szintézis

- A szintézis koleszterolból indul és CYP 450-ek felelősek
- A sebesség meghatározó lépéseket az ACTH regulálja pld
 - koleszterin felvétel a mitokondriumba
- ACTH elválasztás szabályozása
 - Periodikus elválasztás
 - Stress
 - Feedback
 - CRF en keresztül

5

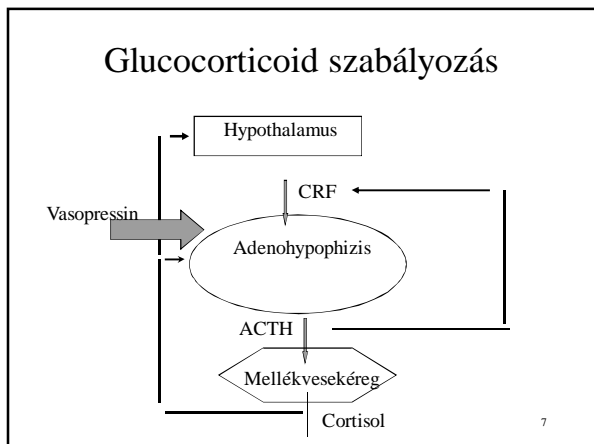
Az ACTH szekréciót befolyásoló tényezők



Akut Stress: 60-90 µg/dl ccúcs

Krónikus stress: Megnövekedett alapszint

6



ACTH

- 39 aminosavból álló polipeptid (természetes)
- Adenohypophysis sejtei termelik,
- Hatását a mellékvesekéregben ACTH receptor (másképpen MC2R, MC = melanocortin) fejt ki (cAMP)
- Gyógyszerként: 1-24 szintetikus humán ACTH
- Terápiás indikációi:
 - Diagnosztikumként (mellékvese funkciói)
 - Gyermekkorban (nincs növekedést gátló hatása)

8

Cortizol farmakokinetika - fehérjekötés

- Fehérjéhez kötött:
 - CBG α_2 globulinhoz 75% ban
- CBG szint szabályozott: terhesség vagy fogamzásgátlók szedése a szintjét növeli, androgén csökkenti
- Szintetikus származékok kevésbé kötődnek (inkább az albuminhoz)

9

Farmakokinetika

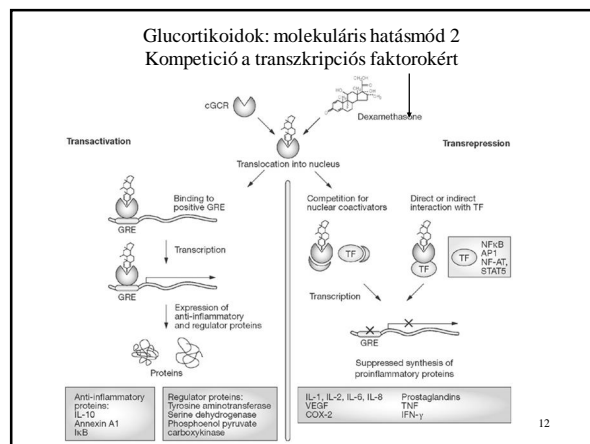
- Felezési idő:
 - Plazmában cortizol 30 perc a szintetikusoké 3 -4h
 - Szövetekben hosszabb cortizol $t_{1/2}$ = 3-4 h (cortizol), dexamethazone 3 nap
- Metabolizmus (cortisol)
 - Májban redukció - szulfát és glükuronidok.
 - Májbetegségben lecsökken 2 órától 7h lesz a felezési idő
 - Carbamazepin, phenytoin indukálja
- Metabolizmus szintetikus származékok
 - Fluor analógok sokkal lassabban
 - Az exogénen bejutott prednison és cortizon inaktív (first pass metabolizmus (cortisol és prednisolone) Májbetegségben aktív forma kell
 - placentán átmegy.
 - Csoportosítás alapja (gyors, közepes, és lassú ,ACTH szupressziót nézik)

10

Glükortikoidok: molekuláris hatásmód 1 („AKTÍVÁLÓ HATÁS”)

- Lépések
 - Steroid (GR receptor a citoszolban) kötődik.
 - heat shock fehérje lekapcsolódik
 - sejtmagba bejut “GRE” hez kötődik a DNS hez
 - De a komplex nem csak GRE hez hanem más transzkripció faktorhoz is kötődik ahol esetleg gátló
 - Coactivator es corepresszor
 - 10-20% a sejten a géneknek regulál glükocorticoidok által !

11





Molekuláris hatásmód

- Allosterikus kötőhely G receptorokon
 - kappa, GABA-A
- Uptake

13

Glükortikoidok: molekuláris hatásmód Gyulladásgátlás

- Szintetizált és szupresszált fehérjék
 - Immun transzkripció faktorok (NF-kB és AP1) hatás gátlása
 - gyulladásgátló” - COX2 szintézis gátlása (AP1)
 - foszfolipáz A₂ gátlás

14

Glükortikoidok: farmakológiai hatások 2: prompt immunreakció gátlása

- T és B sejtek száma csökken,
- Gátolják a cell adhéziós molekulák (ICAM) szintézisét
- Makrofágok nem fagocitálnak
- Hisztamin felszabadulást gátolják
- Nagy dózis: antitest képződést gátol
- Citokininek (Interleukin, TNF szekréció) gátlása

15

Glükortikoidok: farmakológiai hatások 1: cukoranyagcsere

- Izom, csont proteinjei lebomlanak,
- Az aminosavak a májba transzportálódnak, dezaminálódnak, cukorrá alakulnak
- Gátolják a máj kivételével a cukor felvételt.
- Emelt cukor szint.- zsírfelépítés
- Zsírbontás fokozódik a zsírszövetben – magas zsírsav szint a vérben
- „Anti Inzulin hatás”

16

Glükokortikoidok: egyéb farmakológiai hatások

- Központi idegrendszeri hatás: ingerlékenység, motoros aktivitás, álmatlanság, ACTH, TSH, FSH elválasztódás gátolódik
- Emelik a vérnyomást
- Mineralkortikoid (aldoszteron) hatás-
 - Na visszaszívás és K vesztés
- Nagy dózis : sósav elválasztás fokozódik
- Növelik a trombocitaszámot és a vörös vértestek számát
- Nagy dózis : D vitamin antagonist

17

Szubsztitúciós terápia -akut

- Cushing szindróma (sok glükokortikoid termelődik - hirtelen elvonás)
 - Diagnosztikumént Magas cortizol szintet mi okozza (mellékvesekéreg tumor nem reagál, hipofízis igen).
 - Agyalapi tumor miatt. Terápia a tumor eltávolítása a műtét napján adják (infúzióban 300 mg) majd cortisol naponta csökkenő dózisban
- Foetális tüdő kialakulása. “respiratorikus distresszindróma”. Ha 8 és fél hónapnál előbb születne akkor a születés várható ideje előtt 12 órával im. bethamethazont adnak (azért bethamethazont mert kicsi a plazma kötése)

18

Substitúciós terápia - krónikus

- Ok:
 - Eltávolítják a mellékvesét (tumor).
 - Addison kór- autoimmun eredetű (primer)
 - Congenitális adrenális hyperplazia
 - cortisol szintézisében genetikus enzimdefektus.

19

Terápiás indikáció
Substitúciós terápia - dózizálás

- 20 mg cortisol reggel , 10 mg este
- Stressz esetén növelni:
 - 40 - 60 mg megfázás, fogfájás
 - 100 mg influenza, kis sebészet
 - 300 mg nagy műtét

20

Nagy dózisú szisztémás terápia kb 10 mg/D prednisonnál több: autoimmun megbetegedések

- Allergiás reakciók asztma (súlyos) , anaphylaxis
- Rheumas vagy kollagén vaszkuláris megbetegedések:
 - Rheumathoid arthritisz
 - SLE
- Gastroinestínális megbetegedések
 - Colitis ulcerosa,
 - Crohn megbetegedés, pancreas gyulladás
- Vese
 - Nefrotikus szindróma: (glomerulonephritis)
- Tüdő
 - aspecifikus pneumonia
 - bronchiális asztma
- Thyreoditis
- Myasthenia gravis

21

Nem immunológiai nagy dózisú
terápiás indikációk

- Rákkemoterápia
 - lymphoid ödéma , myeloma ödéma (Vincristinnel kombinálva)
 - Transzplantáció
 - Shockban (hirtelen elhagyás)
 - Euforia - rákos betegek végső stádiuma

22

Mellékhatások (szisztémás , nagy dózisban)

- Rövidebb mint 1 hétig
 - kevés: Pszichés változás, hozzá lehet szokni. Különösen problémás pszichiátriai betegeknél. Hippocampusban sok glükokortikoid receptor van
- Hosszabb terápia (>2 hét)
 - Anabolikus hatás
 - Zsír-eloszlás , hold világ arc, finom szőrösödés fokozott izomlebontás, fokozott inzulin igény (diabetes)

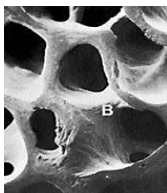
23

Mellékhatások (szisztémás nagy dózisban)

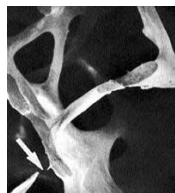
- Nem metabolikus mellékhatások
 - Gyomorfekély (H₂ antagonistát adnak ??)
 - Elektrolitavar
 - Következmény: K⁺ veszteség, hipertonia, ödéma, kardiális dekompenzáció
 - HCS izomgyengesség
 - ok : mineralkortikoid hatás. A szintetikusok jobbak
 - Osteoporozis
 - Növekedést gátolja
 - Szem: Cataracta, Glaukoma (25%), Herpes fejlődés
 - Fertőzések elnyomása (TBC, gombás fertőzések)
 - Adrenális szupresszió
 - Sebgyógyulás gátlása
 - „Pszedorheuma”

24

Osteoporozis



Normál csont struktúra



Szteroidkezelés után

25

Glucokortikoid kezelés okozta osteoporozis tények

- A kezelés első évében elveszik a csonttömeg 5%
- Tartós kezelés során az esély valamilyen (csigolya , medence) törésre 30-50%
- Pld medencetörés: csak 1/3 nyeri vissza a mozgásképességét, 5-9% a halálozás a férfiak , 1-3% a nőknek
- Megoldás : aktív anti-osteoporotikus terápia:
 - Vitamin D , Calcium, bifoszfónátok, hormonterápia

26

Interakciók

- Fogamzásgátlók (gátolják a metabolizmust)
- K+ vesztő diuretikumok (Fokozzák a K+ vesztést)
- Antidiabetikum (terápia felborul)
- Vakcina
- NSAID (Gyomorfekély hatás összeadódik)

27

Dózirozási sémák

- Állandó napi vagy minden 2 nap adni.
- Fokozatos elhagyás (pld 50 mg prednisolon ról minden nap 5 mg kevesebb)
- Reggel szedni
- Fertőzés ,stressz esetén növelni

28

Glükokortikoidok: Mít kell mondani a szisztémás terápia esetén

- Tejjel vagy táplálékkal szedje be
- Ha elfelejti beszedni
 - ha minden nap kell szednie : szedje be a szokás napi dózist
 - minden 2. Nap : szedje be és másnap ne
- Kezelő orvosának azonnal szóljon ha
 - véres széklet
 - fáj a háta

29

Glucortikoidok csoportosítása farmakológia hatástartalom és szelektivitás alapján

Agent	Equivalent Glucocorticoid Dose (mg)	Relative Potency		Half-Life	
		Anti-inflammatory	Mineralocorticoid	Plasma (min)	Biologic (hrs)
Short-Acting Agents					
Cortisone	25	0	++	30	8-12
Hydrocortisone	20	0	++	90	8-12
Intermediate-Acting Agents					
Prednisone	5	+	+	60	12-36
Prednisolone	5	+	+	200	12-36
Triamcinolone	4	+	0	300	12-36
Methylprednisolone	4	+	0	180	12-36
Long-Acting Agents					
Dexamethasone	0.75	++	0	200	36-54
Betamethasone	0.6	++	0	300	36-54

Reference: Adapted from Reference 8.

Glükokortikoid injekciók

- Im injekció, (észter szukcinát)
 - Vészhelyzet, 1 órán belül csúcskoncentráció
- Lokálisan (pld izületbe)
 - butylacetát injekció (szuszpenzió, min 8 h hatás)

31

Glükokortikoidok: lokális terápia

- Spray
 - asztmában adják
 - Rekedtség, köhög, lokális candida fertőzés
 - Gyerekeknél növekedés csökkenés
 - Fluticasone, beclometasone, triamcinolone, flunisolide
 - Nagyon magas first-pass
- Orrcsepp
 - szénanáthában , rhinitis (szezonális vagy állandó)
 - Mh:egő meleg csiklandozó érzés (vizes készítmények ritkábban). Nagyon ritkán fertőzés, tüszög tőle
 - Beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetone, budesonide, flunisolide, and mometasone furoate

32

Glucocorticoidok : lokális terápia

- Szemcsepp
 - Szem allergiás gyulladási
 - Nem csak a szisztémás a lokális is cataractát okoz
 - Glaukoma (szembelnyomás emelkedés)
 - Új csak szemészetben használt gyenge intraoculár nyomás emelkedést okozó szteroid: fluometholon
 - Ha gyorsan abbahagyják a kezelést akkor fellobbanhat a gyulladás megint - fokozatosan abbahagyni
 - Fertőzésveszély : Herpes
 - Orvoshoz menjen ha (tünet foto-fóbia, , homályos látás, váladekképződés)

33

Lokális glükocortikoid terápia: bőr

- Terápiás indikáció
 - felnőttek : kontakt dermatitis (1-10%), irritatív dermatitis (1-4%), psoriasis (1-2%)
 - gyerekek atopiás dermatitis (20%) viszket, száraz jellegzetes eloszlás



Ekcéma



Atopiás dermatitis

34

Hatásmód-Direkt hatás a bőrben

- gyulladásgátlás
 - bőr keratinocytái, macrophag sejteinek APC reprezentáció gátlása, gyulladáscsökkentő citokinek (IL1, IL2, IL8) termelésének gátlása
- érszűkítő hatás :fehérítő hatás
- antiproliferatív (melaninocita , keratinocytá, fibroblast osztódás termelés gátlása)
- időspektrum eltér

35

Lokális glükocortikoid terápia :bőr- Farmakokinetika

- Farmakokinetika:
- A percután felszívódás sebessége számos tényezőtől függ:
 - a hatóanyagtól(pld depot képez)
 - bőrhőmérséklet
 - okklúziós kötéssel növelhető a felszívódás
 - okklúziós hatás: heréknel és a pelenka (mellékhatás felszívódás)
 - kevés 1% szívódik fel szisztémásan de bőrterületlől függ:

36

IV. táblázat

Hydrocortison felszívódása különböző testtájokról

Anatómiai hely	Penetrációs érték
talp	0,14
tenyér	0,3
alkar (feszítő felszín)	1,0
hát	1,7
hajásfejbőr	3,5
hónalj	3,6
homlok	6,0
submandibularis regio	13,0
scrotum	42,0

37

Kezelés gyakorlata 1

- A készítményeket hatáserősség szerint csoportosítják (4 csoport)
- Alacsony hatékonyság használnak : akut nem proliferatív gyulladás, problémás területek: arc, testhajlat valamint gyereknél tartósan
- Mérsékelten erős : proliferációval járó kórképek, gyerek problémás területen rövid ideig
- Erős hatásúak: Nem összefüggő területen, erős hyperproliferáció esetén

38

Bőrgyógyásztban használt lokális glucocorticoidok csoportosítása

- I gyenge pld hydrocortizon
- II Mérsékelten erős triancinolon
- III Erős fluticason, mometazon, fluocinolon
- IV Nagyon erős :clobetasol

39

A kezelés gyakorlata 2.

- A dózis egysége az "újhegy"
 - kéz , tenyér, talp, arc, nyak: 1
 - törzs (elől és hátul) 14
 - kar 3, alsó végtag 6 , maximum egész test 24 egység
- Egyéb krémek: figyelembe kell venni (interakció lehet egyszerű esetben felhígít)
- Kezelési sémák :
 - gyengével kezdenek és hatástalanság esetén lépnek tovább (szteroidpiramis)
 - erőssel kezdenek majd gyengébbre (szteroid létra)
 - szakaszos (5 napos kezelés majd 2 napos báziskrém, főleg hosszantartó terápia)
 - a báziskrém önálló funkcióval bír
- Napi egyszeri adagolás általában elegendő

40

Mellékhatások a bőrön

- Lokális mellékhatások (főleg hosszan tartó kezelés után, arc idős napsütötte bőr és az intim tájékok az érzékenyek)
- Ok Következmény
 - Tachyphylaxis Kezelés hatástalansága
 - Rebound szindróma Vazodilatáció és romlás a kezelés abbahagyása után
 - Epidermis atrophíája Keratinocytákra gyakorolt antimitotikus hatás
 - Dermis atrophíája Fibroblastok kollagén szintézisének gátlása
 - Teleangiectasia, purpura A kötőszöveti támasz hiánya miatt az erek szakadékonnyá válnak
 - Stria Az elasztin csökkenése
 - Sztteroid ekcéma IV típusú allergiás reakció (5%)
 - acne Fertőzés

41

Teleangiectasia

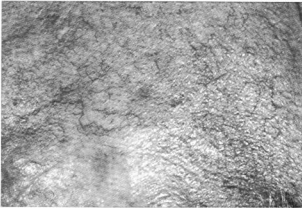


Figure 12.12 Telangiectasia. (Reproduced with permission from the Wellcome Trust Medical Photographic Library.)

42



Gyakoriak a kombinált készítmények

- Szalicilsav – keratolytikus („Lorinden A”)
- Clioquinol fertőtlenítő („Lorinden C”)
- Antibiotikum neomycin („Lorinden N”)

43