

Glikokortikoīdi internajā medicīnā

Prof. Sandra Lejniece

Latvijas Internistu Biedrības sēde

2010. Gada 26. novembrī

Kortikosteroīdi ir steroīdu hormoni, ko producē virsnieru garoza.

Kortikosteroīdi ir iesaistīti dažādās fizioloģiskās sistēmās, tādās kā atbilde uz stresu, imūnajā atbildē, iekaisuma regulācijā, oglehidrātu metabolismā, olbaltumu katabolismā, asins elektolītu līmeņa un uzvedības regulācijā.

Kortikosteroīdi

Kortikosteroīdi

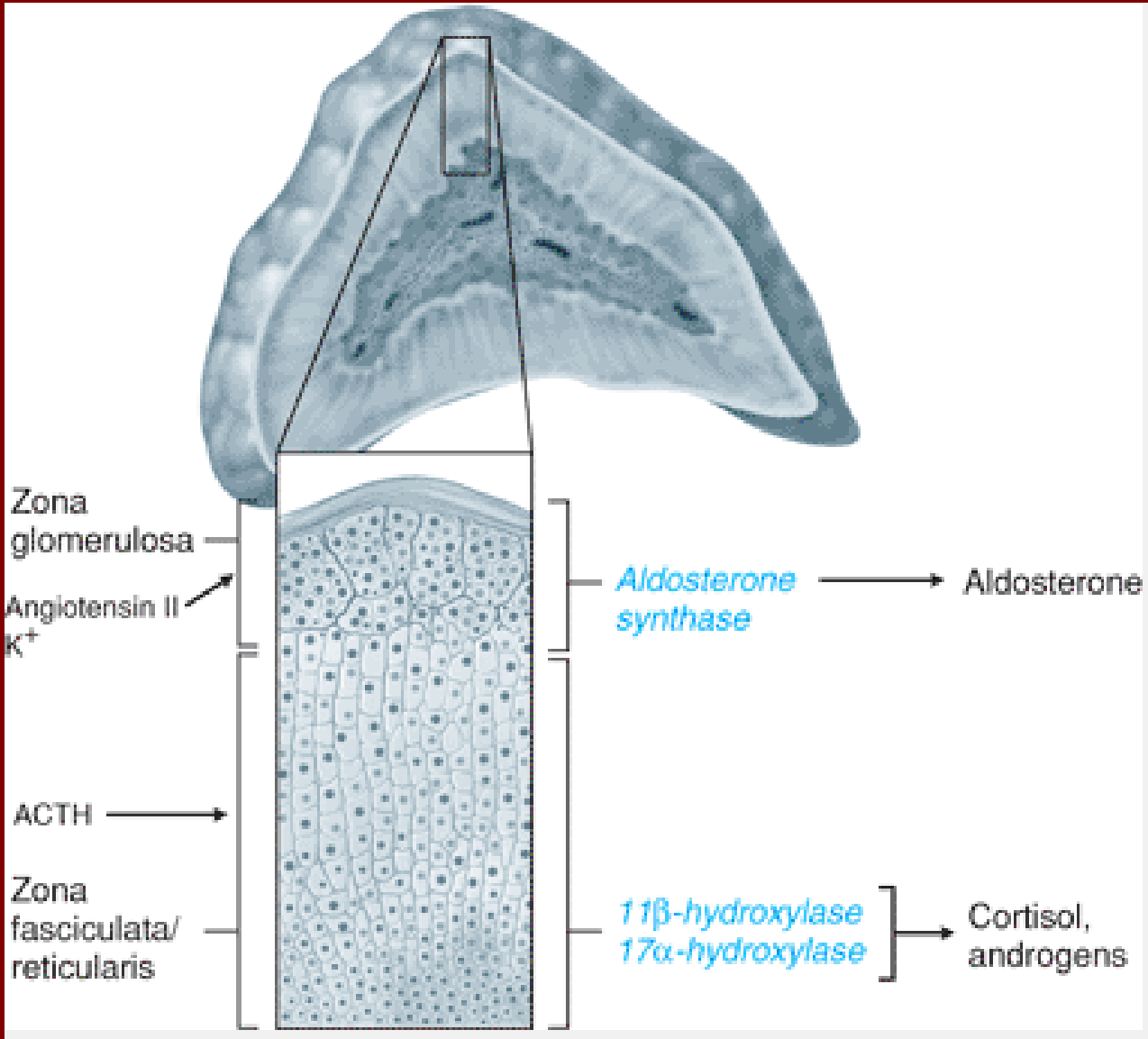
```
graph TD; A[Kortikosteroīdi] --> B[Glikokortikoīdi]; A --> C[Mineralokortikoīdi]
```

Glikokortikoīdi

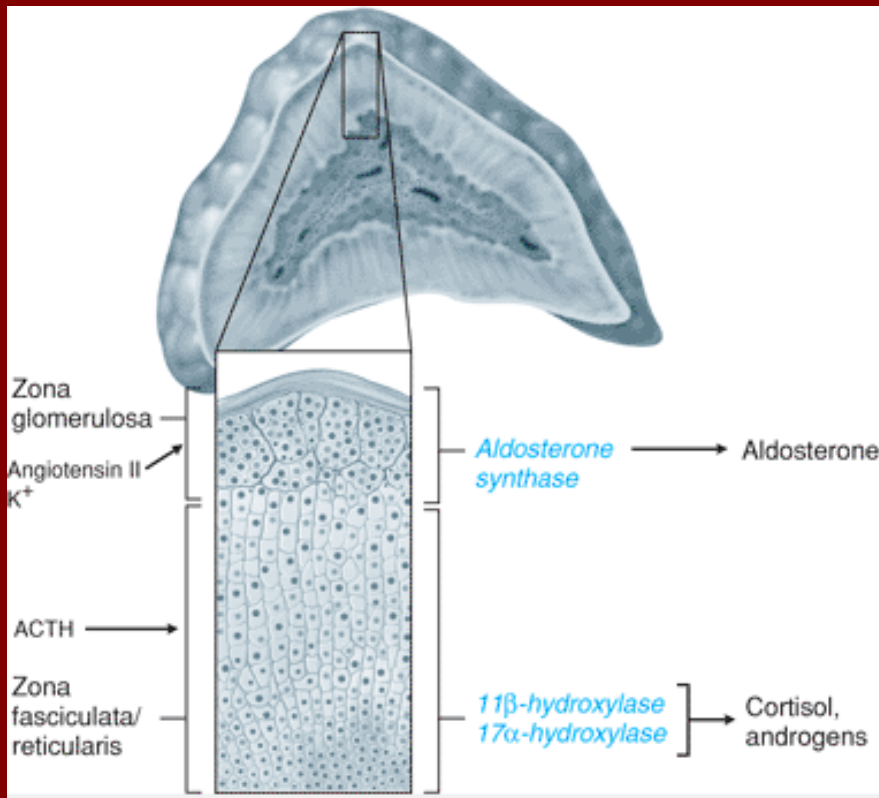
Mineralokortikoīdi

Virsnieru garoza

- Virsnieru garoza sintezē 3 veidu hormonus:
 - Mineralokortikoīdus
 - Glikokortikoīdus
 - Androgēnus
- Virsnieru garoza virzienā uz serdi histoloģiski iedalās 3 daļās
 - *Zona glomerulosa*
 - *Zona fasciculata*
 - *Zona reticularis*



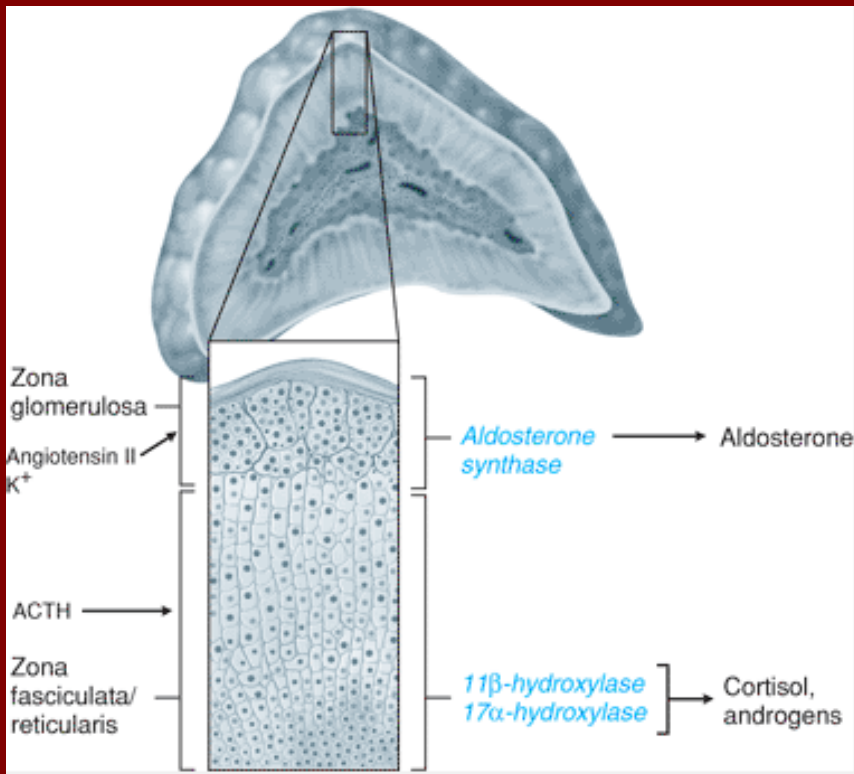
Virsnieru garoza



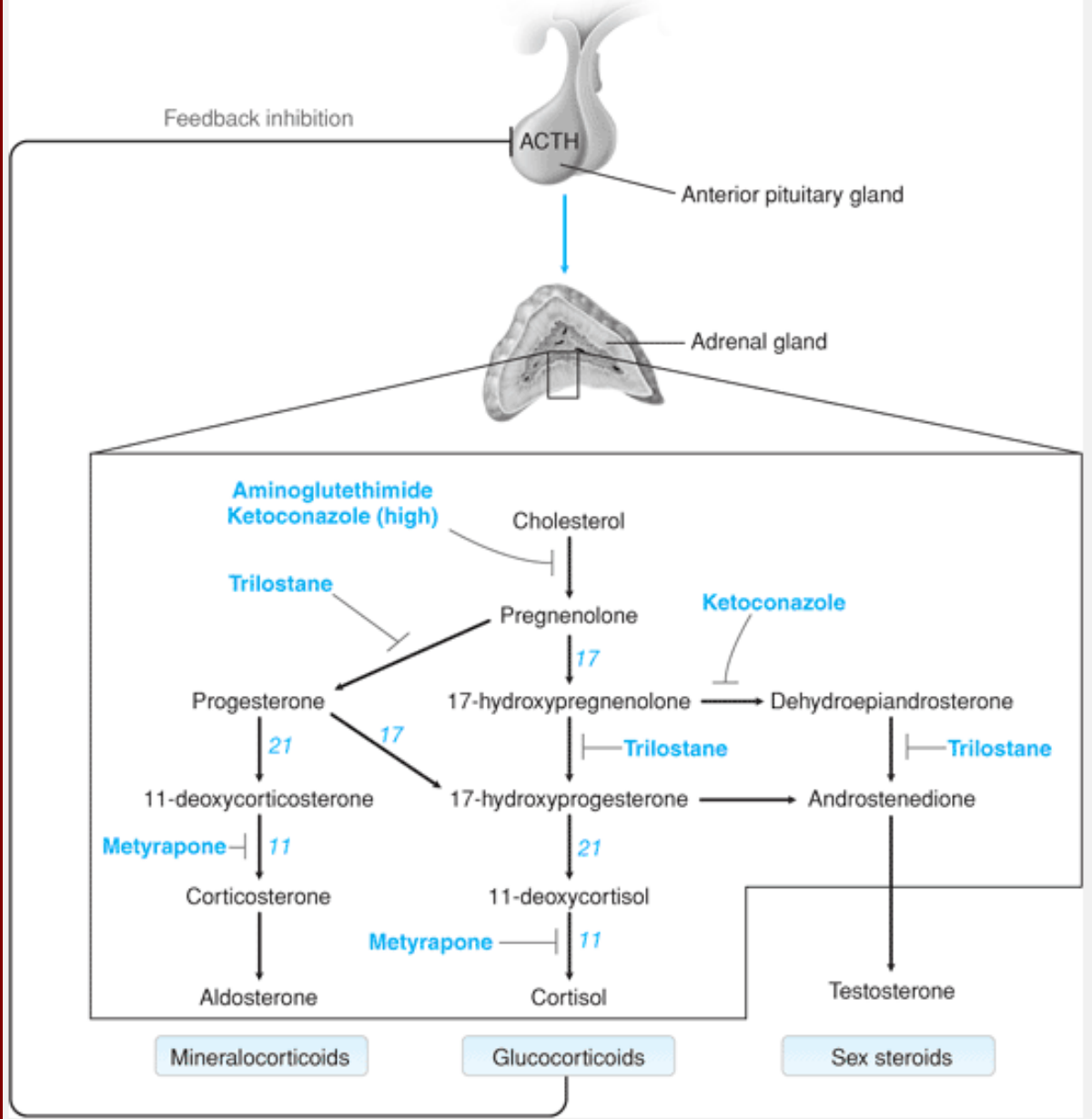
- Zona glomerulosa
 - Atbildīga par mineralokortikoīdu sintēzi
 - Sintezē aldosteronu
 - To regulē angiotenzīna II un kālija līmenis cirkulācijā

David E. Goldman et al Principles of Pharmacology, 2008

Virsnieru garoza



- *Zona fasciculata* un *zona reticularis*
 - Sintezē kortizolu un virsnieru androgēnus
 - Kortizola un androgēnu sintēzi regulē ACTH (adrenokortikotropais hormons), ko sintezē hipofīzes priekšējā daiva



Hormonu sintēze virsnieru garozā

- Kortizols, endogēnais glikokortikoīds, tiek sintezēts no holesterola
- Holesterols pārveidojas pregnenolonā
- Oksidācijas fermenti nosaka katru soli virsnieru garozas hormonu sintēzē
 - Oksidācijas fermenti ir mitohondriju citohromi, līdzīgi aknu P450 oksidāžu sistēmai

Hormonu sintēze virsnieru garozā

- Dažādi specifiskie oksidācijas fermenti atrodas dažādos virsnieres garozas slāņos
 - Piemēram, zona fasciculata sintezējas kortizols, bet neveidojas aldosterons vai androgēni
- No konkrētā oksidācijas fermenta klātbūtnes atkarīgs tas, kāds hormons veidosies
- Daži fermenti iesaistīti vairāk kā viena hormona sintēzē

Glikokortikoīdu metabolisms

- Aptuveni 90% no cirkulējošā kortizola ir saitīts ar olbaltumvielām:
 - Nozīmīgākā – kortikosteroīdus-saistošais olbaltums (*CBG, corticosteroid-binding globulin; transcortin*)
 - Albumīns
- CBG ir augsta kopējā spēja (tieksme) saistīt kortizolu, bet zema kopējā saistīšanas spēja
- Albumīnam savukārt ir zema tieksme saistīt kortizolu, bet augsta kopējā saistīšanas spēja

Glikokortikoīdu metabolisms

- Tikai tās kortizola molekulas, kas nav saistītas ar olbaltumvielām (t.s. brīvā frakcija), ir biopieejamas un var iekļūt šūnā caur plazmas membrānu
- Plazmas olbaltumvielu tieksme un spēja saistīt kortizolu nosaka un regulē hormona aktivitāti

Glikokortikoīdu metabolisms

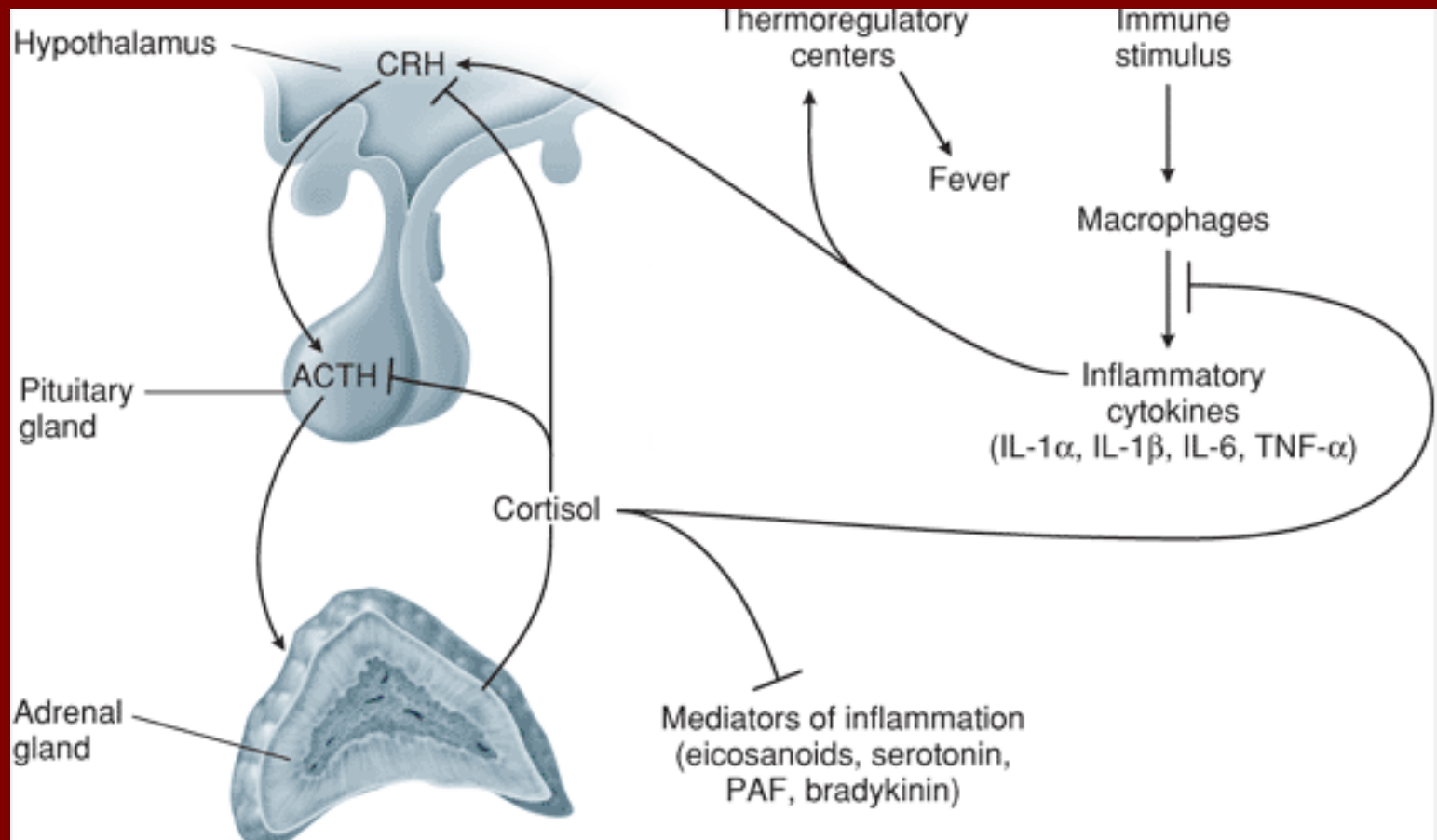
- Aknas un nieres ir primārās kortizola perifēriskā metabolisma vietas
- Aknas ir atbildīgas par kortizola inaktivāciju plazmā
 - Konjugācija padara kortizolu par ūdenī šķīstošu, to var izdalīt nieres
- Nieres un aknas ekspresē dažādas fermenta 11-beta-hidroksisteroīd dehidrogenāzes (11beta-HSD) izoformas
 - Abas formas katalizē pretējas reakcijas

Glikokortikoīdu metabolisms

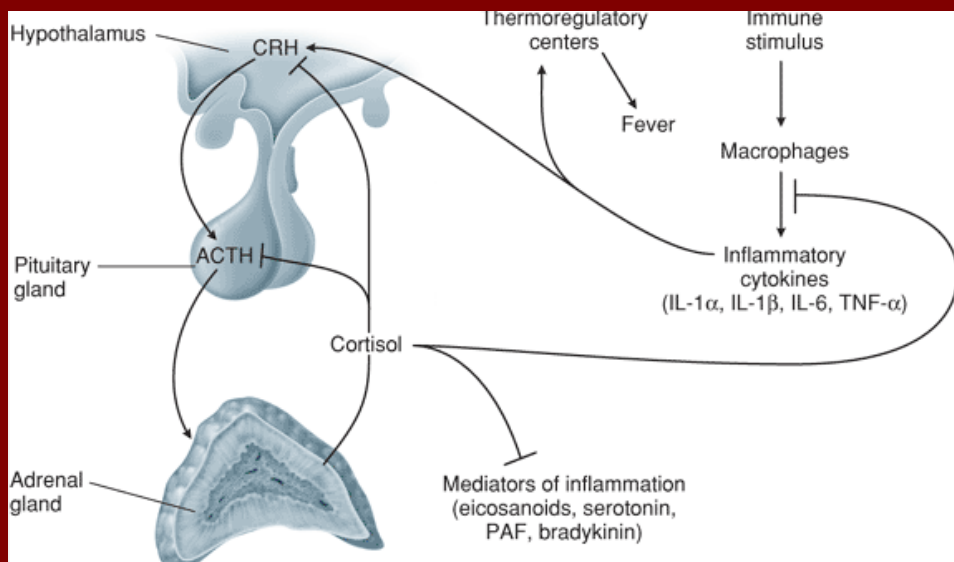
- Nieru distālajos savācējkanāļos 11beta-HSD II tipa pārveido kortizolu bioloģiski neaktīvā kortizonā
- Kortizons var tikt pārveidots atpakaļ kortizolā aknās, fermenta 11beta-HSD I tipa ietekmē
- Šie divi pretējie procesi regulē glikokortikoīdu aktivitāti

Glikokortikoīdu fizioloģiskā darbība

- Kortizols saistās ar glikokortikoīdu receptoriem šūnā, veidojas hormonu-receptoru komplekss
- Tā kā uz lielākās daļas šūnu ir gēnu promoteru elementi, ko sauc par glikokortikoīdu atbildes elementiem (*glucocorticoid response elements*), kas var palielināt vai samazināt specifisku gēnu ekspresiju
 - Kortizols ietekmē mRNS ekspresiju
 - 10% visiem cilvēka gēnu satur glikokortikoīdu atbildes elementus
- Tā kortizols fizioloģiski darbojas uz lielāko audu daļu
 - Metabolais efekts
 - Pret-iekaisuma efekts



Regulācijas mehānisms



- Hipotalamus izdala kortikotropīna atbrīvojošo hormonu (CRH)
- Tas darbojas uz hipofīzi, kas izdala ACTH

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- Centrālā nervu sistēma
 - Eiforija un uzvedības izmaiņas
 - Nodrošina alfa ritmu
 - Samazina krampju sliekšni
- Autonomā nervu sistēma
 - Nepieciešama, lai būtu normāla adrenerģisko receptoru jutība

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- Kuņģa zarnu trakts
 - Samazina kalcija un dzelzs uzsūkšanos
 - Veicina tauku uzsūkšanos
 - Palielina skābi, pepsīnu un tripsīnu
 - Mucīna strukturālās pārmaiņas
- Skeleta muskulatūra
 - Vājums (pārmērība vai deficīts)
 - Muskuļu atrofija (hroniska pārmērība)

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- Āda
 - Atrofija un plānums (hroniska pārmērība)
 - Ādas kalcinoze
- Asinsrades sistēma
 - Limfoīdo audu involūcija
 - Perifērajās asinīs samazinās limfocīti, monocīti, eozinofīli
 - Samazinās fagocītu kompetence

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- **Kardiovaskalārā sistēma**
 - Pozitīvs inotropais efekts
 - Palielinās asins spiediens
- **Nieres**
 - Palielina ūdens, nātrija , hlora reabsorbciju
 - Palielina kālija, kalcija ekskreciju
 - Palielina ekstracellulāro šķidrumu

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- **Kauli**
 - Inhibē kollagēna sintēzi, ko veic fibroblasti
 - Paātrina kaulu rezorbciju
 - Vitamīna D antagonists
- **Reproduktīvais trakts**
 - Ierosina dzemdības grūtniecības beigās atgremotājdzīvniekiem un zirgiem
 - Mazāk dati par suņiem un kaķiem
 - Teratoģenēze grūtniecības sākumā

Glikokortikoīdu sistēmiskā darbība

- Šūnas
 - Stabilizē liposomālās membrānas
 - Inhibē makrofāgu atbildi uz migrāciju inhibējošiem faktoriem
 - Bloķē šūnu atbildi uz iekaisuma mediatoriem
 - Inhibē fibroblastu proliferāciju

Kad lieto Prednisone...

- Astma
- Autoimūns hepatīts
- Behčeta sindroms
- Hroniska limfoleikoze
- Krona slimība
- Gutpaščera sindroms
- Podagra
- Hipercalciēmija
- Lepra
- Membranoza nefropātija
- Vaskulīts
- Hodžkina slimība
- IgA nefropātija
- Recidivējošs polihondrīts
- Miozīts
- Sarkoidoze
- Lupus nefrīts
- Multiplā mieloma
- Čūlainais kolīts
- Tīfa drudzis
- Temporāls arterīts
- Reimātisks drudzis
- Poliarteritis nodosa
- Ne Hodžkina limfoma
- Sistēmas sarkanā vilkēde
- Vegenera granulomatoze

The Merck Manual, 2006

Glikokortikoīdi ir svarīgi atbildē uz stresu – regulējot glikozes homeostāzi un imūno sistēmu

Glikokortikoīdu nozīmēšanas veidi

- p.o.
 - Parasti labi uzsūcas
- i.v.
 - Sasniedz vietu, kur jādarbojas, $\frac{1}{2}$ - 1 stundu ātrāk kā p.o. Lietotie
 - Visbiežākais ievades veids neatliekamās situācijās (CNS trauma, šoks u.t.t.)
- Inhalāciju veidā
- Transkutāni
- Depo-formas

Coopman klasifikācija, 1989

- Krustota alerģija uz topiski lietotiem steroīdiem
- Sākumā 4 grupas (A,B,C,D), vēlāk D rupa sadalīta D1 un D2
- Krustota alerģija grupu ietvaros, arī starp D2 un A un B

Coopman S, Degreef H, Dooms-Goosens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. Br J Dermatol 121 (1): 27-34, 1989

Coopman klasifikācija, 1989

A grupa	Hydrocortisone, hydrocortisone acetate, cortisone acetate, tixocortol pivalate, prednisolone, methylprednisolone, prednisone
B grupa	Triamcinolone acetonide, triamcinolone alcohol, mometasone, amcinonide, budesonide, desonide, fluocinonide, fluocinolone acetonide, halcinonide

Coopman klasifikācija, 1989

C grupa	Betamethasone, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, fluocortolone
D grupa	Hydrocortisone-17-butyrate, hydrocortisone-17-valerate, aclometasone dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, prednicarbate, clobetasone-17-butyrate, clobetasol-17-propionate, fluocortolone caproate, fluocortolone pivalate, fluprednidene acetate

Glikokortikoīdu darbības ilgums

- Īslaicīgas darbības (pussabrukšanas laiks audos 12 stundas)
 - Hydrocortisone
 - Cortisone
- Vidēji garas darbības (12-36 stundas)
 - Prednisone
 - Prednisolone
 - Methylprednisolone
 - Triamcinolone
- Garas darbības (> 48 stundas)
 - Paramethasone
 - Betamethasone
 - Dexamethasone

Glikokortikoīdu darbības potenciāls

Farmakoloģiskais aģents	Relatīvais glikokortikoīdu potenciāls	Relatīvais mineralokortikoīdu potenciāls
Hydrocortisone	1	1
Prednisolone	4-5	0,25
Methylprednisolone	5-6	0,25
Dexamethasone	18	<0,01

Aizvietojoša terapija

- Primāra virsnieru mazspēja (Adisona slimība)
 - Glikokortikoīdi jānozīmē visu mūžu
 - Jānozīmē mazākā deva, kas spēj nodrošināt efektu
 - Jānozīmē arī mineralkortikoīdi

Glikokortikoīdu pretiekaisuma efekts

- GK ir vissvarīgākais un visbiežāk lietotais pretiekaisuma līdzeklis
- ASV katru gadu 10 miljoniem pacientu pirmo reizi nozīmē GK
 - Lieto 0.5% no populācijas
 - 1.75% no sievietēm, kas vacākas par 55 gadiem
 - “Klusie reimatologu pavadoņi”
- Nav dārgi, izmaksu efektīvi

Glikokortikoīdu pretiekaisuma efekts

- GK to realizē, saistoties ar glikokortikoīdu receptoriem un glikokortikoīdu atbildes elementiem citoplazmā un iekļūstot šūnu kodolā
- Samazina citokīnu atbrīvošanos
 - IL-1
 - IL-2
 - IL-6
 - TNF-alfa

Glikokortikoīdu pretiekaisuma efekts

- Samazina leikocītu aktivāciju
- Bloķē tromboksāna, prostaglandīnu un leikotriēnu produkciju
 - Samazina asins vadu caurlaidību, samazina trombocītu agregāciju
 - Palielina vazokonstrikciju
- Samazina imūno atbildi
 - Orgānu tārnsplantācija

Glikokortikoīdu pretiekaisuma efekts

- Ikdienas aizvietojošā terapija
 - 1 mg/kg hydrocortisone
 - 0.2-0.25 mg/kg prednisone dienā
- Pretiekaisuma efekta nodrošināšanai
 - Aptuveni 4 x lielāka kā aizvietojošā deva
 - Parasti 1 mg/kg prednisone vai prednisolone

Imūno atbildi nomācoša glikokortikoīdu deva

- Aptuveni 16 x lielāka kā aizvietojošā deva
- Parasti sāk ar 4 mg/kg prednisone vai prednisolone dienā, dalot 2 devās
 - Dalīšana 2 devās, novērš akūtas blakus parādības
 - Var samazināt efektivitāti
- Lietojot šādas devas, iespējama akūta psihoze
 - Īpaši ja vienā reizē 4 mg/kg/ dienā

Komplikācijas

- Palielinās infekciju risks
 - Hroniski lietojot – profilaktiski vakcinācija (pneimokoku, gripas vakcīna)
- GK inducēts cukura diabēts
 - GK ir insulīna antagonisti un sekmē glikoneoģenēzi
 - Diabēta attīstības risks īpaši liels, ja pacientam ir samazinātas beta šūnu rezerves

Komplikācijas

- Samazina no D vitamīna atkarīgo kalcija absorbciju
 - Sekundārs hiperparatireoīdisms
 - Palielināta kaulu rezorbcija
 - Tieši samazina osteoblastu funkciju
 - Veidojas osteoporoze
- Samazina garo stobra kaulu augšanu bērniem
 - Risks, ka bērnam samzināta augšana!

Komplikācijas

- Muskuļu vājums
 - Izraisa selektīvu to muskuļu šķiedru atrofiju, kuras nosaka ātro saraušanos
- Taukaudu nogulsņēšanās
 - Aptaukošanās
 - Tauku nogulsņēšanās kakla mugurpusē (bifeļa skausts)
 - Tauku nogulsņēšanās uz sejas (mēness veida seja)

Komplikācijas

- Ģenētiskie un vides faktori nosaka šo komplikāciju attīstību
 - Piemēram, ja pacientam ar glikozes tolerances traucējumiem nozīmēs glikokortikoīdus – diabēta attīstības risks ļoti liels
 - Šie faktori katram pacientam jāizvērtē individuāli

Kāda ir glikokortikoīdu saistība ar
kuņģa čūlu?

Kortikosteroīdi un čūlas – vai ir saistība?

- Ir maza asociācija starpm GK un čūlām
- Lielāks risks, ja:
 - GK kopā ar nesteroīdajiem pretiekaisums līdzekļiem
 - Kopējā prednisona deva > 1000 mg
 - Terapija ilgāk kā 30 dienas
 - Anamnēze peptiskas čūlas slimība
- Profilaktiskās terapijas loma, lai novērstu GK izraisītās čūlas, nav labi pierādīta
- Lielāka daļa profilaktiskās ārstēšanas, ko šobr' di lieto, nav nepieciešama

Pecora PG, Kaplan B. Corticosteroids and ulcers: is there an association? Ann Pharmacother 1996 Jul-Aug; 30 (7-8):870-2

“Izdzīvojušais mīts”

- Nav pierādījumu, ka ir asociācija staro GK lietošanu un peptisko čūlu attīstību
- Profilaktiska pret-čūlu terapija nav nepieciešama
- Čehijas Republikā aptaujāti 360 ārsti
 - 100 gastroenterologu
 - 100 ģimenes ārstu
 - 60 pneimonologu/imunologu
 - 80 neirologu/neiroķirurgu

“Izdzīvojušais mīts”

- Rezultāti:
 - 82% ārstu uzskata, ka GK ir ulcerogēni
 - 7.5% uzskata, ka tie ir ulcerogēni tiaki gadījumos, kad ir ģimenes anamnēze
 - 10.3% uzskata, ka GK nav ulcerogēni
 - 30% no gastroenterologiem ($p < 0.001$) uzskata, ka GK nav ulcerogēni un 27.4% ($p < 0.01$) nenozīmē profilaksi
- Lai gan nav pierādītas saistības starp GK un čūlas slimības, lielākā daļa ārstu uzskata, ka GK ir gastrotoksiski

Martinek J, Hlavova K, Zavada F et al. “A surviving myth” - corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(10): 1156-61.

Glikokortikoīdu nozīme alkohola atkarībā un neirotoksicitātē

- Pārmaiņas hipotalamus-hipofīzes-virsnieru funkcionālajā asī ir aprakstītas alkoholiķiem un grauzējiem pēc hroniskas alkohola lietošanas
- Gan alkohola pārmērīga lietošana, gan hroniskas alkohola lietošanas pārtraukšana palielina cirkulējošo GK līmeni
 - Palielinātājam GK koncentrācijai ir kaitīga ietekme uz neironu funkciju un kognitīvo funkciju

Rose AK, Shaw SG, Prendergast MA The importance of glicocorticoids in alcohol dependence and neurotoxicity. Alcohol Clin Exp Res, 2010 Dec; 34(12): 2011-2018

Glikokortikoīdu nozīme alkohola atkarībā un neirotoksicitātē

- Ja pārtrauc hronisku alkoholu lietošanu, tad ilgstoši palielinās glikokortikoīdu līmenis smadzenēs un ir samazināta glikokortikoīdu receptoru pieejamība
 - Palielināts GK līmenis nosaka kognitīvās funkcijas deficītu abstinences laikā
- Pētījumi šūnu kultūrās parāda GK nozīmi neiropatoloģisko izmaiņu izcelsmē hroniska alkoholisma gadījumā

Prendergast MA, Little HJ. Adolescence, glucocorticoids and alcohol.
Pharmacol Biochem Behav 2007 Feb; 86 (2):234-245

Glikokortikoīdu terapijas pārtraukšana

- Ja glikokortikoīdu (GK) terapijas ilgums līdz 2 nedēļām – var mēģināt atcelt ārti
- Ja ilgstoši lietoti GK, tad:
 - Samazinās ACTH produkcija hipofīzē
 - Samazinās CRH produkcija hipotalamusā
 - Virsnieru garozas atrofija, jo nav ACTH kā stimulatora

Glikokortikoīdu terapijas pārtraukšana

- Ja GK lietoti ilgāk kā 2 nedēļas, medikaments jāatceļ pakāpeniski
- Jo ilgāka ir bijusi GK terapija, jo lēnāks ir devas samazināšanas ātrums
- Pēkšņa GK terapijas pārtraukšana var izraisīt akūtu virsnieru mazspēju!
- Pēc ilgstošas GK terapijas ir nepieciešami vairāki mēneši, lai atjaunotos hipotalamus-hipofīzes-virsnieru ass
 - Pat pēc ACTH sintēzes atjaunošanās dažreiz ir nepieciešami vairāki mēneši, lai virsnieru garoza pilnībā atjaunotu sekrēciju

Glikokortikoīdu terapijas pārtraukšana

- Jāmazina ļoti, ļoti pakāpeniski!
 - Pat samazinot tikai ik pēc 3-4 nedēļām
 - Ja GK vidēju vai garu darbību – nozīmēt tikai pārdienās
- Mazinot GK, jāseko līdzī tās slimības izpausmēm, kuras dēļ GK bija nozīmēti
 - Ja slimība atjaunojas – jāatgriežas pie mazākās devas, kas deva slimības remisiju, vai arī pie nedaudz lielākas
- Stresa situācijās (piemēram, infekcija), jāordinē papildus GK deva!!

Secinājumi

- Glikokortikoīdi tiek plaši lietoti internajā medicīnā
- Glikokortikoīdi samazina iekaisuma izpausmes, bet nekorīgē slimības etioloģiju
 - Jādomā par patoģenētisku terapiju
- Visu glikokortikoīdu medikamentu darbību nosaka viens un tas pats mehānisms

Secinājumi

- Ilgstoša glikokortikoīdu lietošana rada daudzas komplikācijas un riskus
- GK pretiekaisuma efektu nevar atdalīt no to izraisītajiem metabolajiem efektiem
- Nozīmējot alternatīvās dienās, var nedaudz mazināt metabolu efektu un virsnieru ass ietekmi, bet nodrošināt tādu pašu efektivitāti