

Binjurebarkens farmakologi

Jonas Melke
jonas.melke@pharm.gu.se
Institute of Neuroscience and Physiology
Section of Pharmacology
Sahlgrenska Academy
University of Göteborg

Endokrin farmakologi

- Läkemedelsbehandling bygger på hormonernas fysiologiska effekter
- Substitutionsbehandling
- Farmakologisk behandling vid ex. inflammation

Hormoner

- **Steroidhormoner:** Derivat av kolesterol ex könshormonerna kortisol och aldosteron.
- **Aminer:** Derivat av tyrosin, Sköldkörtel (Thyroidea) hormonerna
- **Peptider och proteiner:** ex Insulin och Oxytocin

Steroidhormoner

- **Glukokortikoider:** kortisol
- **Mineralkortikoider:** aldosteron
- Androgener
- Estrogener
- Progesteron
- VitaminD

Fysiologiska effekter av GK

- **Regulatoriska:**
Påverkar hypofys och hypothalamus
- **Metabola:**
 - a) minskat upptag av glukos, samt ökad nybildning av glukos (glukoneogenesis) -> högt blodsocker
 - b) proteinnedbrytning och minskad proteinbildning
 - c) ökad fettnedbrytning (lipolys)
 - d) minskat upptag av kalcium
 - e) effekter på hjärta-kärl-funktioner
- **Antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekter**

Fysiologi

Fysiologiska effekter av MK

- "Livsuppehållande" hormon
- Via renin-angiotensin regleras njurens Natrium/Kalium-utbyte.
- Blodtrycksuppehållande, ökar kroppens vätskevolym.

Fysiologi

Behandling med kortikosteroider

- 1) Substitutionsbehandling (ersättningsbehandling)
- 2) Farmakologisk behandling

Binjurebarksinsufficiens

- **Primär:** Addisons sjukdom
 - ovanlig sjukdom: drabbar 6-10 personer per miljon invånare och år
 - Debuterar i 20-40 års ålder
 - 80% av fallen autoimmun orsak
 - Andra orsaker: Infektioner (HIV,tuberkulos) metastaser
- **Sekundär:**
 - Kroppsegna ACTH-produktionen är hämmad pga **GK behandling** eller hypofysedefekt
 - Aldosteronnivåerna är inte påtagligt påverkade eftersom dessa styrs av renin-angiotensin systemet
- **Kongenital:**
 - genetiskt uppkommen sjukdom där syntesen av kortikosteroider inte fungerar pga enzymdefekt

Substitutionsbehandling

Binjurebarksinsufficiens

Symptom

- >90% av binjurebarken är ur funktion då kliniska symptom upptr äder
- Svaghet, trötthet, anorexi och viktnedgång
- Hyperpigmentering
- Hypotoni (blodtrycksfall)
- Salthunger
- Låga blodsockernivåer (hypoglukemi)
- Menstruationsrubbingar (Amenorré), infertilitet

Akut binjurebarkssvikt är livshotande!

Substitutionsbehandling

Binjurebarksinsufficiens: Diagnostik

- Vid stark misstanke om akut tillstånd skall behandling sättas in omgående efter provtagning (innan provsvar kommer)
- **Synachtentest:** låg dos syntetiskt ACTH, serumkortisol mäts före och efter stimuleringen.
- **Serumkortisol** värde tas på morgonen (fastande mage).
- Skilja primär- ifrån sekundär binjurebarkssvikt:
 - **primär svikt:** ACTH nivåerna förhöjda
 - **sekundär svikt:** lågvarig ACTH stimulering väcker binjurebarken till liv och ger normala serum-kortisol nivåer.

Substitutionsbehandling

Binjurebarksinsufficiens: Behandling

- **Akut kris:**
Hydrokortison (kortisol) intravenöst och sedan dropp/
fortsatt iv + koksalt och glukos peroralt, successiv
nedträppning, peroral underhållningsdös m tillägg av
minrealkortikoid.
- **Primär och sekundär:**
Substitutionsterapi av GK: hydrokortison 20-30 mg/dag till
vuxna uppdelat på 2-3 doser.

Vid primär svikt tillägg av mineralkortikoid (fludrokortison)
0,05-0,1 (-0,2) mg på morgonen.

Vid primär svikt hos kvinnor ev. tillägg av androgener.

Substitutionsbehandling

Farmakologiska preparat

Tabell 2. Blandna biologiska effekter hos olika syntetiska glukokortikoider i förhållande till hydrokortison

Preparat	Antiinflammatorisk effekt	Mineralkortikoid effekt	Ökad blodglukokortikoid	Effekt doser ^{1,2}
Hydrokortison (kortisol)	1	1/2	25 mg	4
Triamcinolon	0,8	1/2	25 mg	4
Prednison	3	1/2	5 mg	1
Betametason	25	1/2	0,5 mg	1
Dexametason	25	1/2	0,5 mg	1
Methylprednison	5	1/2	4 mg	1

¹ "Yngre hälsingst" 4 = kort 8-12 timmar, 1 = kortare 12-24 timmar, 1 = lång 36-72 timmar.
² Effektdoser efter 8 dagar.

Läkemedelsboken 2005/06, Apoteket

Inflammation

1. Frisättning av mediatorer vid inflammationsområdet
2. Ökat blodflöde (vasodilatation)
3. Plasmaläckage, permeabilitet
→ ödem, svullnad
4. Immunceller, leukocyter, följer med plasma
5. Läkprocessen

Antiinflammatorisk/immunosuppressiv effekt av GK

Antiinflammatoriska effekter av GK behandling

- Hämmar gener som kodar för cytokiner som tex IL-2; detta leder till minskad bildning av T- och B-celler.
- Minskar histaminfrisättning och prostaglandinsyntes
- Ökar uttryck av adrenerga receptorer och viktiga kärilproteiner

Antiinflammatorisk/immunosuppressiv effekt av GK

Indikationer för GK behandling

- **Antiinflammatorisk & immunosuppressiv behandling vid**
 - Systemiska inflammatoriska sjukdomar (ex temporalis arterit)
 - Inflammatoriska tarmsjukdomar
 - Astma
 - Eksem
 - Organtransplantationer
 - Rheumatoid artrit
- **Vid vissa cancerformer**
 - Hodgkin's sjukdom, akut lymfatisk leukemi

Indikationer för GK terapi

Behandlingsprinciper

- Systemisk behandling administreras IV, IM, eller oralt
- Kortvarig (<1 vecka) behandling, vid kris, med hög dos GK ger inga allvarliga bv.
- Stora individuella variationer i läkemedelsvar
- Kristillstånd: hög dos initialt, ev iv dos, dubblas eller tripplas om ej har effekt tills situationen är under kontroll, kontrollerad nedtrappning.
- Mindre allvarliga tillstånd: initial låg dos m ev upptrappning
- Lokal behandling:
 - eftersträvas istället för systemisk behandling, ger dock bv på lång sikt, varierande absorption.
- Systemisk behandling:
 - antiinflammatorisk behandling: preparat med låg mineralkortikoid aktivitet och kort halveringstid tex Prednisolon.

Biverkningar

- Minskat infektionssvar
- Hämning av kroppsegen GK syntes
- Metabola effekter (latrogen Cushings syndrom)
- Tillväxthämning hos barn
- Benskörhet
- Centrala biverkningar: depression, rastlöshet
- Magsår

Biverkningar

Cushings syndrome: symptom

- Inga enskilt specifika symptom
- Symptomen utvecklas och förvärras successivt
- Hypertoni, stroke, hjärtsvikt
- Diabetes hos 10%
- Benskörhet
- Mentala symptom: eufori, rastlöshet, depression, psykos
- Muskelnedbrytning



Biverkningar

Cushing syndrom: diagnostik

- **Screeningtest:** kortisol i dygnsmängd urin
- **Dexametasonhämningstest:** dexametason ges på kvällen och kortisolnivåer i serum mäts morgonen efter. Oförändrade nivåer indikerar överproduktion.
- Vid binjurebarkstumör: **låga** halter ACTH
- Hypofystumör: **höga** halter ACTH

Cushing syndrom: behandling

- Kirurgi och strålning av ACTH/kortisol-producerande tumörer följt av substitutionsterapi
- ACTH-hämmare
- Steroidsynteshämmare

Behandling av Cushing

Steroidsynteshämmare

ex på hämmare av binjurebarksfrisättning:

- **Ketoconazole:** hämmar effekt på P450₁₇ och P450_{c17}. Indikation: Cushings syndrom. BV: leverpåverkan.
- **Mitotane:** verkningsmekanismen är oklar men relativt selektiv för adrenokortikala celler. Leder till snabb sänkning av adrenokortikoidsteroider och metaboliter i blod och urin vid Cushings syndrom. Dagliga perorala doser under minst 3 månaders tid.
- **Aminoglutethimide:** inhiberar P450_{c17} hämning av biosyntesen av alla fysiologiska steroider, samt P450₁₇ och aromatase (konverterar androgener till östrogener). Indikation: överproduktion av kortisol pga ektopisk ACTH-produktion och autonoma binjuretumörer. BV: binjurensufficiens, mineralkortikoid brist, GI besvär och neurologiska effekter.
- **Metyrapone:** hämmar P450 enzym
- **Trilostan:** hämmar omvandlingen av pregnenolone till progesteron: minskar kortisol och aldosterone

Behandling av Cushing

Litteratur

- Pharmacology 6th ed. Rang, Dale & Ritter. 2007 sid: 427-435.
- Basal Farmakologi, Norlén, Lindström & Persson, 2004 sid: 250-253 + 315-316.
