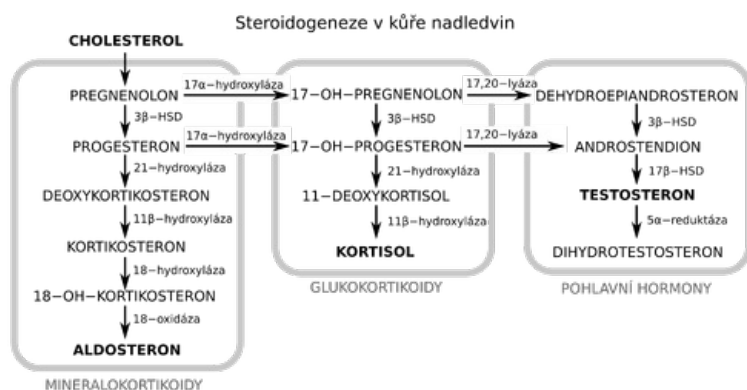


Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou steroidní hormony. V lidském organismu jsou produkovány hlavně v **zona fasciculata kůry nadledvin**. Z nich nejdůležitější je **kortizol**, neboli hydrokortizon, který má esenciální funkci v metabolismu. V případě velkého nedostatku organismus umírá. Hlavní funkcí glukokortikoidů je účinek na metabolismus sacharidů, proteinů a lipidů.

Chemická struktura a metabolismus

Chemickým základem glukokortikoidů, stejně jako dalších steroidů, je **steranové jádro** (*cyklopentanoperhydrofenantren*) složené ze 17 uhlíků. V nadledvinách vzniká z cholesterolu, který je enzymaticky přeměněn na **pregnenolon**; tento děj ovlivňuje ACTH, z adenohypofýzy. Z pregnenolonu postupně vzniká **kortizol** a jiné steroidy.



Osud v organismu

Kortizol je uvolňován z buněk nadledvin do krevní plasmy, kde se reverzibilně váže na plazmatický globulin – **transkortin**, plazmatický albumin a část je v krevní plasmě volná a má biologický účinek. V závislosti na aktuálních potřebách organismu se poměr vázaného a volného hormonu mění. Krví se glukokortikoidy dostávají do celého organismu, vstupují do cytoplazmy cílových buněk, kde působí. Glukokortikoidy se mohou absorbovat z kůže a sliznic.

Tvorba kortizolu v nadledvinách je ovlivněna mozkovými centry hypofýzou a hypothalamem podle klasického vzorce: Hypotalamus produkuje aktivační látku CRH působící na hypofýzu → hypofýza tvoří ACTH působící na nadledviny → nadledviny začnou tvořit zvýšené koncentrace kortizolu. Kortizol poté zpětně snižuje tvorbu ACTH v hypofýze.

Účinek a jeho mechanismus

Glukokortikoidy umožňují přednostní energetické využití bílkovin a tuků. Ve svalech, kostech a tukové tkáni mají katabolický účinek, ale v játrech mají anabolický účinek, zvyšují syntézu glukózy a glykogenu. Mají účinek na intermediární metabolismus, mezenchymovou tkáň, krvinky, svaly a kosti a psychiku.

Účinek na intermediární metabolismus

Hlavně kortizol má vliv na metabolismus sacharidů, protože snižuje utilizaci glukózy v periférii, takže má hyperglykemizující efekt. Zvyšuje tvorbu glykogenu a jeho ukládání do jater. Podporuje glukoneogenezi z proteinů, čímž rovněž zvyšuje glykémii. Hlavním katabolickým účinkem je rozklad proteinů a snížení jejich tvorby. Způsobuje redistribuci lipidů, zvyšuje se uložení tuků v oblasti břicha, na zádech a tváři na úkor končetin.

Účinek na mezenchymovou tkáň

Glukokortikoidy snižují migraci, proliferaci a exkreci imunologicky aktivních látek, mají protizánětlivý účinek. Tento účinek se využívá při léčbě zánětu, ale bez odstranění příčiny. Také mají protialergický a imunosupresivní účinek, protože potlačuje imunitní reakce a zmenšuje lymfatické uzliny.

Účinek na krvinky

Kortizol snižuje počet lymfocytů, monocytů, eosinofilů a jiných leukocytů, naproti tomu zvyšuje počet erytrocytů, což je asi způsobené sníženou fagocytózou.

Účinek na svaly a kosti

Protože glukokortikoidy mají katabolický účinek hlavně na metabolismus bílkovin, zpomalují tvorbu a růst kostí a svalů. Je to způsobené především degradací proteinů a jejich sníženou tvorbou.

Účinek na psychiku

Zvýšená hladina glukózy způsobuje příznaky euforie a radosti. Podávání glukokortikoidů v terapeutických dávkách však může být komplikováno rozvojem deprese či jiné psychotické poruchy.

Choroby spojené s glukokortikoidy

Díky mnohočetným fyziologickým účinkům glukokortikoidů v organismu dochází k častému výskytu nežádoucích účinků. Intenzita a výskyt nežádoucích účinků závisí na dávce, druhu přípravku a délce užívání. Použití glukokortikoidů pro imunosupresi a antiflogistickou léčbu může vyvolat:

- **snížení odpovědi na infekci nebo na tkáňové poškození,**
 - časté bakteriální, virové, fungální infekce,
 - těžký až fulminantní průběh infekčních nemocí,
 - aktivace latentních onemocnění,
 - komplikace hojení ran,
- **snížená syntéza hormonů kůry nadledvin,**
 - zpomalená až vyhaslá reakce organismu na stres,
 - rebound fenomén – po vysazení dlouhodobě podávaných kortikosteroidů vzniká akutní insuficience kůry,
- **metabolické účinky,**
 - iatrogenní Cushingův syndrom,
 - zpomalený růst u dětí,
 - tendence k hyperglykémii,
 - atrofie kůže (zejména v místě podávání),
 - svalová atrofie a svalová slabost,
 - osteoporóza,
 - riziko avaskulární nekrózy hlavičky femuru,
 - zvýšené riziko výskytu katarakty,
 - zvýšený intrakraniální tlak,
 - zvýšená srážlivost krve,
 - poruchy menstruace.



Cushingův syndrom - typické strie a nadměrné ochlupení

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Cushingův syndrom*.

Využití kortikoidů

Kritériem pro výběr daného glukokortikoidu je jeho poměr mezi glukokortikoidní a mineralokortikoidní aktivitou.

Substituční terapie

Při insuficienci kůry nadledvin se používají nejmenší možné dávky glukokortikoidů (30 mg hydrokortisonu/den – 2/3 dávky ráno, 1/3 dávky večer) s mineralokortikoidem (0,05 – 0,3 mg fludrokortisonu/den). Pokud je pacient vystaven stresu a zátěži, je nutno tyto dávky zvýšit.

Protizánětlivá a imunosupresivní terapie

Glukokortikoidy mají vynikající **antiflogistické a imunosupresivní účinky**, zejména se užívají u zánětů vzniklých na podkladě imunologickém. Nutné jsou syntetické glukokortikoidy, které jsou oproti hydrokortisonu účinnější. U neendokrinních onemocnění potlačuje příznaky onemocnění, ale neléčí příčinu samotnou, proto může proces progredovat i při maskování klinických projevů. Z toho důvodu je nutné zvážit, převažuje-li efekt užívání nad možnými riziky. U život ohrožujících stavů je používání velkých dávek nutné, jinak se snažíme o používání co nejnižších dávek.

Glukokortikoidy používáme také při dlouhodobé léčbě astma bronchiale, alergické rhinitidy a CHOPN vyvolanou chronickou bronchitidou či emfyzémem.

Chemoterapie

Glukokortikoidy mají pro svůj imunosupresivní účinek hojně využití také v hematologii. Jsou součástí terapeutických protokolů (kombinací léčiv) ke zvýšení chemoterapeutického účinku. Rovněž jsou využívány v terapii imunitně podmíněných cytopenií (idiopatická trombocytopenická purpura, autoimunitní hemolytická anémie).

Způsoby aplikace

- **Parenterální aplikace** (intramuskulární, intravenózní) – nemusí nutně znamenat rychlejší nástup účinku (intracelulární ovlivnění transkripce trvá asi 8 hodin od aplikace).
- **Perorální aplikace.**
- **Lokální aplikace** (i.m. injekce, aerosol, kapeky, krémy a jiná externa),

- při krátkodobém používání má minimální riziko systémových nežádoucích účinků,
- pro lokální použití se nejčastěji používá: **betamethason, beclometason, budesonid, fluticason, flunisolid** (mají vyšší protizánětlivý účinek než při p.o. podání),
- při dlouhodobém lokálním používání má velké riziko lokálních nežádoucích účinků (lokální atrofie, striae atrophicae distensae, purpura, teleangiektázie, periorální dermatitida, steroidní akné, hypertrichóza, poruchy pigmentace, zhoršené hojení ran, tachyfylaxe, rebound fenomén (opětovné vzplanutí choroby po náhlém vysazení kortikoidů)).

Dávkování

Různé deriváty se vyznačují silou svého účinku na organismus. Všeobecně platí, že halogenované deriváty mají silnější protizánětlivý účinek(dexamethason, betamethason) než nehalogenované.

	Ekvivalentní dávka (mg)	Protizánětlivý účinek	Mineralokortikoidní účinek
Glukokortikoidy			
<u>Krátce působící</u> (8 - 12 hodin)			
Hydrokortison (kortizol)	20	1	1
Kortison	25	0,8	
<u>Střednědobé</u> (12 - 36 hodin)			
Prednison	5	4	0,8
Prednisolon	5	4	0,8
Methylprednisolon	4	5	0
Triamcinolon	4	5	0
<u>Dlouhodobé</u> (36 - 72 hodin)			
Dexamethason	0,75	30	0
Betamethason	0,6	30	0
Mineralokortikoidy			
Aldosteron		0	500
Fludrokortison		10 - 15	250

Odkazy

Související články

- Cushingův syndrom
- Syntéza steroidních hormonů

Externí odkazy

- Glukokortikoidy (česká wikipedie)
- Glucocorticoid (anglická wikipedie)

Použitá literatura

- WENKE, Maxmilián, et al. *Farmakologie: Učebnice pro lékařské fakulty*. 1. vydání. Praha : Avicenum, 1986. 579 s.
- STONE, Trevor a Gail DARLINGTONOVÁ. *Léky, drogy, jedy*. 1. vydání. Praha : Academia, 2003. 440 s. ISBN 80-200-1065-3.
- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- ŠTORK, Jiří, et al. *Dermatovenerologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2013. 502 s. ISBN 978-80-7262-898-8.