

Systémová léčba glukokortikoidy: praktický pohled

Michal Kršek

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Glukokortikoidy jsou deriváty přirozeného lidského glukokortikoidu kortizolu. Jsou po více než 65 let používány v léčbě řady nemocí a poruch, především pro své imunosupresivní vlastnosti. Jejich použití je však provázeno radou vedlejších účinků, které musíme při léčbě pacientů vzít do úvahy. Článek shrnuje biologické účinky glukokortikoidů, hlavní indikace pro jejich použití, jejich vedlejší účinky a preventivní opatření, která musíme mít na mysli v průběhu léčby.

Klíčová slova: glukokortikoidy – léčba – vedlejší účinky

Systemic glucocorticoids treatment: practical view

Summary

Glucocorticoids are derivatives of natural human glucocorticoid cortisol. There are used for treatment of a number of diseases and disorders for more than 65 years mainly because of their immunosuppressive properties. However, their use is accompanied by various side effects that have to be considered when treating patients. The article summarizes biological effects of glucocorticoids, main indications for their use, their side effects and precautions necessary to bear in mind during treatment.

Key words: glucocorticoids – side effects – treatment

Úvod

V roce 1949 Hench et al popsali výrazné zlepšení stavu pacientů s revmatoidní artritidou po podání kortizonu [1]. Poté nastal rychlý rozvoj glukokortikoidů a jejich použití v medicíně. Léky s obsahem glukokortikoidů jsou dnes používány prakticky ve všech oborech medicíny. I přes to, že v řadě indikací jsou dnes systémově podávané glukokortikoidy vytlačovány topickými steroidy či jinými léky (imunosupresivy, biologickou léčbou apod), v řadě indikací zůstávají léky první volby, či dokonce léky zachraňujícími život. V tomto článku jsou shrnuty základní poznatky o glukokortikoidech s důrazem na jejich systémové podávání a na praktické aspekty této léčby.

Kortizol a jeho biologické účinky

Struktura a působení kortizolu

Kortizol je hlavním glukokortikoidem produkovaným kůrou nadledviny u člověka. Biochemická struktura kortizolu je uvedena na [obr. 1](#). Kortizol vykonává většinu svých účinků prostřednictvím glukokortikoidního receptoru a částečně i mineralokortikoidního receptoru. Jedná se o intracelulární receptory regulující transkripci jednotlivých genů. Glukokortikoidní intracelulární re-

ceptor má velikost 90 kDa. Mechanismus přenosu signálu je schematicky znázorněn na [obr. 2](#).

Biologické účinky kortizolu

Účinky na metabolismus sacharidů

Kortizol patří mezi kontraregulační hormony, stimuluje glukoneogenezi, syntézu glykogenu a jeho ukládání v játrech, snižuje utilizaci glukózy v periferních tkáních, a vede tak ke zvýšení glykemie. Kortizol dále působí permisivně na účinky glukagonu a adrenalinu na glukoneogenezi a syntézu glykogenu [2–4].

Účinky na metabolismus proteinů

Kortizol má na metabolismus proteinů výrazný katabolický účinek. Vede k mobilizaci aminokyselin z tkání, zejména z kosterního svalstva, a k negativní dusíkové bilanci organismu.

Účinky na metabolismus tuků

Kortizol inhibuje transport glukózy v adipocytech a inhibuje v nich lipolýzu a uvolňování volných mastných kyselin. Společně s inzulinem vede při dostatečném příjmu potravy k podpoře lipogeneze a ukládání tuku [3].

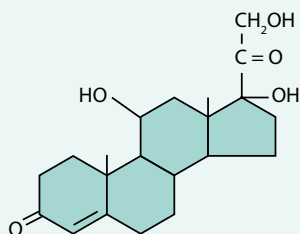
Účinky na vodní a elektrolytový metabolismus

Kortizol vede k retenci Na^+ iontů a k exkreci K^+ iontů. Protrahovaná expozice vysokým koncentracím kortizolu vede k závažné hypokalemii a hypokalemické alkalóze. Tento účinek je zprostředkován jak stimulací glukokortikoidních, tak stimulací mineralokortikoidních receptorů. Kortizol dále vede ke stimulaci výměny Na^+ za K^+ v proximálním tubulu, a tím ke zvýšené tubulární exkreci látek kyselé povahy. Kortizol dále inhibuje Na^+ dependentní uptake fosfátů a tím vede ke zvýšení jejich exkrece (fosfaturie). Kromě těchto přímých účinků má kortizol na vodní a elektrolytový metabolismus i účinky nepřímé. K nim patří především zvyšování glomerulární filtrace a snižování syntézy antidiuretického hormonu [5,6].

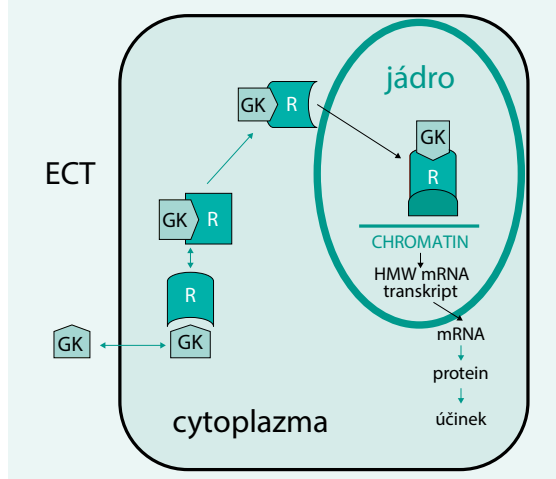
Účinky na kostní tkáň

Protrahované zvýšení koncentrací kortizolu vede k rozvoji osteopenie a osteoporózy. Kortizol vede k inhibici osteoblastické aktivity a stimuluje osteoklastickou aktivitu a osteoresorpci. Kromě přímých účinků na kostní tkáň ovlivňuje kortizol i fosfokalciový metabolismus,

Obr. 1. Strukturní vzorec kortizolu



Obr. 2. Působení kortizolu a glukokortikoidů (GK)



ECT – extracelulární tekutina GK – glukokortikoidy HMW – vysoká molekulární hmotnost (high molecular weight) mRNA – messengerová ribonukleová kyselina R – receptor

vede k negativní kalciové bilanci (snižuje resorpci Ca^{2+} iontů ve stěvě i jejich zpětnou resorpci v ledvinách a zvyšuje tak jejich exkreci). Negativní bilance Ca^{2+} pak vede k aktivaci sekrece parathormonu, který přispívá k dalšímu úbytku kostního minerálu.

Účinky na imunitní systém

Účinky kortizolu na imunitní systém mají velmi komplexní povahu a zahrnují účinky na leukocyty, lymfocyty a celou řadu cytokinů. Výsledným efektem je především imunosupresivní a protizánětlivý účinek. Kortizol vede ke zvýšení počtu cirkulujících leukocytů, především mechanismem snížení migrace polymorfonukleárních z intravaskulárního kompartmentu do tkání, prodlužováním jejich poločasu v cirkulaci a zvýšením jejich uvolňování z marginálního poolu do cirkulace. Kortizol indukuje apoptózu lymfocytů, což se může podílet na jeho imunosupresivních vlastnostech. Kortizol dále vede k supresi exprese a produkce následujících cytokinů: interleukinů IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL10, IL12, interferonu γ , TNF (tumor necrosis factor) α , GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor). Kromě toho kortizol suprimuje expresi a produkci řady mediátorů zánětlivé odpovědi: prostaglandinů, leukotrienů, bradykininu, serotoninu, histaminu, kolagenázy, elastázy, inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1). Na ovlivnění imunitních reakcí se podílí i vliv na krevní elementy. Ovlivňuje pohyb a transport leukocytů (inhibice migrace do zánětlivého ložiska, snížená adherence leukocytů k endotelu, inhibice chemotaxe) i jejich funkce (suprese reakce pozdní hypersenzitivity, suprese baktericidní aktivity monocytů, suprese funkce neutrofilů i monocytů, porucha fagocytózy neutrofilů i monocytů). Dále kortizol způsobuje inhibici clearance a degradaci senzitizedovaných erytrocytů a trombocytů [7].

Účinky na kardiovaskulární systém

Účinky kortizolu na kardiovaskulární systém jsou komplexní. Kortizol má permissivní účinek na působení vazopresorických látek, zejména noradrenalinu a angiotenzinu II a zvyšuje expresi α_1 - a β_2 -receptorů a indukuje na voltáži závislé kalciové kanály v buňkách hladkého svalstva včetně svalstva cévní stěny. Kromě účinků na cévy vykazuje kortizol přímé účinky na srdce, zvyšuje syntézu adrenalinu v srdci, stimuluje Na, K-ATPázu v kardiomyocytech [8].

Účinky na centrální nervový systém

Nadbytek kortizolu vede k poruchám chování a spánku a možnost indukce afektivních poruch, především depresivní poruchy.

Základní fyziologické účinky kortizolu jsou shrnuty v tab. 1.

Syntetické glukokortikoidy

S rozšiřujícím se zaváděním glukokortikoidů do praxe, především v indikacích imunosupresivních a protizánětlivých léků, se objevila potřeba vývoje selektivnějších

Tab. 1. Přehled základních biologických účinků glukokortikoidů

orgán/systém	účinek
metabolismus cukrů	zvýšená glukoneogeneze
	snížená periferní utilizace glukózy
	snížená inzulinová senzitivita
metabolismus bílkovin	snížená utilizace aminokyselin extrahepatální
	zvýšená glukoneogeneze z aminokyselin
	proteokatabolismus, negativní dusíková bilance
metabolismus tuků	zvýšená lipolýza
	snížená lipogeneze
	redistribuce tuku
metabolismus vody a elektrolytů	retence sodíku
	exkrece draslíku
	udržování objemu extracelulární tekutiny
kost	snížení osteoblastické aktivity (kostní novotvorby)
	zvýšení osteoresorpce
	negativní bilance kalcia
imunitní systém	stabilizace lyzozomů
	snížení syntézy imunoglobulinů
	snížení syntézy řady lymfokinů
	snížení fagocytózy
	snížení exprese řady mediátorů zánětlivé odpovědi
krevní elementy	komplexní ovlivnění funkce a kinetiky leukocytů (viz text)
	inhibice clearance senzitizedovaných erytrocytů a trombocytů
kardiovaskulární systém	retence tekutin a natria, volumoexpanze
	zvýšení citlivosti na katecholaminy
	hypertenze (komplexní mechanismus)
	akcelerovaná ateroskleróza (komplexní mechanismus)
	snížení permeability kapilár
centrální nervový systém (CNS)	komplexní vliv na funkci CNS a chování, možnost rozvoje psychóz

preparátů s akcentovanou glukokortikoidní aktivitou a redukovanou mineralokortikoidní aktivitou. Kromě glukokortikoidní selektivity se tyto preparáty liší i svým biologickým poločasem. Z praktického hlediska je důležité, že glukokortikoidní selektivita je funkcí dávky a že čím vyšší dávky selektivních glukokortikoidů používáme, tím je vyšší riziko nežádoucích účinků vyplývajících z aktivace mineralokortikoidního receptoru [9–12]. Strukturu základních syntetických glukokortikoidů uvádí [obr. 3](#) a jejich rozdělení podle doby účinku a glukokortikoidní resp. mineralokortikoidní potence [tab. 2](#).

Indikace systémového podání glukokortikoidů

Indikace systémového podávání glukokortikoidů můžeme rozdělit do 4 základních skupin:

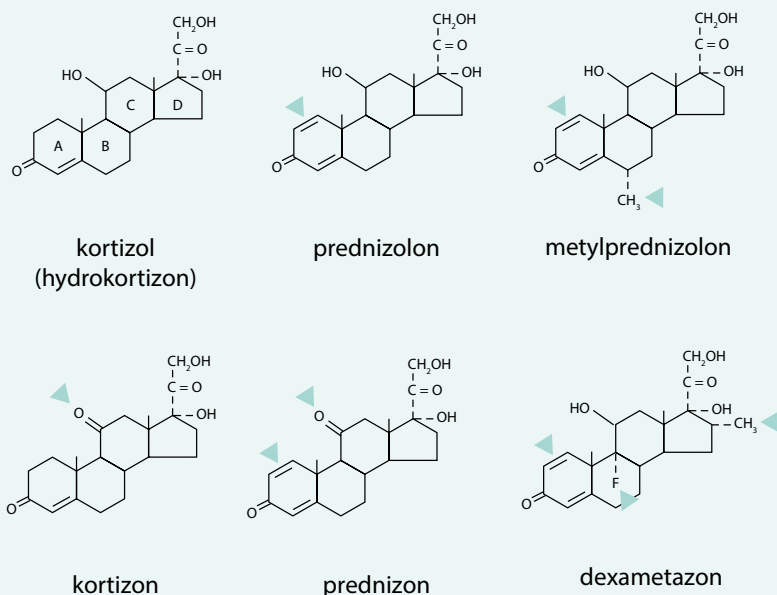
- vlastní léčebné indikace
- hormonální substituční léčba hypokortikalizmu

- hormonální supresní léčba kongenitální adrenální hyperplazie
- dynamické testy v endokrinologii

Další oddíly se budou týkat pouze léčebného podávání systémových glukokortikoidů. V tomto článku není možné rozebrat ani podchytit jednotlivé léčebné indikace podání glukokortikoidů, které jsou velmi četné a indikace a zásady jejich podávání jsou předmětem jednotlivých lékařských oborů. Základní indikace jsou proto uvedeny pouze formou [tab. 3](#). Přehled systémových glukokortikoidů registrovaných v ČR uvádí [tab. 4](#).

Nežádoucí účinky

Systémová léčba glukokortikoidy může být provázena řadou nežádoucích účinků. Obecně lze říci, že při léčebném použití glukokortikoidů, obvykle z důvodu jejich

Obr. 3. Strukturní vzorce základních syntetických glukokortikoidů používaných k systémové kortikoterapii**Tab. 2. Rozdělení glukokortikoidů podle délky působení a podle glukokortikoidní a mineralokortikoidní účinnosti. Upraveno podle [10–13]**

	glukokortikoidy podle délky působení	glukokortikoidní potence	ekvivalentní glukokortikoidní dávka (mg)	mineralokortikoidní aktivita
krátkodobé	hydrokortizon (kortizol)	1,0	20	+++
	kortizon	0,8	25	+++
	prednizon	4,0	5,0	+
	prednizolon	4,0	5,0	+
	metylprednizolon	5,0	4,0	+
střednědobé	triamcinolon	5,0	4,0	–
dlouhodobé	betametazon	25	0,6	–
	dexametazon	30	0,75	–

protizánětlivého a imunosupresivního účinku, mohou být jejich všechny další účinky nežádoucí. Neexistuje pravidlo, podle kterého by bylo možné určit, kdy a zda se daný nežádoucí účinek rozvine. Obecně lze říci, že čím vyšší dávky glukokortikoidů používáme a čím delší dobu je používáme, tím je riziko jejich nežádoucích účinků vyšší. Přehled základních nežádoucích účinků léčby glukokortikoidy je uvedený v [tab. 5](#).

Porucha glukózové tolerance a vznik diabetes mellitus jsou častými nežádoucími účinky systémového podávání glukokortikoidů. Při léčbě bychom proto měli pravidelně monitorovat glykemii a při diagnóze poruchy glukózové tolerance či diabetes mellitus zahájit příslušnou léčbu (dietní, režimovou a medikamentózní), která je v zásadě podobná léčbě diabetes mellitus 2. typu. U pacientů, kteří již mají diabetes mellitus před zahájením léčby, je nutno počítat s jeho zhoršenou kom-

penzací a nutností úpravy léčby [13–15]. **Vzestup tělesné hmotnosti a vznik centrální obezity** je dalším možným nežádoucím účinkem, který je nutné sledovat a časně intervenovat. Při léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů bychom se však měli vyvarovat přísných redukčních režimů, které by mohly vést ke zhoršení již přítomného katabolismu bílkovin. Kardiovaskulární nežádoucí účinky jsou časté a potenciálně nebezpečné. Riziko poruch srdečního rytmu je přítomno především při podávání vysokých dávek (megadávek) glukokortikoidů, přibližně nad 500 mg metylprednisolonu nebo ekvipotentních dávkách jiného glukokortikoidu a vyšších, zejména při jejich parenterálním podání. Uvedené dávky je proto doporučeno podávat za hospitalizace nebo alespoň za observace v ambulanci při a alespoň 2 hodiny po jejich podání. Chronická terapie glukokortikoidy vede často k rozvoji arteriální hypertenze a re-

Tab. 3. Stručný přehled základních indikací systémového podání glukokortikoidů

indikace v intenzivní péči	
šokové stavy	septický šok
	anafylaktický šok
další stavy	tyreotoxická krize
	addisonská krize
	laryngeální edém
	mozkový edém (s výjimkou cévních mozkových příhod)
	maligní hypertermie
	těžká hyperkalcemie
ostatní indikace	
neurologie	myasthenia gravis a myastenická krize
	sclerosis multiplex
dermatologie	pemphigus vulgaris, foliaceus
	bulózní pemfigoid
	pemphigoid gestationis
	epidermolysis bulosa
pneumologie	asthma bronchiale
	chronická obstrukční plicní nemoc
	alergické pneumonitidy a eozinofilní pneumonie
	intersticiální plicní onemocnění
	sarkoidóza
imunologicky podmíněná systémová onemocnění	lupus erythematoses
	dermatomyositis, polymyositis
	sklerodermie
	Sjögrenův syndrom
	revmatoidní artritida
	Bechtěrevova nemoc
	Behcetův syndrom
	sarkoidóza
	vaskulitidy (periarteriitis nodosa, Wegenerova granulomatóza, Henochova-Schönleinova purpura, Churgova-Straussova vaskulitida, overlap syndromy, Kawasakiho choroba, Takayashuova choroba, Bürgerova choroba, temporální arteritida)
hematologie a onkologie	hematologická onemocnění: imunologicky podmíněná (autoimunitní hemolytická anémie, idiopatická trombocytopenická purpura), hematoonkologické afekce (monoterapie nebo součást chemoterapeutických kombinací)
	onkologická onemocnění: chemoterapeutické režimy nebo nespecifická léčba (symptomatická, paliativní)
gastroenterologie	nespecifické střevní záněty (m. Crohn, ulcerózní kolitis)
	autoimunitní hepatitida

tenci tekutin a u disponovaných jedinců může vést k srdečnímu selhání. Obecně lze říci, že chronická terapie glukokortikoidy zvyšuje kardiovaskulární riziko, dochází při ní k arteriální hypertenzi, retenci tekutin, vzestupu hmotnosti, poruše glukózové tolerance, dyslipidemii a k hyperkoagulačnímu stavu. Tyto faktory vedou ke zvýšené morbiditě a mortalitě. Všechny dílčí rizikové faktory je proto nutné během léčby glukokortikoidy pečlivě monitorovat a časně intervenovat [16]. **Úbytek kostní hmoty a vznik osteopenie a osteoporózy** jsou běžnými průvodními jevy chronické kortikoterapie. Kostní denzitu bychom měli v průběhu terapie monitorovat a při dlouhodobém používání vysokých dávek

glukokortikoidů bychom měli současně preventivně podávat preparáty kalcia a vitaminu D [17]. Vzhledem k možnosti vzniku **depresivní poruchy** je nutné sledovat i změny psychiky a včas její poruchy intervenovat ve spolupráci s psychiatrem. Při podávání vysokých dávek glukokortikoidů byla popsána i suicidia.

Funkční hypokortikalismus

Funkční hypokortikalismus je specifickým nežádoucím účinkem dlouhodobé terapie glukokortikoidy, při které dochází mechanismem zpětné vazby k útlumu tvorby CRH v hypotalamických neuronech, ACTH v kortikotrofních buňkách hypofýzy a následně kortizolu

Tab. 4. Přehled systémových glukokortikoidů registrovaných v ČR. Upraveno podle [19]

přípravek	firменный název a výrobce	aplikační forma	relativní glukokortikoidní potence	mineralokortikoidní potence	biologický poločas (hod)
hydrokortizon p.o.	Hydrocortison Jenapharm	tbl. 10 mg	1	+++	8–12
hydrokortizon i.v. a i.m.	Hydrocortison VUAB	inj. 100 mg	1	+++	8–12
hydrokortizon i.v. a i.m.	Hydrocortison Valeant	inj. 100 mg	1	+++	8–12
prednizon p.o.	Prednison 5 Zentiva Prednison 20 Zentiva	tbl. 5 mg tbl. 20 mg	4	+	12–24
prednizon p.o.	Prednison Mundipharma	tbl. 1 mg tbl. 2 mg tbl. 5 mg	4	+	12–24
prednizon supp.	Rectodelt Trommsdorff	supp. 100 mg	4	+	12–24
metylprednizolon p.o.	Medrol Pfizer	tbl. 4, 16, 32 a 100 mg	5	+	12–24
metylprednizolon	Solu-Medrol Pfizer	inj. 40, 62,5, 125, 250 a 500 mg	5	+	12–24
metylprednizolon	Methylprednisolon Orion	inj. 125, 250, 500 a 1000 mg	5	+	12–24
metylprednizolon	Methylprednisolon Teva	inj. 40, 125 a 1000 mg	5	+	12–24
metylprednizolon	Depo-Medrol Pfizer	inj. 40 mg depotní, lokální	5	+	12–24
triamcinolon	Triamcinolon Zentiva	tbl. 4 mg	5	-	24–48
dexametazon	Dexametason Zentiva	tbl. 0,5 mg	30	-	36–54
dexametazon	Fortecortin 4 Merck	tbl. 4 mg	30	-	36–54
dexametazon	Dexamed Medochemie	inj. 8mg/2ml	30	-	36–54
betamezaton	Diprophos Shering-Plough	inj. 2mg/1ml a 5mg/1ml, lokální, depotní	25	-	

v zona fasciculata a zona reticularis kůry nadledvin. Čím delší dobu léčíme a čím vyšší dávku glukokortikoidu podáváme, tím s větší pravděpodobností nastane útlum. Doba podávání a dávka, které útlum vyvolají, jsou velmi individuální a nelze spolehlivě predikovat, kdy se útlum u jakého pacienta objeví, jak bude výrazný a dokonce ani to, jak dlouho bude docházet k zotavení (probuzení) funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA).

Na útlum HPA osy je nutno pomýšlet v době, kdy se snažíme dávky glukokortikoidů snižovat a posléze je vysadit. V případě útlumu osy a nepodání substituční dávky glukokortikoidů bychom pak před sebou měli hypokortikálního pacienta se všemi důsledky pro jeho zdravotní stav včetně rizika hypokortikální (addisonské) krize s rizikem úmrtí.

Při dlouhodobé terapii glukokortikoidy nemůžeme útlumu HPA osy nikdy zcela zabránit. Měli bychom ale dodržovat **opatření vedoucí ke zmenšení rizika útlumu**:

- v případech, v nichž je to možné, nepodávat glukokortikoidy celkově (systémově), ale lokálně
- pokud musíme podávat glukokortikoidy celkově, pak se snažit o podávání co nejnižších účinných dávek po co nejkratší dobu
- při volbě preparátu podávat pokud možno glukokortikoidy s kratším biologickým poločasem (čím „dlouhodobější“ glukokortikoid podáváme, tím je riziko a stupeň útlumu vyšší)

- v případě nutnosti podávat vysoké dávky se snažit podávat je v kombinaci s jinými imunosupresivně působícími léky, tak abychom mohli snížit dávku glukokortikoidu
- maximum denní dávky, pokud možno dávka celá, by měla být podána ráno
- pokud je to možné, doporučuje se alternativní podávání (podávání ob den) nebo intermitentní podávání (několik dnů léčby následovaných několika dny přestávkou)

Snižování dávky a následné vysazování terapie glukokortikoidy má některá úskalí.

Detrakční syndrom je označení pro stav, který se může vyvinout na základě příliš rychlého snížení dávky glukokortikoidů. Organizmus pacienta je adaptován na vysoké koncentrace glukokortikoidů a při výrazném snížení dávky dochází k relativnímu nepoměru mezi dávkou a potřebou glukokortikoidů. Detrakční syndrom se projevuje zvýšenou únavností, slabostí, artralgiemi, myalgii, nechutenstvím, nauzeou, případně zvracením, může být přítomna i hypotenze a tachykardie, zvýšená tělesná teplota, někdy se vyskytuje deskvamace kůže. Pokud se objeví příznaky detrakčního syndromu, měli bychom dávku glukokortikoidů zvýšit na nejbližší vyšší tolerovanou dávku.

Kromě detrakčního syndromu se může u pacientů vyvinout v průběhu dlouhodobé léčby psychická závislost na podávání kortikosteroidů a pacienti pak

Tab. 5. Přehled nežádoucích účinků glukokortikoidů

dermatologické	erytém v obličeji
	atrofie kůže a podkoží
	petechie, ekchymózy, sufuze
	purpurové strie
	snadná zranitelnost kůže
	porušené hojení ran
	kožní infekce
	akné
kardiovaskulární	arteriální hypertenze
	arytmie
	akcelerovaná ateroskleróza
	srdeční selhání u disponovaných jedinců
endokrinologicko-metabolické	cushingoidní habitus
	poruchy menstruace, akné u žen
	pokles libida a erektilní dysfunkce u mužů
	poruchy růstu u dětí
	suprese HPA osy
	suprese gonadální osy
	suprese tyreoidální osy
	suprese osy STH/IGF-I
	hyperglykemie, IGT, DM
	dyslipidemie
	katabolismus bílkovin
účinky na vodní a elektrolytovou rovnováhu	retence sodíku a vody
	exkrece draslíku, hypokalemie, hypokalemická alkalóza
gastrointestinální	peptické vředy (spolu s přídatnými faktory)
	pancreatitis
muskuloskeletální	steroidní myopatie
	osteopenie, osteoporóza
	avaskulární kostní nekrózy
neuropsychiatrické	benigní intrakraniální hypertenze
	poruchy paměti
	afektivní poruchy
	psychózy
oftalmologické	zadní kapsulární katarakta
	zvýšení nitroočního tlaku, glaukom
	exoftalmus
imunologické a infekční	sklon k infekcím

DM – diabetes mellitus GH – growth hormone/růstový hormon HPA – hypothalamic pituitary adrenal/osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny
 IGF-I – insulin-like growth factor-I/inzulinu podobný růstový faktor-I IGT – impaired fasting glucose/porucha glukózové tolerance
 STH – somatotropní hormon (růstový)

mohou vyžadovat opětovné zvýšení dávky. V praxi se však špatně odlišuje, zdali má pacient mírné příznaky detrakčního syndromu nebo syndrom psychické závislosti na glukokortikoidech.

Hypokortikalismus je problémem, kterému je potřeba se při vysazování vyhnout, aby nedošlo k ohrožení pacienta. Při vysazování bychom měli dodržovat následující pravidla:

- dávku snižovat postupně dle individuální tolerance pacienta a dle klinického obrazu základního onemocnění
- při vysazování je vhodné v případě léčby „dlouhodobými“ glukokortikoidy přejít na ranní eventuálně i alternativní podávání střednědobých glukokortikoidů nebo cirkadiánní podávání krátkodobých glukokortikoidů
- pokud se při snižování dostaneme na dávky „přibližně substituční“, tj. asi 30 mg hydrokortizonu nebo

7,5 mg prednizonu, a klinický stav pacienta to umožňuje, můžeme se pokusit o vysazení léčby

- před vysazením se ale musíme přesvědčit, že je přítomna dostatečná aktivita HPA osy respektive endogenní sekrece kortizolu. Nejlépe to lze vyšetřit tak, že pacient je léčen krátkodobým glukokortikoidem (hydrokortizonem), který na minimálně 24 hod před odběrem vysadíme, laboratorní vyšetření pak provádíme ráno na lačno takto:
- vyšetříme ranní sérovou nebo plazmatickou koncentraci kortizolu
- výsledky interpretujeme následujícím způsobem:
 - pokud je koncentrace kortizolu < 150 nmol/l, pacient je hypokortikální a je nutno mu dále podávat substituční dávku glukokortikoidu za příslušných zásad zvyšování dávky v zátěžových situacích
 - pokud je koncentrace kortizolu > 450 nmol/l, je endogenní sekrece kortizolu dostatečná a glukokortikoidy je možno vysadit
 - pokud je koncentrace kortizolu v „normálním rozmezí“ 150–450 nmol/l, může být endogenní sekrece kortizolu dostatečná za bazálních podmínek, ale nemáme jistotu, zdali je systém schopen jí zvýšit za zátěžových situací; v tomto případě provádíme některý z dynamických testů funkce HPA osy, test s inzulinem indukovanou hypoglykemií (inzulinový toleranční test) nebo kortrosynový (synacthenový) test s aplikací tetrakosaktidu

V procesu snižování dávek či vysazování glukokortikoidů nebo u pacientů dlouhodobě na nízkých dávkách glukokortikoidů musíme s pacientem v případě zátěžových situací vždy zacházet jako s pacientem hypokortikálním bez ohledu na aktuálně podávanou dávku glukokortikoidů a tuto musíme v takových situacích vždy adekvátně zvýšit. Pokud bychom tak neučinili, je pacient vážným způsobem ohrožen stavem vyplývajícím z nepochybné potřeby a dávkou glukokortikoidů. Takový pacient by měl být vybaven průkazkou hypokortikálního pacienta.

Závěr

Glukokortikoidy jsou léky používanými více než 65 let a stále se bez nich při léčbě řady onemocnění neobejdeme. I když je systémová léčba glukokortikoidy provázána řadou nežádoucích účinků, tak lze říci, že za dodržení určitých pravidel jde o léčbu bezpečnou. Závěrem lze konstatovat, že glukokortikoidy:

- kauzálně neléčí žádné onemocnění (s výjimkou substituční léčby hypokortikalizmu); působí především symptomaticky, protizánětlivě
- léčba glukokortikoidy je zejména užitečná u stavů dočasných a epizodických
- je snaha léčit dlouhodobě jinými léky, aby se zamezilo prolouhovanému použití glukokortikoidů
- i přes řadu nevýhod jsou glukokortikoidy u řady stavů velmi účinné, zlepšující stav nemocných i životní prognózu; vždy je nutno vážit poměr risk : benefit

Literatura

1. Hench PS, Kendall EC et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24(8): 181–197.
2. Exton JH. Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3(1): 163–183.
3. Fain JN. Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. In: Baxter JD, Rousseau GG (eds). *Glucocorticoid Hormone Action*. Springer: Berlin 1979: 547–560. ISBN 978-3540089735.
4. Carter-Su C, Okamoto K. Effect of glucocorticoids on hexose transport in rat adipocytes: Evidence for decreased transporters in the plasma membrane. *J Biol Chem* 1985; 260(20): 11091–11098.
5. Clore JN, Estep H, Ross-Clunis H et al. Adrenocorticotropin and cortisol-induced changes in urinary sodium and potassium excretion in man: Effects of spironolactone and RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(4): 824–831.
6. Freiberg JM, Kinsella J, Sacktor B. Glucocorticoids increase the Na⁺-H⁺ exchange and decrease the Na⁺ gradient-dependent phosphate-uptake systems in renal brush border membrane vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(16): 4932–4936.
7. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RJ et al. A mechanism for the anti-inflammatory effect of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intracellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(21): 9991–9995.
8. Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1988; 263(19): 9067–9070.
9. Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med* 1977; 63(2): 200–207.
10. Harter JG. Corticosteroids: their physiologic use in allergic disease. *NY State J Med* 1966; 66: 827–840.
11. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(1): 39–65.
12. Axelrod L. Adrenal corticosteroids. In: Miler RR, Greenblatt DJ (eds). *Handbook of drug Therapy*. Elsevier North-Holland: New York: 1979.
13. Axelrod L. Glucocorticoids. In: Kelley WN, Harris ED jr, Ruddy S (eds). *Textbook of Rheumatology*. 4th ed. WB Saunders: Philadelphia 1993. ISBN 9780721631561.
14. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39(2): 81–93.
15. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22(12): 499–506.
16. Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(Suppl 1): S82–S85.
17. Mancini T, Kola B, Mantero F et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol* 2004; 61(6): 768–777.
18. Albaum JM, Youn S, Levesque LE et al. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014; 21(3): e486–e504. Dostupné z WWW: <<http://www.jptcp.com/pubmed.php?articleId=488>>.
19. Marek J. Terapie kortikoidy. In: Marek J (ed) et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha: Grada 2005: 405–412. ISBN 80-247-0839-6.

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

✉ michal.krsek@lf1.cuni.cz

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu
1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 16. 8. 2015

Přijato po recenzi 25. 9. 2015