

Kortikosteroidy v léčbě infekčních nemocí – editorial

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3, LF UK a Nemocnice Na Bulovce Praha

Komentář k | Editorial on

Hromádková L. Použití systémových glukokortikoidů v terapii infekčních nemocí. Vnitř Lék 2016; 62(2): 134–138.

Přehledný článek PharmDr. Hromádkové velmi pěkně ukazuje současný stav názorů na podávání glukokortikoidů (GK) v rámci terapie infekčních chorob. GK skutečně jsou kontroverzní léky, které na jedné straně dokáží zmírnit obtíže nemocných osob, ale mohou také zhoršit průběh infekce anebo vyvolat různé nepříjemné nežádoucí účinky. Celou tuto složitou problematiku si dovoluji komentovat z pozice lékaře, který se optimalizací léčby závažných infekčních nemocí zabývá už více než 30 let.

Kortikosteroidy jsou v infekčním lékařství podávány v různých situacích, které je možné při znalosti patofyziologických souvislostí soustředit do několika skupin:

Substituční léčba při nedostatečnosti kůry nadledvin

Klasickou indikací pro podání GK z tohoto důvodu je **meningokoková seps**. Meningokoky (*Neisseria meningitidis*) aktivují hemokoagulační kaskádu a vyvolávají diseminovanou intravazální koagulopatii, která se klinicky projevuje výsevem typického hemoragického exantému. Tento stav je často provázen krvácením do nadledvin, což potom patologové popisují jako Waterhouseův-Friderichsenův syndrom. Kombinace takového postižení nadledvin spolu s potřebou vystupňované produkce kortizolu (onemocnění představuje akutní těžký stres) vede pravidelně k relativnímu nebo absolutnímu selhání endokrinní funkce nadledvin. Podání GK u meningokokové sepse je proto oprávněné, protože při rychlém vývoji nemoci není čas na objektivní vyšetření koncentrace kortizolu v krvi.

Méně jednoznačnou situaci představuje **těžká seps** nebo **septický šok**. Je známo, že asi u 20 % nemocných nestačí nadledviny pokrýt zvýšenou potřebu organismu a vzniká relativní nebo i absolutní hypokortizolemie. Pro tyto nemocné je podání GK nepochybně přínosem, ovšem u pacientů se zachovanou funkcí nadledvin (a těch je většina) představuje taková léčba zvýšené riziko komplikací. Mezinárodní skupina expertů nakonec doporučila GK u sepse nepodávat, s výjimkou septického šoku, který nereaguje na adekvátní přísun tekutin a vazopresorů [1]. Otázkou je, jestli je celý

tento přístup optimální. Ve snaze o formální korektnost se vychází z výsledků velkých studií, v nichž byli nemocní náhodně rozděleni a konkrétní způsob léčení zůstal vůči nemocným i zdravotnickému personálu zalepený. Při takovém uspořádání výzkumu muselo vyjít jako správné to, co je výhodné pro většinu – tj. GK nepodávat. To je jistě pravda. Nicméně stále se poněkud pošetile domnívám, že pro výkon lékařského povolání je důležitá i intuice založená na neracionálním zpracování vjemů, často podprahových. Kdybychom připustili, že se v práci lékaře uplatňuje i takovýto princip, pak bychom museli napsat, že GK se sice při těžké sepsi nebo septickém šoku dávat nemají, ale zkušený lékař by měl mít právo toto obecné pravidlo porušit.

Třetí podskupinu tvoří situace, při níž člověk se **známou nedostatečností nadledvin a/nebo pacient na dlouhodobé kortikoterapii** onemocní **závažnou infekční chorobou**. V takovém případě se musí jeho chronická GK medikace adekvátním způsobem navýšit, což odpovídá fyziologickému zvýšení tvorby kortizolu při podobných stavech. Tato problematika je čtenářům Vnitřního lékařství nepochybně dobře známa, proto ji zde nebudu rozvádět.

Potřeba snížit intenzitu zánětlivé reakce

Zánětlivá reakce představuje fyziologickou a potřebnou odpověď organismu na poškození tkání. Zmírnění této reakce je žádoucí zejména při 2 okolnostech:

Otok tkání, který je součástí normální zánětlivé reakce, probíhá v místech, ve kterých ohrožuje základní životní funkce lidského organismu

Typickým příkladem je **edém mozku doprovázející meningitidu nebo encefalitidu**. Edém sám o sobě by nevadil, jenže mozek je uložen v lebce, čili v obalu, jehož objem nelze změnit. Otok mozku tedy automaticky způsobí útlak mozku nebo útlak cév, které ho zásobují krví. Podobný mechanismus se uplatňuje u **parotitické orchitidy**. Tkáň varlete je obklopena pevným obalem (tunica dartos) a otok této tkáně způsobí lokální ischemii. Neplodnost po prodělané orchitidě má

příčinu právě v takto vzniklé ischemii, virová infekce nemá lytický účinek na semenotvorné buňky.

Místem, v němž otok tkání může bezprostředně ohrozit život člověka, je hrtan a jeho okolí. K zúžení dýchacích cest, které může být v různé míře provázáno dušením, dochází při **epiglottitidě** (etiologie *Haemophilus influenzae*), při **stenozující laryngotracheitidě** (kterou vyvolávají různé respirační viry), při **záškrtu** (*Corynebacterium diphtheriae*) a vzácně i při **infekční mononukleóze**, kterou způsobuje virus Ebsteina a Barrové (EBV).

Všechny uvedené stavy jsou důvodem k podání GK.

Úspěšná antiinfekční léčba, která způsobí rychlé usmrcení a následný rozpad invadujícího agens, může navodit nefyziologickou stimulaci imunitního systému Klasickým příkladem je **Jarischova-Herxheimerova reakce**, popsaná jako odezva organismu (horečka, cefalea, myalgie, artralgie) na uvolnění velkého množství antigenů z rozpadlých spirochet při léčbě syfilidy.

V dnešní době vnímám jako skupinu ohrožených osob spíše pacienty na jednotkách intenzivní péče. Vyskytne-li se u těchto pacientů sepse nebo jiná závažná bakteriální infekce a oni pak dostanou účinnou antibiотickou léčbu, může rozpad bakterií uvolnit endotoxin ve velkém rozsahu. V reakci na to se poté z makrofágů a dalších lymfoidních buněk vyplaví prozánětlivé cytokiny (zejména TNF α), což způsobí nejen horečku, ale také pokles krevního tlaku, který může být u pacientů v kritickém stavu velmi nebezpečný. Na některých pracovištích se proto septickým pacientům před první dávkou účinného antibiotika podává jednorázově malé množství GK (ekvivalent 50–100 mg hydrokortizolu) s cílem zabránit tomuto vývoji.

Podobný mechanismus se uplatňuje i u **oční nebo mozkové formy toxokarózy**. *Toxocara canis* nebo příbuzná *Toxocara cati* jsou malí červi, kteří primárně napadají psy a kočky. Jestliže vajíčka toxokary nedopatřením spolkně člověk, vyhlídnou se droboučké larvičky, které v jeho organismu putují různými tkáněmi, až posléze uhynou. Je-li nemoc diagnostikována, je možné podat antiparazitika, která červíky rychle zahubí. Jejich mrtvá těla jsou však mnohem víc imunogenní, než byla živa. V okolí uhynulých červíků pak v rozsahu několika milimetrů vzniká úklidová reakce. Takový děj nevede ve svaly, vazivky nebo parenchymatózních orgánech, může však poškodit jemně organizovanou tkáň oka nebo mozku. Proto se v těchto případech antiparazitární léčba doplňuje o protizánětlivou kortikoidní terapii.

Jaké poučení z toho vyplývá pro praxi?

Především bychom si měli vždy ujasnit, jestli protizánětlivé podání GK slouží skutečně ke zmírnění nebo k profylaxi některé závažné komplikace, anebo zda od jejich podání očekáváme jen komfort pro pacienta v podobě lehčího průběhu infekčního onemocnění. Příkladem takové léčby, u níž GK působí jen jako adjuvans,

je použití GK u komunitní pneumonie [2], o čemž podrobně píše dr. Hromádková. Lékař, který podává GK v této indikaci, by měl vždy zvážit poměr přínosu a rizik, které jsou s touto terapií spojeny. Osobně se domnívám, že k odstranění nebo zmírnění obtíží pacienta u této diagnózy stačí nesteroidní antirevmatika. Podání GK, i když je krátkodobé, s sebou přináší riziko různých komplikací, zejména dekompenzace diabetu, hemoragické ulcerace žaludeční sliznice, aktivace latentní tromboembolické choroby, u disponovaných žen také vaginální kandidózy. Spornost využití metaanalýz pro řešení takto komplexního problému dokládají literární diskuse z poslední doby [3–5].

Ještě důležitější je druhý aspekt, který by měl být brán v potaz. Zánět je základní mechanismus, který chrání organismus před infekcí a jejími následky. Jde-li o agens, proti němuž můžeme použít účinná antiinfektiva (antibiotika, antivirotika, antiparazitika, antimykotika), není krátkodobé podání GK tolik nebezpečné. Podstatně větší riziko představuje situace, v níž jsme nuceni podat GK, přičemž nemáme k dispozici kauzální léčbu. Rizika v tomto případě nejlépe osvětlí historický příklad z doby před 40 lety, kdy ještě neexistovala žádná antivirotika pro léčbu hepatitid. Tehdy se nemocným s těžkým průběhem hepatitidy B a přetrvávající vysokou bilirubinemií podával prednison v dávce 30–40 mg/den po dobu několika týdnů. Průběh nemoci se pak obvykle rychle upravoval, a tato terapie byla proto velmi oblíbená. Později se ukázalo, že snížení imunity, které při podání GK nastalo, podstatně zvyšuje pravděpodobnost, že infekce přejde do chronicity. Poté byla tato léčebná taktika rychle a nenápadně opuštěna.

V současnosti už máme účinné léky, které zastavují replikaci viru hepatitidy B i C, obtížné rozhodování však stále zažíváme u infekční mononukleózy: proti vyvolavateli mononukleózy (EBV) nemáme k dispozici žádný kauzální lék. To znamená, že veškerý boj s infekcí musí zajistit imunita. Ví se rovněž, že EBV po primoinfekci trvale persistuje v lymfatických tkáních a může mít podíl na vzniku lymfoproliferativních nemocí nebo třeba jen způsobovat dysbalanci ve vývoji imunitní odezvy [6]. Za těchto okolností je podle mého názoru namísto předběžná opatrnost. Podání GK nepochybně zlepší komfort nemocného, ale na druhé straně nelze vyloučit, že tato terapie přispěje k masivnějšímu přežívání viru v lidském organismu a že tento stav bude představovat disponující okolnost pro pozdní komplikace. Samozřejmě tyto úvahy jsou pouhou spekulací, nelze je však odbyť jako neopodstatněné. Při infekční mononukleóze proto GK nepodáváme paušálně, ale jen tehdy, jestliže má pacient těžké dysfagie nebo u něj začínají problémy s dýcháním, a i pak se snažíme zkrátit trvání této léčby na minimum.

Literatura

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41(2): 580–637.

2. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(7): 519–528.
3. Marti C, Groscurin O, Harbarth S et al. Adjunctive corticotherapy for community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144032. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pone.0144032>.
4. Restrepo MI, Anzueto A, Torres A. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia: Time to Change Clinical Practice. *Ann Intern Med* 2015; 163(7): 560–561.
5. Gu WJ. Caution! Overestimation of treatment effects of corticosteroid therapy for community-acquired pneumonia in a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015; 7(11): 1885–1886.
6. Geng L, Wang X. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: experimental and clinical developments. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 14656–14671.

prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

✉ benes.infekce@seznam.cz

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

www.bulovka.cz

Doručeno do redakce 16. 1. 2016



15. interna informans

21. 4. 2016 - Jihlava ■ 25. 4. 2016 - Plzeň ■ 26. 4. 2016 - Brno ■
 ■ 10. 5. 2016 - Olomouc ■ 12. 5. 2016 - Praha ■ 19. 5. 2016 - Liberec

DM a ledviny - nefroprotektivní účinky nových perorálních antidiabetik • Komplexní léčba pacienta s DM 2. typu • Řešení urgentních situací u pacientů užívajících NOACs • Jak motivovat pacienta k léčbě chronického KV onemocnění • Erektální dysfunkce - problém, který řeší internista • PCSK9 inhibitory - nová šance na dosah ruky • Most od temné minulosti ke světlé budoucnosti: nové Doporučené postupy pro léčbu DM 2. typu

www.interna-informans.cz