

Úskalí celkové a lokální terapie kortikosteroidy

prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc., MUDr. Ondřej Výška, MUDr. Jiří Nakládal, Jan Matějovský

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU a FN Brno

Kortikosteroidy byly poprvé léčebně využity u nemocných s revmatoidní artritidou a lokálně k úlevě při kožních exantémech. Indikace jejich podání se s prohlubujícími se medicínskými znalostmi rozšířily do bohatého spektra klinických stavů. Při akutní jednorázové aplikaci nemá podání kortikosteroidů žádnou kontraindikaci a je mnohdy život zachraňující. Při léčbě dlouhodobější je nutno brát v úvahu možná rizika nežádoucích vedlejších účinků vyplývajících z podstaty kortikosteroidů jako působků zajišťujících zvládání stresových situací, a tedy zvyšující krevní tlak, glykemii, zadržujících tekutiny v organismu, mobilizujících zásoby a rezervy. Při jejich systémovém podávání je tedy nutno očekávat rozkolísání diabetu nebo manifestaci prediabetu, dekompenzaci hypertenze, dyslipidemii, riziko vzniku gastrointestinálních ulcerací vlivem zvýšené acidity, riziko tromboembolických komplikací, negativní ovlivnění psychiky nemocného. Významné je riziko reaktivace tuberkulózy u nemocných s pozitivní anamnézou. Lokální podávání kortikosteroidů je využíváno zejména v pneumologii, alergologii a dermatologii a umožňuje minimalizovat výskyt celkových nežádoucích vedlejších účinků. I toto podání však má své nežádoucí projevy vyplývající z negativního ovlivnění vaziva – tedy atrofie kůže a adnex, atrofie podkožního vaziva včetně jeho funkcí v zachytu a prezentaci antigenu, zhoršení hojení ran. V průběhu podávání kortikosteroidní terapie celkové nebo lokální je nutno zajistit maximální bezpečnost nemocného edukací jeho samotného i jeho pečovatelů a dále důslednějším sledováním parametrů signalizujících nepříznivý vývoj.

Klíčová slova: kortikosteroidy, dlouhodobé podávání, nežádoucí vedlejší účinky, diabetes mellitus, tuberkulóza, imunosuprese.

Pitfalls of systemic and local corticosteroid treatment

Corticosteroids were first used for therapeutic purposes in patients with rheumatoid arthritis and topically for relief in the case of skin exanthem. With increasing medical knowledge, the indications for their administration have been expanded to include a broad spectrum of clinical conditions. In an acute single-use setting, there is no contraindication to the administration of corticosteroids which can often be life-saving. With long-term treatment, one has to take into consideration the possible risks of adverse side effects resulting from the nature of corticosteroids as agents that provide coping with stress situations, thus increasing blood pressure and blood glucose levels, ensure fluid retention in the body, and mobilize stocks and reserves. In the case of systemic administration, the following have to be expected: destabilization of diabetes or manifestation of prediabetes, decompensation of hypertension, dyslipidaemia, risk of developing gastrointestinal ulcerations due to increased acidity, risk of thromboembolic complications, and negative psychological effects on the patient. There is a significant risk of reactivation of tuberculosis in patients with a positive history. Topical administration of corticosteroids is used, in particular, in pulmonology, allergology, and dermatology, allowing to minimize the occurrence of systemic adverse side effects. However, even this administration is associated with some adverse effects resulting from negative effects on fibrous tissue, i.e. skin and adnexa atrophy, atrophy of subcutaneous fibrous tissue including its function in antigen detection and presentation, and impaired wound healing. During the course of systemic or local corticosteroid treatment, maximum safety of the patient must be ensured through education of both the patient and the carers as well as by a more thorough monitoring of parameters indicating an unfavourable course.

Key words: steroids, long term administration, diabetes mellitus, tuberculosis, immunosuppression.

Od 20. až 30. let minulého století byly odhalovány účinky skupiny steroidů postupně od ženských a mužských pohlavních hormonů až

po kortikoidy. V následujících letech byly kortikosteroidní hormony syntetizovány. Kromě kortikoidních hormonů byly zkoumány a vyráběny

látky, které sice steroidní strukturu neměly, ale měly shodnou účinnost. Kortikosteroidní hormony a syntetické látky s podobným účinkem byly



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc., MatejovskaKubesova.Hana@fnbrno.cz

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Med. praxi 2020; 17(1): 49–53

Článek přijat redakcí: 13. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2019

Tab. 1. Indikace celkového podání kortikosteroidů (podle SÚKL)

Indikace	Příklady
Onemocnění pojivové tkáně, revmatická onemocnění a kolagenózy	artritidy, revmatoidní obrovskobuněčná arteriitida, polyarteriitis nodosa, polymyalgia rheumatica, polymyositis, systémový lupus erythematosus, revmatická kardiitida, akutní záchvaty dny, syndrom Reiterův, polyserositida, dermatomyozitida
Těžké formy alergických reakcí	astma bronchiale v akutní exacerbaci a udržovací dávkování tam, kde se nevystačí s inhalační terapií kortikosteroidy a bronchodilancií, lékové alergie, angioneurotický Quinckeho edém, Henoch-Schönleinova hemoragická kapilarotoxikóza, těžké alergické reakce po bodnutí hmyzem, sérová nemoc, těžké akutní i chronické alergické a zánětlivé nemoci v oblasti ucha, nosu a nosohltanu
Závažná kožní onemocnění	pemfigus a pemfigoid, kontaktní dermatitida, těžké formy psoriázy, exfoliativní dermatitida, erythema exsudativum multiforme, impetigo herpetiformis, mycosis fungoides, erythrodermie, generalizované neurodermatitidy
Hematologická onemocnění	autoimunitní hemolytická anémie a idiopatická trombocytopenická purpura, agranulocytóza, aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, trombocytopenie, potransfuzní reakce, erythroblastopenie
Maligní onemocnění	doplněk léčby cytostatiky, lymfatická leukemie, lymfomy, adjuvantní léčba malignit, pro lepší snášenlivost ozáření a terapie cytostatiky, paliativní terapie u inoperabilních nádorů
Zánětlivá gastrointestinální onemocnění	Crohnova choroba, autoimunitní chronická aktivní hepatitida, ulcerózní kolitida
Nezánětlivé respirační poruchy	fibróza plic, sarkoidóza plic
Renální onemocnění	nefrotický syndrom v počátečním stadiu, chronická glomerulonefritida
Infekce provázené závažnou zánětlivou reakcí	tuberkulózní meningitida, Jarish-Herxheimerova reakce
Jiné	imunoalterační a některá zánětlivá onemocnění v neurologii, substituční terapie sekundární adrenokortikální insuficience, kongenitální adrenální hyperplazie, stavy po orgánových transplantacích, nezánětlivá poškození oka a jeho adnex

Tab. 2. Přehled aktuálně nejčastěji užívaných systémových kortikosteroidů

Přípravek	Relativní glukokortikoidní potence	Mineralokortikoidní aktivita	Ekvivalentní dávka (mg)	Biologický poločas (hod.)
Hydrocortison	1	+++	20	8–12
Prednison	4	+	5	12–24
Metylprednisolon	5	+	4	12–24
Triamcinolon	5	-	4	24–48
Dexametason	30	-	0,75	36–54

postupně úspěšně zaváděny do léčby různých hormonálních poruch, nádorů, jejichž růst je hormonálně ovlivňován, k řízení průběhu těhotenství, k modulaci imunitní odpovědi organismu (1).

Při zavádění kortikoidů do terapie sehrál určitou roli omyl i šťastná náhoda – a také druhá světová válka. Kortikoidy byly původně získávány pouze izolací z prasečích nebo psích nadledvin. Jejich studium ukázalo, že mimo jiné zvyšují také odolnost pokusných zvířat proti stresu z nedostatku kyslíku. V období druhé světové války zjistila americká tajná služba zintenzivnění obchodu mezi Německem a Argentinou, kdy hlavním artiklem byly hovězí nadledviny. Objevily se domněnky, že piloti německé Luftwaffe používají hormony z kůry nadledvinek při létání ve vysokých výškách. Americká armáda tedy začala financovat rozsáhlý výzkum korti-

koidních hormonů. Nakonec se sice ukázalo, že letcům nepomáhají tak, jak se předpokládalo, ale to už byly kortikoidy dostupné pro rozsáhlé léčebné využití v jiných oblastech, především jako přípravky poskytující úlevu při zánětech a kožních alergických reakcích (2). Jako první byly kortikosteroidy systémově podávány nemocným s revmatoidní artritidou a v roce 1950 byla za výzkum hormonů kůry nadledvin udělena Nobelova cena (3).

Do současné doby se spektrum a také portfolio léčebně využívaných kortikosteroidů enormně rozrostlo jak v celkovém, tak v lokálním podání. Po celou dobu léčebného užívání kortikoidů se projevují snahy syntetizovat nové deriváty se zachovanou účinností, ale minimalizovanými nežádoucími vedlejšími účinky (4). Aktuální indikace systémového podání korti-

koidů ukazuje tabulka 1 a přehled aktuálně nejčastěji využívaných ukazuje tabulka 2.

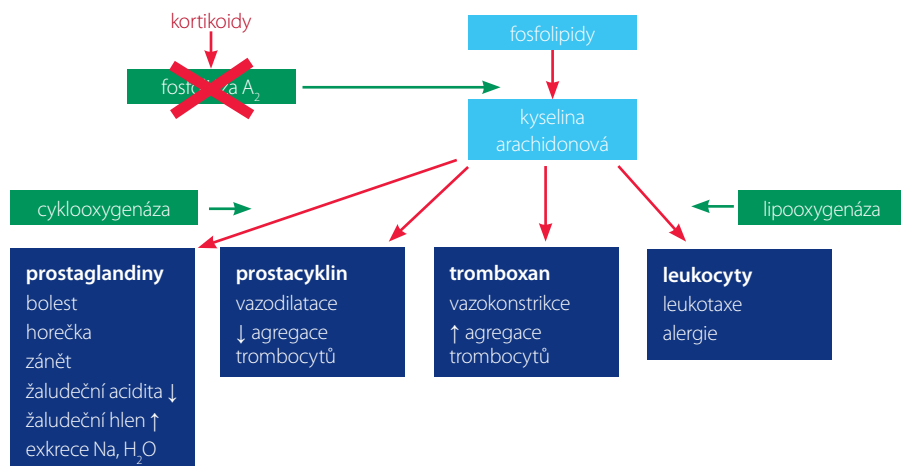
Jejich příznivé léčebné efekty jsou však doprovázeny mnoha dalšími účinky, které vyplývají z biologické podstaty hormonů kůry nadledvin jako působků napomáhajících zvládnutí stresových situací – zvyšování krevního tlaku, retence tekutin a solí, mobilizace energetických rezerv se zvýšením sérové glykemie a lipidů apod. Obdobné efekty je tedy nutno očekávat při zavedení kortikoidů do léčebného schématu konkrétního nemocného. Jednorázové podání či podání i vyšších dávek v řádu několika málo dnů nemívá prakticky žádnou reakci s výjimkou přechodného zvýšení počtu leukocytů, sérové glykemie a krevního tlaku. Všechny další významné vedlejší účinky se začnou obvykle vyvíjet až po podávání trvající týden a déle. Obecně lze nežádoucí vedlejší účinky podávání steroidů přirovnat k rozvinutému Cushingovu syndromu při adenomu kůry nadledvin.

Stejný časový interval podávání – tedy týden a déle – je nutno brát v úvahu vzhledem k ovlivnění fungování osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, kdy zevní dodávka kortikosteroidů či látek jim podobných způsobí snížení sekrece adrenokortikotropního hormonu ACTH, tím je méně stimulována příslušná zóna kůry nadledvin, dochází k její postupné atrofii a limitované schopnosti organismu reagovat na stresové situace. Tento mechanismus a rizika z něho vyplývající jsou velmi dobře známé a respektované jako tzv. detrakční syndrom, charakterizovaný únavností až adynamií, hypotenzí, bolestmi v kloubech a svalch, nechutenstvím, váhovým úbytkem. Klinicky lze tento stav přirovnat k insuficienci kůry nadledvin, který může vyvrcholit až Addisonskou krizí. Pro předcházení detrakčnímu syndromu je doporučováno snižovat při ukončování dlouhodobé terapie dávku kortikosteroidů postupně o 2,5–5 mg prednisonu nebo adekvátní dávku jiného kortikoidu každých 3–7 dní (5).

Problém však nově nastává s demografickými změnami, kdy se vyšší počet seniorů dožívá vyššího věku s vyšším počtem chorob a velmi komplikovaným lékovým schématem, mnohdy i včetně kortikosteroidní terapie. Ubývající kognitivní schopnosti mohou snadno přispět k opomenutí užití nebo opomenutí požádat o preskripci nového balení léku (6).

Pro znázornění komplexního efektu kortikoidů je třeba si připomenout schéma meta-

Schéma 1. Metabolismus fosfolipidů



bolismu fosfolipidů a jeho ovlivnění glukokortikoidy (schéma 1). Kortikoidy tlumí aktivitu fosfolipázy A, tím dochází ke snížení syntézy kyseliny arachidonové jako polynenasycené mastné kyseliny, která doposud nebyla považována na esenciální, názory se však různí. Z kyseliny arachidonové jsou chemicky odvozeny eikosanoidy jako prostaglandiny, prostacykliny, leukotrieny, tromboxany a další důležité signální působky. Ovlivnění jejich syntézy potom stojí za žádoucími i nežádoucími efekty terapie kortikosteroidy.

Přehled nežádoucích účinků systémové léčby kortikosteroidy

Ulcerogenní efekt

Z poklesu tvorby prostaglandinů lze odvodit nepříznivý vliv celkového podání kortikoidů na zvýšení rizika vývoje ulcerací žaludeční sliznice snížením tvorby hlenu a zvýšením žaludeční acidity. Navíc právě vlivem kortikosteroidní terapie může dojít k maskování příznaků vyvolané vředové choroby včetně jejich akutních komplikací. Riziko dále významně vzrůstá, pokud jsou kortikosteroidy užívány společně s nesteroidními antirevmatiky. Intenzita protekce žaludeční sliznice by se měla odvíjet od anamnestických údajů a aktuálního stavu konkrétního nemocného od režimových a dietních opatření až po plnou protekci blokátory protonové pumpy u nemocných s anamnézou vředové choroby gastroduodena nebo aktuálně v nepříznivém stavu či těžkém stresu, kdy lze komplikace vyvolané podáním kortikoidů očekávat i v řádu několika málo dnů (7, 10).

Retence tekutin

Tendenci k pozitivní bilanci tekutin v průběhu terapie kortikosteroidy lze vysvětlit přídatnou mineralokortikoidní aktivitou snižující exkreci sodíku a vody s následným zvýšením intravaskulárního objemu a tendencí ke zvyšování hodnot arteriálního krevního tlaku. U léčených hypertoniků může být tedy důsledkem podání kortikosteroidní léčby dekompenzace hypertenze. U starších jedinců s rozvinutou chronickou ischemickou chorobou srdeční může tato změna vést až k objemovému přetížení, systolickému selhání či zhoršení příznaků anginy pectoris (8). Důležité je tedy sledovat a včas korigovat v průběhu léčby kortikoidy bilanci tekutin, hodnoty krevního tlaku a sérové hladiny minerálů. První změny lze očekávat v řádu dnů, nejvýše týdnů.

Ovlivnění glukózového metabolismu

Glukokortikoidy jsou podstatou svého katabolického účinku antagonisty inzulínu, jejich podávání v klinicky významných dávkách tedy vede ke glukoneogenezi s následným zvyšováním hodnot glykémie, snížení schopnosti užívat glukózu, glykosurii, až k rozvoji steroidního diabetu s metabolickou acidózou. Tento efekt můžeme očekávat obzvláště brzy a intenzivně u nemocných s již preexistujícím metabolickým syndromem, a tedy rozvinutou inzulínovou rezistencí (11). V rámci profylaxe je nutno nemocného léčeného kortikoidy důkladně a opakovaně poučit o nutnosti dodržovat rovnováhu v příjmu a výdeji energie, průběžně kontrolovat glykémii a v případě její vzestupné dynamiky obvykle po 2–3 týdnech podávání přistoupit k nemocnému jako k diabetikovi 2. typu.

Ovlivnění metabolismu lipidů

Podávání glukokortikoidů vede k lipolýze na končetinách a k lipogenezi v oblasti trupu, krku a hlavy. Tímto mechanismem dochází k typickým změnám distribuce tuku při dlouhodobější systémové terapii kortikoidy. Neméně významné jsou změny sérových hladin lipoproteinů – při dlouhodobé terapii kortikoidy je nutno očekávat snížení hladiny HDL cholesterolu, zvýšení hladiny LDL cholesterolu a apolipoproteinu A (12). Tyto změny predisponují léčené nemocné k zrychlení aterosklerotických změn a zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací (7). První známky dyslipidemie se obvykle vyvinou po 2–3 týdnech podávání a v této době je vhodné zkontrolovat lipidogram a při zjištěných změnách reagovat podle příslušných doporučení České společnosti pro aterosklerózu.

Tendence k tromboembolickým komplikacím

Kortikosteroidy způsobují svým vlivem na tromboxan a prostacykliny, na agregabilitu trombocytů a na vazodilatační a vazokonstrikční tendence překlopení rovnováhy krvácivosti a srážlivosti na stranu hemokoagulace. Léčba kortikosteroidy je tedy významným rizikovým faktorem tromboembolických komplikací v žilním i tepenném systému (10). Zvýšení rizika lze očekávat po několika málo dnech podávání, je tedy vhodné při ambulantním podání poučit nemocného o obecných principech prevence trombózy, jako je dostatečný příjem tekutin, pohybový režim apod. Při podání za hospitalizace je při zvýšeném riziku vhodná antitrombotická profylaxe nízkomolekulárním heparinem.

Imunomodulační/imosupresivní efekt

Dosud známými mechanismy tohoto účinku je ovlivnění produkce cytokinů, involuce tymu, aktivace apoptózy T-lymfocytů a inhibice jejich proliferace, ovlivnění migrace makrofágů do zasažených periferních tkání, uvolnění mediátorů zánětu – metabolitů kyseliny arachidonové.

Ovlivnění imunitní reakce je zejména u chorob autoagresivního charakteru velmi žádoucím efektem, tento efekt ovšem musíme stejně tak očekávat jako nežádoucí u podání z ostatních indikací. Zejména redukce počtu i funkce lymfocytů vede ke zvýšenému výskytu bakteriálních, ale i virových a mykotických infekcí. Dalším mechanismem zprostředkujícím imunosupresivní

efekt je inhibice fagocytózy a snížení syntézy prostaglandinů. V krevním obraze můžeme pozorovat vzestup počtu granulocytů a naopak pokles relativního i absolutního počtu lymfocytů (7, 8).

Pro nemocné léčené dlouhodobě kortikosteroidy je vhodná aplikace pravidel chování při epidemiích – tedy vyhýbat se pobytu v rizikových místech, jako jsou kina, divadla, čekárny zdravotnických zařízení. Zejména je rizikový blízký kontakt s lidmi aktuálně prodávajícími akutní infekci. Z hlediska nespecifické podpory organismu je vhodná dieta bohatá na vitamin C a další antioxidanty a dle základního onemocnění i přiměřené otužování.

Specifickou kapitolou je očkování nemocných na dlouhodobé terapii kortikoidy. Podle aktuálního doporučení je očkování neživými vakcínami bez omezení. Vzhledem k možnému dramatickému průběhu a závažným komplikacím je doporučováno očkování proti chřipce, i když protilátková odpověď může být snížena. V případě živých vakcín je rozhodování o jejich podání závislé na denní dávce kortikosteroidu resp. délce podávání. Podání živé vakcíny je kontraindikováno při dávce přesahující 1 mg/kg/den, resp. nad 10 mg déle než 1 měsíc. Vakcinaci těchto nemocných je možno zvažovat nejdříve za 3 měsíce po ukončení léčby (9).

Ovlivnění kůže a vaziva

Schopnosti kortikosteroidů redukovat fibroplastické procesy se léčebně využívá například u plicních fibrotizujících procesů a systémových chorob pojiva. Efekt jejich podávání se však projevuje systémově a vede zejména k redukcí až atrofii podkožního vaziva se vznikem strií, zhoršenému hojení ran, k redukcí funkce podkožních obranných mechanismů a vzniku těžkého akné, zejména při podávání vyšších dávek dlouhodobě. Těmto mechanismu je přičítána i křehkost kapilár, a vznik krvácivých projevů v podobě petechií, ekchymóz až sufuzí (13). Obrazem kožních změn při dlouhodobém podávání steroidů je pergamenová kůže, tedy tenká, většinou hnědě pigmentovaná lesklá epidermis mechanicky velmi zranitelná i při nepatrných inzultech. Preventivně lze zapůsobit častějším promazáváním kůže k udržení její výživy a pružnosti, zpevnění kapilární stěny lze podpořit dietou bohatou na rutin a vitamin C, případně farmakologicky Ascorutinem jako kombinací kyseliny askorbové a rutinu.

Vliv na kostní tkáň

Dlouhodobé užívání kortikoidů vede k apóptóze osteoblastů a osteocytů. Osteocyty zanořené v kostní matrix jsou vzájemně propojeny a fungují jako mechanosenzor. Jejich redukce vede ke zhoršení identifikace míst s vyššími mechanickými nároky, a tudíž zvýšenou potřebou novotvorby kosti. Kostní hmota se neobnovuje a její mechanická odolnost významně klesá. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza představuje nejčastější formu sekundární osteoporózy (14). Glukokortikoidy také tlumí absorpci kalcia ve střevě, což vede k hypokalcemii. Následná kompenzatorní hyperparatyreóza kostní resorpci dále akceleruje. Důsledkem mohou být zlomeniny dlouhých kostí, kompresivní zlomeniny obratlů, aseptická kostní nekróza, a to i po relativně krátké době podávání v řádu jednotek měsíců, zvláště pokud je základní onemocnění doprovázeno imobilizací (7). Urychlení osteoporózy lze předejít intenzivnějším cvičením – obecně zatěžováním kosterního systému – spolu s dodávkou vitaminu D, vápníku a bílkovin. Při podávání v řádu měsíců a let jsou nutné denzitometrické kontroly.

Ovlivnění svalové tkáně

Kortikosteroidní terapie vede ke katabolismu a mobilizaci aminokyselin ze svalové buňky. Důsledkem je rozvoj svalové slabosti a únavnosti až myopatie (13). Redukce svalové hmoty potencuje vznik inzulinové rezistence a rozvoj steroidního diabetu. U starších nemocných urychluje rozvoj sarkopenie s rychlým úbytkem svalových vláken II. typu zajišťujících rychlé obranné pohyby. Důsledkem je významné zvýšení rizika pádů a ve spojení s osteoporózou i zvýšení rizika fraktur a ztráty soběstačnosti (15). Příznivý vliv na zachování svalové hmoty byl prokázán při kombinaci dodávky vitaminu D a proteinů spolu s cvičením, zejména izometrickým. Dodávka proteinů se ukázala jako neefektivnější následně pro izometrické cvičení (16).

Ovlivnění psychických funkcí

Podání kortikosteroidů znamená jejich vyšší sérovou koncentraci s podobnými důsledky jako stresová reakce – v krátkodobém pojetí vede spíše k aktivizaci a zlepšení nálady, při dlouhodobém podávání je popisována tendence k depresím a k vzplanutí psychózy dosud nemanifestované nebo k dekompenzaci psychózy již diagnostici-

kované z minulosti. Zejména v průběhu a těsně po vysokodávkovaných pulzních aplikacích steroidů je nutno komplikace tohoto rázu očekávat. Mechanismus je vysvětlován modulací systému neurotransmiterů, kdy v závislosti na délce podání a dávce mohou kortikosteroidy působit od anxiolytického, sedativního a antidepresivního účinku až po psychotickou symptomatologii s negativními a kognitivními symptomy (17).

Kortikosteroidy a tuberkulóza

Dlouhodobé podávání steroidů zvyšuje pravděpodobnost reaktivace latentní tuberkulózy svým negativním vlivem na proliferaci vaziva, které obvykle tvoří rozhodující podíl primárního komplexu. Významný je také vztah intestinální tuberkulózy a Crohnovy nemoci, kdy klinické, rentgenové, endoskopické i histologické známky vykazují významnou podobnost a ve starší literatuře se hovoří o mitigovaném Kochově bacilu jako původci Crohnovy nemoci. Z těchto důvodů je u jedinců s anamnestickými údaji o tuberkulóze podávána souběžně s kortikosteroidy profylaxe antituberkulotiky (18).

Hepatotoxicita

Při podání vysokých dávek kortikosteroidů většinou v úvodních fázích léčby chorob autoimunitního původu jsou popisovány akutní projevy hepatotoxicity až s obrazem jaterního selhání s histologickým korelátem centrilobulárních nekróz a změn charakteru hepatitidy v přiléhajících hepatocytech. Dalším projevem toxicity může být cholestáza a nejzávažnější možnou komplikací je vznik hepatomu (12). Laboratorně se nepříznivý vývoj projeví významným vzestupem hodnot jaterních transamináz nebo obstrukčních enzymů. Při dlouhodobém podávání i středních a nižších dávek kortikosteroidů je nutno očekávat změny charakteru jaterní steatózy jako důsledku navozených poruch metabolismu lipidů a glukózy (19). Informaci o vhodnosti úpravy diety a režimu pro prevenci jaterního poškození je vhodné zahrnout do komplexní edukace při zahajování terapie kortikoidy, opatření jsou však podobná jako při prevenci dyslipidemie.

Nežádoucí účinky lokální aplikace

Nepříznivé nežádoucí vedlejší účinky projevující se při celkovém podání kortikosteroidů vedly ke snahám připravit lékové formy pro lokální podání,

jejichž výhodou je možnost řádově nižšího dávkování, a tím významná redukce nebo úplné vyloučení celkových nežádoucích vedlejších účinků. Opět ovšem záleží na dávkování a cestě podání – například podání na sliznici znamená vstřebání určitého podílu podaného steroidu do krevního oběhu. Využívá se i vlastností rohovějící vrstvy epidermis, která zpomaluje vstřebávání a touto funkcí depa prolounguje efekt aplikované medikace.

Dermatologická onemocnění

Lokální aplikace steroidů na kůži vede k redukci tvorby podkožního vaziva a redukcí adnex včetně žlázek, zejména tukových, což vyvolává změny trofiky daného místa aplikace. Dalším popisovaným efektem je lokální imunosuprese, tedy oslabení funkce podkoží v detekci patogena a aktivaci lokální i celkové reakce imunitního systému. Hrozí tedy riziko rychlého rozšíření infektu a vzniku flegmóny. Často se vyskytujícím nezávažným projevem kožní aplikace může být lokální pálení, svědění, iritace, suchá pokožka, kdy ve většině případů pomohou jemná emolencia. Závažnějším projevem je folikulitida, případně exantém podobný akné či miliaria – tyto projevy jsou známy zejména při pulzních režimech kortikosteroidní terapie. Citlivá je zejména periorální oblast, kdy se může vyvinout periorální dermatitida či alergická kontaktní dermatitida (20, 21).

Onemocnění dýchacích cest

Nové inhalační kortikosteroidy byly vyvinuty zejména pro léčbu nemocných s astmatem. Jsou to velmi účinné substance s minimem nežádoucích vedlejších účinků. Jsou vstřebávány nosní a bronchiální sliznicí a podíl, který se dostává do velkého oběhu je eliminován játry. Tento vstřebaný podíl je ovšem tak nízký, že se například nepředpokládá detekovatelný vliv na kojence, i když průnik do kortikosteroidů mateřského mléka je známý.

Jako lokální nežádoucí účinek je popisována orofaryngeální kandidóza, která postihne v průměru každého desátého nemocného (22, 23). Častější výskyt orofaryngeální kandidózy je popisován při podávání vyšších dávek inhalačních kortikosteroidů.

Dalším možným rizikem inhalační terapie kortikosteroidy je častější výskyt pneumonie u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí. Toto riziko dále zvyšuje vyšší věk nemocného, kuřáctví a horší stav výživy.

Oftalmologie

Používání očních kortikosteroidů po dobu delší než 6 týdnů může mít za následek oční hypertenzi a/nebo glaukom s poškozením očního nervu, sníženou zrakovou ostrostí a s defekty zorného pole a vznik zadní subkapsulární katarakty. U pacientů léčených po delší dobu očními kortikosteroidy musí být pravidelně a často kontrolován nitrooční tlak. Riziko vzrůstu nitroočního tlaku a/nebo tvorby katarakty vyvolané kortikosteroidy je zvýšené u predisponovaných pacientů, například u diabetiků.

Lokálně podávané oční kortikosteroidy mohou snižovat odolnost vůči infekcím způsobeným rezistentními bakteriemi, plísněmi, parazity a viry, anebo napomáhat jejich vzniku, a zastřít klinické známky infekce. U pacientů s přetrvávající ulcerací rohovky je nutno myslet na plísňovou infekci.

Lokálně podávané kortikosteroidy zpomalují hojení poranění rohovky, zvláště v kombinaci s lokálními nesteroidními antirevmatiky. U onemocnění způsobujících ztenčení rohovky nebo sklery může po použití lokálních kortikosteroidů dojít k perforaci. Důležité je také upozornění nemocných, že by během léčby oka lokálními kortikosteroidy neměli používat kontaktní čočky, aby se nezvyšovalo riziko zavlečení infekce a mechanického poškození rohovky (24).

Gastroenterologie

Podání kortikoidů je využíváno v podobě klysmat při léčbě nespecifických střevních záležitostí, nejčastěji ulcerózní kolitidy v lokalizaci konečníku, kolon sigmoideum a descendens nebo při Crohnově chorobě v těchto lokalizacích. Lokální podání je kontraindikováno při bakteriální, virové či plísňové infekci v dané oblasti. I když se jedná o podání lokální, záleží na velikosti postižené plochy, jaký podíl aplikovaného léčiva je absorbován systémově. Tedy může dojít až rozvoji příznaků hyperkorticismu, ale naopak při převádění podávání kortikoidů z celkového na lokální použití se může objevit symptomatologie detrakčního syndromu. Aktuálně je lokální aplikace kortikoidů považována na optimální možnost navození remise onemocnění, ale pro udržovací léčbu jsou upřednostňovány jiné modalit (25).

Adherence pacienta k léčbě

Při dlouhodobé léčbě kortikosteroidy je nutná vysoká míra spolupráce nemocného

v pravidelnosti užívání předepsané steroidní terapie, ale také ve schopnosti porozumět pokynům a řídit se jimi. V případě nemocného s limitovanými kognitivními schopnostmi je nutno zapojit pečovatele. Zejména je důležité poučení o rizicích náhlého přerušení léčby a dále o možných příznacích vznikajících komplikací způsobených léčbou. Na druhou stranu je vhodné volit při poučení nemocného individuální přístup podle jeho osobnostních vlastností. Někteří více úzkostní nemocní, a zvláště pacienti s vysokoškolským vzděláním mají po zjištění výčtu všech možných nežádoucích vedlejších účinků tendenci léčbu steroidy odmítat. Míra poučení nemocného nebo jeho pečovatelů, a zároveň jejich ochota a schopnost spolupracovat ovlivňuje zásadní měrou celkovou bezpečnost terapie kortikosteroidy (26).

Shrnutí pro praxi

Léčba kortikosteroidy s sebou nese riziko řady závažných nežádoucích vedlejších účinků. Je proto nutné maximálně využít potenciál adherence nemocného a jeho pečovatelů k zajištění bezpečnosti léčby.

V průběhu léčby kortikosteroidy je vhodné využít potenciálu možných profylaktických opatření předcházejících rozvoji nežádoucích vedlejších účinků – gastroprotektce, prevence tromboembolických komplikací, monitorace hodnot krevního tlaku, glykemie, lipidemie, aktivity jaterních testů, prevence osteoporózy atd.

Zejména u starších multimorbidních nemocných s komplikovanějším léčebným schématem je třeba se vyvarovat náhodného vysazení dlouhodobé steroidní léčby a důsledněji sledovat pacienta z hlediska možného rozvoje nežádoucích vedlejších účinků terapie.

Při lokální aplikaci kortikosteroidů je třeba ostražitost z hlediska rozvoje lokálních komplikací – orofaryngeální mykózy, častějších pneumonií u nemocných s chronickou obstrukční chorobou plicní, zvýšení nitroočního tlaku, urychlení katarakty, atrofie kůže.

Při dlouhodobém podávání kortikoidů v dávce vyšší než 10 mg prednisonu nebo adekvátní dávky jiného kortikoidu je kontraindikováno očkování živou vakcínou.

*Tato publikace vznikla v rámci řešení projektu
MUNI/A/1382/2018.*

LITERATURA

1. Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016; 42(1): 1–14.
2. Z historie farmakochemie. Lékařská fakulta MU. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/1431/jaro2012/C8790/um/31610507/Z_historie_farmakochemie.pdf
3. Barnes PJ. Glucocorticoids. *Chem Immunol Allergy*. 2014; 100: 311–316.
4. He Y, Yi W, Suino-Powell K, et al. Structures and mechanism for the design of highly potent Glucocorticoids. *Cell Research* 2014; 24: 713–726.
5. Marek J. Léčba kortikoidy. Doporučený postup ČLS JEP 2002.
6. Bieliková K, Matějovská Kubešová H. Rizika farmakoterapie ve stáří. *Praktické lékařství* 2018; 14(1): 8–10.
7. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(4): 457–465.
8. Rasch LA, Bultink IE, van Tuyl LH, Lems WF. Glucocorticoid safety for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(6): 839–844.
9. Chlíbek R, Karen I, Prymula R, et al. Očkování v ordinaci praktického lékaře. *Novelizace 2013. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře*.
10. SPC Prednison. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=prednison
11. Mokáň M. Primární a sekundární inzulinová rezistence. *Vnitř Lék* 2019; 65(4): 264–272.
12. Modlinski R, Fields KB. The Effect of Anabolic Steroids on the Gastrointestinal System, Kidneys, and Adrenal Glands. *Current Sports Medicine Reports* 2006; 5: 104–109.
13. Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy. Praktický pohled. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(10): 905–913.
14. Žofková I. Léky indukovaná osteoporóza. *Vnitř Lék* 2013; 59(1): 59–63.
15. Gupta S, Dhillon RJS, Hasni S, et al. Sarcopenia: a Rheumatic Disease? *Rheum Dis Clin North Am*, 2018; 44(3): 393–404.
16. Topinková E. Sarcopenia as a severe organ failure, its diagnosing and present therapeutic possibilities. *Vnitř Lek*. Winter 2018; 64(11): 1038–1052.
17. Knytl P, Mohr P. Neuroactive steroids, neurosteroids and their role in Schizophrenia. *Psychiatrie* 2016; 20(3): 132–138.
18. Epstein D, Watermayer G, Kirsch R. Review article: The diagnosis and management of Crohn's Disease in populations with high risk rates of tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 24: 1373–1388.
19. Rotondo E, Graziosi A, di Stefano V, et al. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity in a 16-year-old girl with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep*. 2018; 11(1). pii: e226687.
20. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard Ch. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017; 233: 333–343.
21. SPC Beloderm. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=beloderm
22. Belvisi MG, Hele DJ. Soft steroids: a new approach to the treatment of inflammatory airways diseases. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 16: 321–325.
23. SPC Pulmicort. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=Pulmicort
24. SPC Maxitrol. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=maxitrol
25. Salice M, Rizzello F, Calabrese C. A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(6): 557–561.
26. Plaisanu C, Lorgoveanu VC, Lonescu R. Evaluation Of Patients' Awareness Regarding Glucocorticoids Side Effects And Available Prevention Strategies. *Romanian Journal Of Rheumatology* 2015; 4: 201–206.