

# Systémová kortikoterapia – špecifiká liečby glukokortikoidmi

MUDr. Emőke Šteňová, PhD., MUDr. Michal Koreň

I. interná klinika LFUK a FNsP, Bratislava

Glukokortikoidy sú lieky so širokým záberom využitia v bežnej klinickej praxi predovšetkým pre ich silný protizápalový a imunosupresívny potenciál. Ich užívanie je limitované výskytom nežiaducich účinkov, hlavne v prípade chronickej liečby vyššími dávkami lieku. Manažment liečby a sledovanie predpokladaných komplikácií tejto terapie je nevyhnutnou súčasťou klinickej praxe.

**Kľúčové slová:** glukokortikoidy, liečba, nežiaduce účinky.

Ambulantná terapia, 2009, roč. 7 (1): 38–42

## Úvod

Glukokortikoidy (GK) sú jednými z najdôležitejších a najčastejšie používaných liekov súčasnej klinickej praxe pre ich silný protizápalový a imunosupresívny účinok. Zoznam indikácií GK je rozsiahly a zahŕňa liečbu rôznych ochorení v podstate všetkých orgánov ľudského tela. Najčastejšie sa stretávame s ich liečebným využitím v reumatológii, pneumológii, dermatológii a gastroenterológii. O jedinečnosti tohto lieku svedčí aj fakt, že niektorí experti v histórii medicíny rozoznávajú éru pred objavením kortizolu, t. j. do roku 1948 a po objavení tohto lieku – „BC“ a „AC“ (*before cortisol, after cortisol*). Vďaka tejto zázračnej látke sa v roku 1950 stali traja vedci laureátmi Nobelovej ceny: Tadeus Reichstein za objavenie kortizónu a Philip Hench a Edward Kendall za zavedenie glukokortikoidov do klinickej praxe v liečbe reumatoidnej artritídy (1).

## Nomenklatura steroidov

Terminológia používaná v liečbe glukokortikoidmi nie je jednoduchá a ani jednotná. Pojem **steroidy** zahŕňa všetky chemické látky s prstencovou štruktúrou steránu ako napríklad cholesterol, pohlavné hormóny a kortikosteroidy. Ako **kortikosteroidy alebo kortikoidy** sa nazývajú v užšom zmysle slova kortikosteroidy s 19 (androgény) a 21 (glukokortikoidy, mineralokortikoidy) uhlíkovými atómami v molekule. Adrenálne kortikosteroidy sa líšia svojimi glukokortikoidnými a mineralokortikoidnými účinkami a sú historicky zaradené do týchto skupín (2). Ich hlavnými vlastnosťami sú ovplyvnenie retencie sodíka, karbohydrátového metabolizmu a protizápalový potenciál. Vplyv na metabolizmus glukózy a protizápalový účinok sú úzko späté, čo viedlo k zaužívaniu názvu **glukokortikoidy**

pre lieky so silným protizápalovým účinkom. Hlavným prirodzeným glukokortikoidom ľudského organizmu je hydrokortizón (kortizol). GK používané v praxi sú syntetické molekuly s výrazným protizápalovým a minimálnym mineralokortikoidným efektom.

## Účinky glukokortikoidov

### Mechanizmus účinku

Glukokortikoidy ovplyvňujú bunku genomickým (interakcia GK receptormi v cytosole) a negenomickým (interakcia s celulárnymi membránami) mechanizmom účinku. Genomický mechanizmus účinku je základom vzniku väčšiny nežiaducich účinkov. Je determinovaný pochodmi transaktívácie (indukcia syntézy regulačných proteínov) a transrepresie (inhibícia syntézy regulačných proteínov). Pri transaktívácii GK ako regulátor génovej expresie uplatňuje svoj protizápalový účinok a zvyšuje glukoneogézu. Opačným mechanizmom je transrepresia, keď GK zabraňujú transkripcii niektorých génov, ako napríklad proinflamačných cytokínov (tabuľka 1).

Špecifický negenomický mechanizmus účinku sa objaví niekoľko minút po podaní GK a je mediovaný membránovými receptormi. Nešpecifický negenomický účinok môžeme detekovať už po niekoľkých sekundách po aplikácii, avšak len v prípade podávania veľmi vysokých dávok. Presný efekt týchto pochodov ešte nie je objasnený. Posledné

roky výskumu v tejto oblasti sú zamerané na vývoj glukokortikoidov, u ktorých by bol potencovaný protizápalový účinok a potlačené mechanizmy, ktoré sa zúčastňujú na vzniku nežiaducich účinkov. Veľmi sľubné sú výsledky expertov skúmajúcich tzv. disociované glukokortikoidy a selektívni agonisti GK-receptorov (SEGRA). Tieto lieky sa vyznačujú redukovanou aktivitou indukcie transaktívácie, ktorá je zodpovedná za väčšinu nežiaducich účinkov (2) (tabuľka 2).

## Farmakologické a nežiaduce účinky

Glukokortikoidy majú vplyv na rôzne bunky, tkanivá a orgány ľudského tela. Ich produkcia je regulovaná hypotalamom a hypofýzou, ktoré spolu vytvárajú hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovú os (HHN). Hladiny cirkulujúceho kortizolu v plazme sa vyznačujú diurnálnym rytmom s najvyššími hodnotami v ranných hodinách a nízkou hladinou k večeru. Koncentrácia sa mení aj v súvislosti s psychickým a mentálnym stavom človeka, pri emóciách, bolesti, traume, chorobe, atď. Exogénne glukokortikoidy môžu suprimovať HHN os, čo vedie ku klinickej adrenálnej nedostatočnosti v prípade náhleho prerušenia tejto terapie. K symptómom chronickej nadobličkovej nedostatočnosti patrí letargia, únava, nauzea, anorexia, strata hmotnosti, závrate, pacient môže mať klinické známky hypoglykémie, hyponatriémie a hypotenzie. Akútna

Tabuľka 1. Mechanizmus účinku glukokortikoidov.

	transrepresia	transrepresia + transaktívacia	transaktívacia
<b>Protizápalový účinok</b>	Inhibícia niektorých procesov bunkovej a humorálnej imunity (napr. ↓ TNF-α, ↓ COX-2)	osteoporóza, retardácia rastu, atfia kože, cushingoidný vzhľad	↑ lipokortín 1
<b>Nežiaduce účinky</b>	Insuficiencia HHN osi		diabetes mellitus, glaukóm

Podľa Buttgereit F. et al, The Lancet, 2005 .

adrenálna (addisonská) kríza sa prejaví príznakmi ako nauzea, zvracanie, horúčka, hypotenzia, dehydratácia, porucha vedomia (3).

### Charakteristika liečby glukokortikoidmi

V 50. a 60. rokoch 20. storočia boli syntetizované viaceré GK používané v praxi podávané perorálne a intravenózne, ako napríklad prednizón, prednizolón, metylprednizolón, neskôr dexametazón a betametazón. Za účelom aplikácie GK priamo na poškodené tkanivo boli vyvinuté ďalšie formy, lokálne externé, inhalačné a GK podávané intraartikulárne. Vzhľadom na nežiaduce účinky liečby GK platí zásada – „čo najmenšia dávka medikamentu potrebná na efektívnu liečbu“.

Liečba GK je špecifická v niektorých aspektoch v porovnaní s bežnou liečbou inými medikamentmi. Napríklad ich terapeutická šírka je veľmi rozsiahla podľa indikácie a môže varírovať až do 200-násobného zvýšenia dávky. Pre širokú indikáciu, rôzne dávkovacie schémy a využitie tejto liečby tak praktickými lekármi ako aj špecialistami, je potrebné dodržiavanie určitých pravidiel v kortikoterapii.

Systémové nežiaduce účinky GK závisia od spôsobu podania lieku, dĺžky terapie, dávky, biologického polčasu užívaného GK a dávkovania (tabuľka 3). Nakoľko vo väčšine prípadov ide o dlhodobú liečbu, dokumentácia pacienta by mala obsahovať komplexnú charakteristiku terapie s horeuvedenými údajmi. Odporúča sa zaviesť tzv. „preukaz pacienta liečeného GK“ na zaznamenanie týchto informácií. Je potrebné pravidelné sledovanie hmotnosti, tlaku krvi, výskytu periférnych edémov, kardiálnej kompenzácie, lipidogramu, koncentrácie glukózy v sére/moči a vnútroočného tlaku. Ak užívaná denná dávka GK presahuje 7,5 mg a liečba trvá viac ako 3 mesiace, je nutná suplementácia kalcium a vitamínom D. Indikácia antiresorpčnej liečby bisfosfonátmi na redukcii rizika GK indukovanej osteoporózy závisí od ďalších rizikových faktorov a výsledku merania hustoty kosti (kostná densitometria). V prípade paralelného užívania nesteroidových antiflogistík by mala byť podávaná aj gastroprotektívna medikácia, ako napr. inhibitory protónovej pumpy alebo misoprostol. Ďalšou alternatívou je užívanie COX-2 selektívnych antiflogistík, koxibov.

### Typ lieku

Uviesť presný názov lieku v zdravotnej dokumentácii pacienta je nevyhnutnou súčasťou správy o vyšetrení, nakoľko rôzne GK

**Tabuľka 2.** Účinky glukokortikoidov na organizmus.

Prospešný efekt	Nežiaduce účinky
Imunosupresia (bunková aj humorálna imunita)	Ekchymózy, atrofia kože (strie), spomalené hojenie rán
Protizápalový účinok (inhibícia tvorby PG, LT, chemotaxia)	Nadváha, retencia tekutín, cushingoidný vzhľad, porucha glukózového metabolizmu, facies lunata
Antialergický účinok	Osteoporóza, osteonekróza
Analgetický účinok (sekundárny)	Neuropsychiatrické komplikácie (zmeny nálady, depresia, mánia, poruchy kognitívnych funkcií)
Zníženie permeability a stabilizácia membrán	Pokles libida a potencie, poruchy menštruácie
	Myopatia
	Infekcia
	Katarakta, glaukóm
	Kardiovaskulárne komplikácie – hypertenzia, akcelerácia aterosklerózy
	Insuficiencia HHN osí
	Prokoagulačný stav
	Metabolické poruchy – hyperlipidémia
	Vredová choroba gastroduodena

**Tabuľka 3.** Charakteristika liečby glukokortikoidmi.

<b>Dĺžka trvania účinku lieku (biologický polčas)</b>	Krátky (do 12 h) Stredne dlhý (12 – 36 h) Dlhý (nad 36 h)
<b>Dĺžka trvania liečby</b>	Krátkodobé (do 10 dní) Strednodobé (10 – 30 dní) Dlhodobé (viac ako 30 dní)
<b>Dávkovanie</b>	V jednej dennej dávke (ráno) Frakcionované dávkovanie (2 – 4x denne) Alternujúce (2x denná dávka obdeň) Minipulzy (2,5 mg/kg metylprednizolón) Pulzná liečba (10 – 20 mg/kg metylpredniz.)
<b>Terapeutická dávka</b>	Substitučná (7 – 10 mg/m <sup>2</sup> /deň hydrokort.) Nízka (< 5 mg prednizón/m <sup>2</sup> /deň) Stredná (5 – 20 mg prednizón/m <sup>2</sup> /deň) Vysoká (> 20 mg prednizón/m <sup>2</sup> /deň) Veľmi vysoká (> 50 mg prednizón/m <sup>2</sup> /deň) Pulzná (> 150 mg prednizolón/m <sup>2</sup> )
<b>Odporúčaná dávka pri záťaži</b>	Nízka a stredne nízka záťaž (2x substitučná dávka p. o., i. m. alebo i. v.) Vysoká záťaž (5x substitučná dávka i. m. alebo i. v.) Šok (10 – 15x substitučná dávka i. v. bolusom + kontinuálne podávanie)

majú rôzne vlastnosti aj účinky. Ich liečebný potenciál sa udáva ekvivalentom dávky daného lieku v porovnaní s hydrokortizónom (tabuľka 4). Výber GK sa určuje podľa očakávaného efektu, ktorý je determinovaný genomickými a negenomickými účinkami liekov, ktoré vysvetľujú empirické podávanie jednotlivých GK. Napríklad metylprednizolón je preferovaný v pulznej kortikoterapii pred prednizolónom v prípade exacerbácie autoimunitných ochorení.

### Dávka

Dávka podávaného GK je veľmi individuálna, závisí od charakteru a aktivity ochorenia. Účinok

aj nežiaduce účinky sú priamo úmerné dávke lieku a sú dané obsadením GK receptorov. V prípade podávania *nízkych dávok* prednizónu dochádza k obsadeniu cca 50% GK receptorov, výskyt nežiaducich účinkov je nízky (napr. osteoporóza) a nakoľko u väčšiny pacientov s chronickým zápalovým ochorením sa vyskytuje relatívny hypokortizmus, táto dávka sa považuje za substitučnú. Liečba so *stredne vysokými dávkami* prednizónu vedie k vyblokovaniu 50 – 100% GK receptorov. Nežiaduce účinky sú závislé na dávke a dĺžke trvania.

*Vysokodávkovaná systémová terapia* GK má za následok saturáciu až 100% GK receptorov a je indikovaná napríklad ako iniciačná liečba

na zvládnutie viscerálnych komplikácií reumatoidnej artritídy, vaskulítid, atď. Pre výrazné nežiaduce účinky je táto liečba len krátkodobá s postupným znižovaním dávky podľa priebehu základného ochorenia.

Špecifickú terapeutickú entitu predstavuje *pulzná kortikoterapia*, ktorá sa využíva v liečbe akútneho priebehu imunologicky podmienených chorôb, ako napr. ťažký priebeh reumatoidnej artritídy, systémového lupus erythematosus, vaskulítid, polymyozitídy. Negenomický mechanizmus účinku GK používaných v pulznej liečbe je zodpovedný za skorú klinickú odpoveď aj v indikáciách, ako napríklad autoimúna trombocytopenia, optická neuritída, rýchlo progredujúca glomerulonefritída, pemphigus vulgaris, atď. (2).

### Spôsob podávania

Nevyhnutnou súčasťou špecifikácie liečby GK je aj spôsob podávania, nakoľko systémové nežiaduce účinky sú závislé od absorpcie účinnej látky do systémovej cirkulácie.

### Perorálna liečba

Perorálne podávanie GK je najrozšírenejšou formou tejto liečby najčastejšie s použitím preparátov obsahujúcich hydrokortizón, prednizón a dexametazón. Hydrokortizón je exogénny chemický ekvivalent endogénneho kortizolu, konvertuje sa na aktívny hormón v pečeni. Perorálne podávanie má za následok najčastejší výskyt nežiaducich účinkov. Riziko vzniku adrenálnej nedostatočnosti koreluje s ich glukokortikoidným potenciálom. Supresia HHN osi je najvýraznejšia a najdlhšie trvá pri liečbe dexametazónom, najmenej vyznačená je pri terapii hydrokortizónom. Dávka GK ekvivalentná 20–30 mg prednizónu/deň podávaná dlhšie ako týždeň už spôsobuje supresiu HHN osi (4).

### Inhalačná a intranazálna liečba

Inhalačné a intranazálne glukokortikoidy sú súčasťou štandardnej liečby v pneumológii (flutikazón propionát, budezonid, triamcinolón). Najčastejšie lokálne nežiaduce účinky terapie sú faryngitída, dysfónia, zachrípnutie, bronchospazmus, orofaryngeálna kandidóza. Rôzne inhalačné pomôcky slúžia na redukcii týchto nepriaznivých lokálnych účinkov. Do pľúc sa dostane (v závislosti od typu inhalátora) cca 10–20% inhalovaného lieku, ktorý je následne absorbovaný do systémovej cirkulácie a určuje výskyt systémových NÚ. Určitá časť lieku sa dostane do nosohltanu

**Tabuľka 4.** Charakteristické vlastnosti vybraných kortikosteroidov.

Steroid	Protizápalový účinok	Ekvivalentná dávka protizápal. účinku	Retardácia rastu	Biologický polčas	Mineralokortikoidný účinok
Hydrokortizón	1,0	20 mg	1,0	8 h	1,0
Triamcinolón	5,0	4 mg		12–36 h	0,0
Prednizolón	4,0	5 mg	5,0	16 h	0,8
Prednizón	4,0	5 mg		16 h	0,8
Metylprednizolón	4,0	4 mg	7,5	18–40 h	0,5
Dexametazón	30,0	0,6 mg	80	36–54 h	0
Betametazón	30,0	0,6 mg		36–54 h	0
Fludrokortizón	15,0	1,2 mg		18–36 h	200

a deglutináciu je dopravený do gastrointestinálneho traktu a eliminovaný pri prvej pasáži pečeno. Od dávky závislá supresia HHN osi inhalačnými GK je predmetom skúmania viacerých vedeckých prác a zatiaľ nie je známa dávka a dĺžka liečby, ktorá by viedla k supresii HHN osi (5).

### Lokálna externá liečba

Liečba GK je rozšírená aj v dermatológii, kde popri perorálnej a parenterálnej forme sa využíva predovšetkým lokálna aplikácia lieku priamo na sliznicu alebo pokožku. Systémová absorpcia GK je zvýšená pri poškodení kože. Pacienti s rozsiahlymi defektmi kože majú zvýšené riziko vzniku systémových NÚ, ich monitoring je súčasťou liečby.

### Intraartikulárna liečba

Intraartikulárna liečba GK predstavuje lokálnu terapiu s vysokými dávkami steroidu s nízkym systémovým účinkom a málokedy vedie ku klinicky zjavnej nadobličkovej nedostatočnosti. Riziko tejto komplikácie sa však zvyšuje dávkou a frekvenciou aplikácie lieku a prejaví sa môže najmä lokálnymi kĺbovými komplikáciami (atrofia chrupky a pod.).

### Časové atribúty liečby

Podávanie GK by malo sledovať prirodzený cirkadiálny rytmus endogénnej sekrécie kortizolu, ktorá je najvyššia v ranných hodinách (môže byť zmenená napr. pri niektorých reumatických ochoreniach) a diurnálny vznik príznakov ochorenia ako je napríklad ranná stuhnutosť pri reumatoidnej artritíde. Zaužívaným pravidlom je podávanie GK v jednej ranej dávke v prípade nízkodávkového liečby. Pri postihnutiach vyžadujúcich vyššie dávky je nutné celkovú dennú dávku rozdeliť na 2–3 čiastkové dávky. Po dosiahnutí udržiavacej dávky je možné postupne prejsť na alternujúce dávkovanie,

kedy sa celková dvojdňová dávka podáva každý druhý deň. V súvislosti s časovým harmonogramom podávania GK sa vynára viacero otázok v zmysle dosiahnutia čo najlepšej efektivity a bezpečnosti liečby, ktoré sú zatiaľ predmetom vedeckého skúmania. Trvanie liečby je individuálne v závislosti na základnom ochorení, komplikáciách, aktivite choroby a veľmi často je charakterizovaná obdobiami postupnej de-trakcie lieku v remisii a opätovného zvýšenia dávky pri exacerbácii ochorenia. Niektoré NÚ liečby GK sú závislé na kumulatívnej dávke, ako napríklad porucha glukózovej tolerancie a osteoporóza. Výpočet kumulatívnej dávky v bežnej praxi nie je zaužívaný, uplatňuje sa vo výskume.

### Perioperačná substitučná liečba glukokortikoidmi

Perioperačná substitučná liečba GK u pacientov s primárnym alebo sekundárnym hypokortizmom je nevyhnutnou súčasťou prípravy pred operačným zákrokom. Denná tvorba kortizolu je približne 20 mg. Zvýšenie hladiny cirkulujúceho kortizolu je prirodzenou odpoveďou na traumou a je súčasťou odpovede organizmu na stres (aj iného typu, ako napr. febrilita, vracanie, hnačka, atď.), nevyhnutné na udržanie hemodynamickej stability, elektrolytovej rovnováhy a metabolických procesov. Doteraz sa nepodarilo definovať dĺžku a dávku liečby GK, ktorá spôsobuje potlačenie HHN osi. Výraznejšiu supresiu môžeme samozrejme očakávať pri dlhotrvajúcej vysokodávkovovej kortikoterapii. Presné hodnotenie funkcie HHN osi je možné len pomocou vyšetrenia rôznych biochemických parametrov a testov. Nakoľko aj inter-individuálny výskyt supresie HHN osi je veľmi variabilný, podľa všeobecných názorov perioperačná substitúcia GK je nutná v prípade pacientov, ktorí užívali GK minimálne 1 mesiac v uplynulých 6–12 mesiacoch.

**Tabuľka 5.** Substitúcia glukokortikoidmi v záťažových situáciách.

záťaž	Stresová situácia		Substitúcia
	Klinická	Chirurgická	
<b>Minimálna</b>	Kašeľ bez horúčky		HK- bežná fyziologická dávka 10–12mg/m <sup>2</sup> /deň (p. o., i. m. a 6 h) alebo ekvivalentná dávka iného GK á 12 h až po ústup stresovej situácie, potom pôvodná dávka GK
<b>Nízka</b>	Vracanie, nezávažná hnačka, akútna horúčka	Extrakcia zubu, chirurgický výkon v lokálnej anestézii	HK 30–50 mg/m <sup>2</sup> /deň (p. o., i. m., i. v. á 6 h) alebo ekvivalentná dávka iného GK á 12 h až po ústup stresovej situácie, potom pôvodná dávka GK
<b>Stredne vysoká</b>	Závažné vracanie, hnačka, znížený perorálny príjem, systémová infekcia, zlomenina	Extrakcia viacerých zubov, umbilikálna herniorafia	HK 50–75 mg/m <sup>2</sup> /deň (i. m., i. v. á 6 h) alebo ekvivalentná dávka iného GK á 12 h až po ústup stresovej situácie, potom pôvodná dávka GK
<b>Vysoká</b>	Septický šok, mnohopočetné poranenia, popáleniny, systémová infekcia	Kardiochirurgický výkon, operácia iných orgánov	HK 100–150 mg/m <sup>2</sup> /deň (i. v. á 6 h alebo v kontinuálnej i. v. infúzii až po ústup stresovej situácie (24–72 h). Redukcia „záťažovej dávky“ o 50% denne.

Podľa Alves C et al. J Pediatr, 2008.

**Tabuľka 6.** Ukončenie liečby glukokortikoidmi.

<b>Akútna liečba (7–14 dní)</b>	Náhle ukončenie liečby bez redukcie	
<b>Chronická liečba</b>	Bez pridruženého ochorenia	<ol style="list-style-type: none"> <li>postupná zmena GK s dlhým účinkom → stredne dlhým účinkom → krátkym účinkom</li> <li>Dávkovanie viackrát denne → raz denne</li> <li>Denná liečba → alternujúca liečba</li> <li>Redukcia dávky o 20% á 2–4 dni po fyziologickú dávku</li> <li>Redukcia dávky o 50% za 2–4 týždne</li> <li>Po dosiahnutí 50% fyziologickej dávky (1–1,5 mg/m<sup>2</sup>/deň) ukončiť liečbu GK</li> <li>ACTH test na presnejšie posúdenie funkcie HHN osi (v prípade nedostupnosti testu pacienta do 1 roku po ukončení dlhodobého liečby GK je považovaný za pacienta s potenciálnou nedostatnosťou HHN osi)</li> </ol>
	S pridruženým ochorením	Pomalšia redukcia liečby v závislosti na závažnosti pridruženého ochorenia (napr. pokles v dávke o 10%/týždeň)

Podľa Alves C et al. J Pediatr, 2008.

Závažné protokoly tohto procesu nie sú k dispozícii. Dávka podávaného GK sa určuje na základe dĺžky a dávky predchádzajúcej liečby, charakteru pripravovanej operácie (operácia s nízkou záťažou – napr. ingvinálna herniotómia; stredne ťažkou záťažou – napr. cholecytektómia, náhrada kĺbu; vysokou záťažou – pankreatoduodenektómia, kardiochirurgický výkon) a stupňa predpokladanej adrenálnej nedostatčnosti. V úvode operácie sa podá intravenózne ekvivalent dennej dávky bežne užívaného perorálneho GK, v ďalšej substitúcii sa pokračuje podľa priebehu operácie (tabuľka 5). Na substitúciu sa používa predovšetkým hydrokortizón, ktorý však má aj výrazný mineralokortikoidný účinok. Z tohto dôvodu v prípade očakávaného výskytu komplikácií z retencie vody (napr. kardiálne zlyhanie) je vhodnejšie podávanie dexametazónu alebo betametazónu.

Pacienti na imunosupresívnej liečbe pre transplantáciu orgánu si vyžadujú výrazne vyššie dávky kortikoidu v perioperačnom období na zabránenie funkčného zlyhania transplantovaného orgánu (6).

### Gravidita a liečba glukokortikoidmi

Syntetické glukokortikoidy nemajú teratogénny účinok. Vo vysokých dávkach však môžu spôsobiť spomalenie rastu či adrenálnu supresiu plodu. Krátkodobé pôsobiace GK prenikajú cez placentu a do mlieka len v nízkych koncentráciách. Preto vhodným a bezpečným liekom v tehotenstve je analóg hydrokortizónu prednizolón alebo prednizón a metylprednizolón. Odporúčaná bezpečná denná dávka pre gravidné je 40–60 mg prednizolónu. Lipofilnejšie syntetické deriváty, ako napríklad dexametazón, sa horšie metabolizujú placen-



**Špeciálna cena**  
**8,60€\***  
(259,- Sk s DPH)

## Digitálny teplomer Chicco EXPRESS. Meria rýchlo a presne.

- rýchle a presné meranie do 10 sec.
- vysoká presnosť merania ± 0,1 °C
- zvukový signál na konci merania
- pamätá si poslednú nameranú hodnotu
- ohybná špička
- orálne, axilárne a rektálne meranie
- možnosť jednoduchej dezinfekcie špičky

#### Kontakt:

Mgr. Ivana Vrablová, +421 915 780 868  
vrablova@dema.sk  
Možnosť množstvej zľavy 10% pri odbere nad 3ks.  
Cena platí pre objednávky s kódom AT01094756  
\* príplatok za dobierku 1,66€/ 50,- Sk



tam, kde je dieťa

**Tabuľka 7.** Zásady liečby glukokortikoidmi.

Prísna indikácia liečby
Preferovať GK s krátkym a stredne dlhým účinkom
Najkratšie možné trvanie liečby
Preferovať GK s lokálnym účinkom (napr. inhalačné)
Najnižšia účinná dávka
Využiť synergický účinok iných liekov na dosiahnutie zníženia dávky GK (imunosupresíva)
„Glukokortikoidový preukaz“

tou a využívajú sa v prípade potreby terapeutického ovplyvnenia plodu.

Kortikoidy samozrejme zaťažujú aj organizmus tehotnej ženy svojimi nežiaducimi účinkami. V porovnaní s bežnou populáciou sa ešte výraznejšie uplatňujú niektoré NÚ, ako je zvýšená glukoneogenéza (zvýšené riziko vzniku gestačného diabetu) alebo retencia sodíka (riziko vzniku hypertenzie, edémov). Do materského mlieka sa GK vylučujú len v minimálnom množstve, preto nízkodávková kortikoterapia je bezpečná aj počas laktácie. Potenciálne riziko ovplyvnenia plodu GK môže byť znížené časovaním dojčenia 4 hodiny po užití lieku (7).

### Zásady ukončenia liečby glukokortikoidmi

Po rozhodnutí ukončenia liečby GK musíme byť pripravení na zvládnutie niektorých možných komplikácií tohto procesu, ako napríklad sekundárna supresia HHN osi s následnou adrenálnou nedostatočnosťou, možné zhoršenie základného ochorenia, pre ktoré bola iniciovaná kortikoterapia, fenomén *steroid withdrawal syndrom* (SWS) – syndróm ukončenia kortikoterapie.

Stupeň supresie HHN osi závisí od dávky a dĺžky liečby. Viacmesačná terapia GK spôsobuje sup-

resiu HHN osi, pri liečbe trvajúcej niekoľko rokov môže vzniknúť aj adrenálna atrofia. Nedostatočná endogénna tvorba kortizolu má za následok, že po vysadení GK os HHN reaguje neadekvátne na záťaž, čo môže viesť k vzniku adrenálnej krízy. Viaceré štúdie dokázali, že vyšetrenie plazmatickej hladiny kortizolu nie je dostatočné na posúdenie nadobličkovej insuficiencie. Zlatým štandardom sú ACTH a inzulínový tolerančný test, ktoré sa však v bežnej klinickej praxi nevyužívajú. Úplne obnovenie adrenálnej funkcie je veľmi individuálne!

SWS je charakterizovaný subjektívnymi príznakmi adrenálnej insuficiencie, a to aj napriek akceptovateľnej plazmatickej hladine kortizolu pacientov po ukončení kortikoterapie. Najčastejšími príznakmi sú anorexia, nauzea, letargia, teplota, artralgie, deskvamácia kože, celková slabosť, posturálna hypotenzia, vracanie, chudnutie. Patogenéza tohto stavu nie je zatiaľ objasnená, predpokladá sa účasť rezistencie cieľových orgánov na GK, cytokínov, prostaglandínov, atď. Títo pacienti však nie sú ohrození nadobličkovou nedostatočnosťou.

Ukončenie liečby GK v klinickej praxi prebieha na základe skúseností lekára, nakoľko presné odporúčania nie sú k dispozícii. Jediné spoločné vo všetkých schémach je postupné vysadenie lieku a nie náhle ukončenie liečby, pričom sa pri aplikácii viacerých denných dávok začína vysadením večerných a končí vysadením ranných dávok! Možnú alternatívu postupu pri ukončení terapie poskytuje algoritmus v tabuľke 6 (8).

### Záver

Liečba glukokortikoidmi je bazálnou súčasťou klinickej praxe. Svoje uplatnenie nachádzajú glukokortikoidy v terapii veľmi širokej škály ochorení s rôznym stupňom závažnosti od jedno-

duchších kožných lézií až po život ohrozujúce stavy. Dlhodobá kortikoterapia s vysokými dávkami lieku vedie k vzniku nežiaducich účinkov a komplikácií. Vzhľadom na tieto skutočnosti iniciácia liečby je veľmi závažným rozhodnutím lekára a malo by sa k nej pristupovať uvážlivo. Počas liečby je nevyhnutné venovať pacientovi adekvátnu pozornosť v zmysle odhalenia stavov so zvýšenou záťažou. Proces ukončenia terapie má určité špecifiká, avšak dodržaním základných pravidiel môžeme zabrániť klinickým prejavom sekundárnej nadobličkovej nedostatočnosti.

### Literatúra

1. Kirwan JR, Bálint G, Szebenyi B. Anniversary. 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 1999; 38(2):100–102.
2. Buttgerit F, da Silva JA, Boers et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002; 1(8): 718–722.
3. Baid SK, Nieman LK. Therapeutic doses of glucocorticoids: implications for oral medicine. *Oral Diseases*. 2006; 12(5):436–442.
4. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine* (Baltimore) 1976; 55(1): 39–65.
5. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med*. 2006; 100(8):1307–1317.
6. Grover VK, Babu R, Bedi SPPS. Steroid Therapy – Current Indications in Practise. *Ind J Anaes* 2007; 51(5): 389–393.
7. J N Hoes et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. 2007.
8. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr* (Rio J), 2008; 84(3):192–202.

### MUDr. Emóke Šteňová, PhD.

I. interná klinika LFUK a FNŠP  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
stenova@faneba.sk



## SLAIS - počítačový softvér pre lekárov a lekárnikov v SR

### Objednávaci kupón

Meno/Spoločnosť

.....

Adresa.....

.....

IČO.....

IČ DPH.....

Tel.....

Email.....

Počet počítačov .....ks

Ceny uvádzame na www.slais.sk

**Objednávku pošlite na adresu:**

BE TRADE spol. s r.o.

Röntgenova 14

851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na  
www.slais.sk vyplnením  
formulára

Podpis.....

## Keby o ňom vedeli, hneď by ho chceli

### Prvých 11 dôvodov prečo mám používať softvér SLAIS

- nepotrebujem trvalé pripojenie i na internet
- nie som závislý od rýchlosti internetu
- program vykonáva okamžitú selekciu liekov a všetko je v jednom okne PC monitoru +dáva možnosť zaradenia
- ako jediný analyzuje niekoľko kritérií súčasne (napr. účinná látka+ATC+úhrada)
- vidím interakcie účinnej látky v lieku s ďalšími účinnými látkami
- vidím ceny liekov v lekárni, úhrady ZP, doplatky pacienta/ZZ + dáva možnosť zaradenia podľa max/min hodnoty
- vidím všetky formy úhrad (I,S,N, A,V,...)
- vidím preskripciu, podmienky úhrad z VZP
- vidím všetky formy výdaje (Rp, Rx, VP...)
- vidím ceny liekov v lekárňach v ČR
- softvér sa ďalej dynamicky rozvíja, údaje aktualizuje 1/4-ročne, k nemu patrí aj príručka Manuál - lieky, registrované v SR