

Postavení glukokortikoidů v revmatologii

Tomáš Lederer, Tomáš Soukup

Subkatedra revmatologie, LF UK a FN Hradec Králové

Glukokortikoidy jsou stále důležitým pilířem léčby revmatologických onemocnění díky svým silným protizánětlivým a imunosupresivním účinkům. Jejich přínos je nezpochybnitelný, ale dlouhé užívání přináší velká rizika, jako je akcelerovaná osteoporóza, steroidní diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění a imunosuprese. Tato rizika je nutné monitorovat a předcházet. Použitím nových přístupů se snažíme vedlejší účinky minimalizovat. Optimalizuje se dávkování, zkracuje se doba užívání na nezbytné minimum. Léčba glukokortikoidy se kombinuje s jinými léky, jež mají tzv. glukokortikoidy šetřící účinek.

Klíčová slova: glukokortikoidy, revmatologie, protizánětlivá terapie, imunosupresiva, systémové onemocnění pojiva, artritida.

The role of glucocorticoids in rheumatology

Glucocorticoids remain an important pillar in the treatment of rheumatologic diseases due to their strong anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Their benefit is undeniable, but prolonged use carries significant risks such as accelerated osteoporosis, steroid-induced diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and immunosuppression. These risks must be monitored and prevented. By using new approaches, we aim to minimize side effects. Dosage is optimized, and the duration of use is shortened to the necessary minimum. Glucocorticoid therapy is combined with other medications that have a glucocorticoid-sparing effect.

Key words: glucocorticoids, rheumatology, anti-inflammatory therapy, immunosuppressants, systemic connective tissue disease, arthritis.

Úvod

Tělu vlastní glukokortikoid je kortizol, který je syntetizován v kůře nadledvin a je řízen podněty z hypofýzy pomocí adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Ten je produkován v kortikotropních buňkách adenohypofýzy, které jsou stimulovány z hypothalamu prostřednictvím hormonu uvolňující kortikotropin (CRH). Ten je produkován v paraventrikulárním jádře hypothalamu (1, 2, 3, 5). Tato kaskáda se nazývá hypothalamo-hypofýzo-adrenální osa (HPA). Syntéza samotných kortikosteroidů bývá vystupňována stresovou reakcí a jejím cílem je udržení homeostázy v organismu. Kortikosteroidy syntetizované v zóna fascikuláta nadledvin jsou tvořeny, obdobně jako ostatní tělu vlastní steroidy,

z cholesterolu multienzymatickým procesem v mitochondriích a cytoplazmatickém retikulu a odrážejí cirkadiální rytmus s maximem v ranních hodinách. Jejich degradace probíhá primárně v játrech po konjugaci s kyselinou glukuronovou a následně je tento komplex z větší části vyloučen ledvinami. Většina kortizolu v plazmě je vázána reverzibilní vazbou převážně na transkortin a minoritně na albumin (4, 5). Lékařsky užívané glukokortikoidy jsou syntetické deriváty kortizolu, které působí stejně jako kortizol protizánětlivě, imunosupresivně a metabolicky. Syntetické glukokortikoidy mají pouze minimální či žádnou afinitu k transkortinu (4). Plazmatický poločas je delší než u kortizolu, kde se pohybuje přibližně mezi 1,5 až 2 hodinami (5). Mezi nejvíce

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tento výstup vznikl v rámci programu COOPERATIO, vědní oblasti INDI.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(2):111-116

<https://doi.org/10.36290/far.2025.039>

Článek přijat redakcí: 8. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 6. 6. 2025

MUDr. Tomáš Lederer

tomas.lederer@fnhk.cz

používané zástupce glukokortikoidů v revmatologii patří systémově podávaný prednison a methylprednison. Lokálně se pak využívá methylprednison. Méně se pak setkáváme s dexamethasonem, triamcinolonem a beta-metasonem.

Mechanismus účinku glukokortikoidů

Jsou popisovány dva mechanismy působení glukokortikoidů, konkrétně přímé ovlivnění genové exprese, takzvaný genomický a negenomický účinek (5).

Genomický účinek je zodpovědný hlavně za účinky protizánětlivé a imunosupresivní. Typicky se vyskytuje od nízkých dávek. Jeho nástup je pomalejší v řádu hodin až dní. Glukokortikoidy jsou lipofilní látky, což jim umožňuje velice snadno procházet buněčnými membránami. Po vstupu do buňky se váží na glukokortikoidní receptory v cytoplasmě. S těmito receptory vytváří glukokortikoid-cytosolový glukokortikoidní receptor komplex, který se dostává do buněčného jádra a zde se váže na specifické DNA sekvence nazývané glukokortikoidní responzivní elementy, a tímto regulují expresi genů, díky které se začnou odehrávat dva děje, transaktivace a transreprese (5). **Transaktivace** vede ke zvýšení produkce některých regulačních látek, mechanismem navázání komplexu glukokortikoid-receptor na sekvence DNA nazývané glukokortikoidní responzivní elementy. Mezi tyto látky se řadí lipokortin-1 zodpovědný za inhibici fosfolipázy A_2 , IL-10, který slouží jako protizánětlivý cytokin, inhibitor NF- κ B potlačující syntézu prozánětlivých látek, glukózo-6-fosfatáza a fosfoenolpyruvátcarboxykináza ovlivňující metabolismus glukózy, tyrosin aminotransferáza zodpovědná za katabolismus aminokyselin, ALP a osteoprotegerin, které ovlivňují metabolismus kostní tkáně (5, 6, 7). **Transreprese** znamená inhibici transkripce prozánětlivých genů, bez přímého navázání na DNA. K tomu dochází interakcí komplexu glukokortikoid-receptor s transkripčními faktory, nebo blokací transkripčních koaktivátorů. Mezi molekuly ovlivněné tímto mechanismem patří například řada klíčových prozánětlivých interleukinů IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, dále TNF- α , INF- γ , který běžně aktivuje makrofágy a COX-2 ovlivňující syntézu prostaglandinů. Genomické transaktivací

účinky jsou spojovány s výskytem nežádoucích účinků. Proto je snaha o vývoj selektivních glukokortikoidů, které by ovlivňovaly pouze transrepresi (5, 6, 7).

Negenomický účinek je navozen vysokými dávkami, a protože nevyžaduje syntézu proteinů, jeho nástup je v rámci sekund až minut (5). Jsou důležité u rychlých odpovědí organismu, například při zvládání akutního stresu, ovlivnění kardiovaskulárního systému, buněčné signalizace a neuroprotektivních účinků. Mechanismus působení negenomových účinků se uskutečňuje pěti způsoby:

- Interakce s buněčnými membránami: glukokortikoidy se mohou rychle vázat na specifické membránové receptory, nebo interagovat přímo s fosfolipidovou vrstvou buněčných membrán. Tato interakce může rychle měnit vlastnosti membrány, čímž ovlivňuje aktivitu receptorů a transportérů lokalizovaných v membráně.
- Ovlivnění iontových kanálů: glukokortikoidy rychle ovlivňují funkci iontových kanálů, zejména těch, které regulují pohyb vápníku (Ca^{2+}), sodíku (Na^+), draslíku (K^+) a chloridových (Cl^-) iontů. Tento účinek může rychle změnit intracelulární koncentrace těchto iontů, což následně ovlivní mnoho buněčných procesů, jako například svalovou kontrakci, buněčnou sekreci a zánětlivou odpověď.
- Modulace intracelulárních signálních drah: glukokortikoidy mohou ovlivňovat fosforylaci a aktivitu různých intracelulárních kináz (např. proteinkinázy A, proteinkinázy C a MAP-kinázy) či fosfatáz. Dochází tak k rychlému ovlivnění signálních drah a změnám ve fosforylačním stavu proteinů bez nutnosti genové transkripce.
- Interakce s cytoplazmatickými proteiny: glukokortikoidy mohou rychle interagovat s cytoplazmatickými proteiny, jako jsou heat-shock proteiny (např. Hsp90), což může rychle modulovat jejich aktivitu a ovlivnit lokalizaci dalších receptorů nebo enzymů v buňce. Tyto interakce mohou také vést k rychlé aktivaci nebo inaktivaci některých proteinů.
- Vliv na mitochondrie: glukokortikoidy mohou rychle ovlivnit funkci mitochondrií, včetně regulace energetického metabolismu a apoptózy (9).

Glukokortikoidy ovlivňují vrozenou i adaptivní imunitu několika mechanismy: ovlivnění fagocytózy a produkce cytokinů makrofágy, zvýšení odbourávání bradykininu, což vede k vazokonstrikci, redukcí otoku a zmírnění bolesti, snížení exprese COX-2 se zachováním COX-1, snížení produkce prostaglandinů, leukotrienů a dalších produktů kyseliny arachidonové. Glukokortikoidy dále ovlivňují krevní elementy bílé řady navozením apoptózy dendritických buněk, redistribuci monocytů a lymfocytů navozující periferní monocytopenii a lymfopenii. Dále ovlivňují adhezi neutrofilů k cévním stěnám, a tím způsobí neutrofilii, tím je omezen průnik neutrofilů k místě zánětu, nicméně samotná funkce neutrofilů ovlivněna není. Snižují množství eozinofilů a basofilů, snižují uvolnění histaminu a zabráňují degranulaci žírných buněk (5).

Rizika, vedlejší a nežádoucí účinky terapie glukokortikoidy a jejich interakce

Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s řadou nežádoucích účinků. Mohou se objevit již během terapie, nebo i po jejím ukončení. Komplikace terapie jsou obvykle závislé na dávce a době podávání glukokortikoidů. Jejich výskyt je prakticky nevyhnutelný, ale individuální náchylnost je rozdílná, někteří pacienti mají nežádoucí účinky již při malých dávkách, jiní je nepocítují ani při vysokých dávkách. Obecně platí, že čím vyšší dávka je podávána, tím častěji a dříve se objeví nežádoucí účinky, obdobně je to i s jejich závažností.

Infekční komplikace se více objevují od dávky vyšší než 10 mg prednisonu denně, častěji se vyskytují bakteriální infekce, hlavně stafylokokové, vzácněji pak mykobakteriální či infekce způsobené *Pneumocystis jiroveci* (10). Zvýšené riziko je také pro virové a mykotické infekce. Při dávkách již 7,5–10 mg prednisonu je zatížen kardiovaskulární systém rizikem arteriální hypertenze, akcentovanou aterosklerózou, glukokortikoidy zvyšují exkreci draslíku, a tím přispívají k riziku rozvoje srdeční arytmie. Při terapii glukokortikoidy je těžší vyšší náchylnost k trombózám. Glukokortikoidy snižují vlastní sekreci kortizolu zpětnovazebnou inhibicí na ACTH, se kterou je nutno počítat při vysazování dlouhodobě užívaných vyšších dávek. Dále zvyšují inzulinovou rezistenci,

a tím přispívají ke vzniku steroidního diabetu mellitu. Při dlouhodobé terapii často dochází k nárůstu hmotnosti. Vznik cushingoidního habitu je při malých dávkách vzácný. Mezi nejčastější a nejvíce obávané nežádoucí účinky patří osteoporóza. Nejvyšší úbytek trabekulární části kosti je v prvních 6–12 měsících terapie. Riziko rozvoje je na jakékoliv dávce při podávání déle než 3 měsíce. Mechanismus vzniku je komplexní, zahrnuje snížení produkce hypofyzárních hormonů, hlavně luteinizačního hormonu, a tím snížení sekrece testosteronu a estrogenů. Působením glukokortikoidů v nadledvinách se snižuje produkce androgenů. Dále pak kortikosteroidy indukují vznik myopatie, při které dochází ke snížené silové stimulaci kostí, a tím úbytku jejich hustoty. Glukokortikoidy zvyšují aktivitu osteoklastů a snižují aktivitu osteoblastů. Tím klesá produkce kolagenu a nekolagenních proteinů kostní matrix, navíc glukokortikoidy zvyšují exkreci kalcia do moči. Mezi další nežádoucí účinky patří svalová slabost, při vyšších dávkách riziko osteonekrózy, poškození kůže se snadnější tvorbou hematomů, akné, strií a prodlužuje se hojení ran. Již při nízkých dávkách je riziko rozvoje nitrooční hypertenze. Neuropsychiatrické vedlejší účinky zahrnují nespavost, bolesti hlavy, deprese, při vysokých dávkách se může objevit i psychóza (5, 7, 8).

Glukokortikoidy jsou metabolizovány enzymem CYP3A4, a proto mají významné farmakokinetické interakce s látkami, které tento enzym indukují nebo inhibují. Indukce CYP3A4 může vést ke zvýšenému metabolismu glukokortikoidů, což snižuje jejich biologickou dostupnost a riziko léčebného selhání ve smyslu relapsu choroby. Naopak inhibice CYP3A4 zpomaluje metabolismus glukokortikoidů, což může vést k jejich kumulaci a významnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků. V revmatologii je zvlášť důležitá interakce glukokortikoidů s konvenčními syntetickými chorobu-modifikujícími antirevmatickými léky (csDMARDs). Například farmakokinetická interakce s metotrexátem je relativně bezpečná s nízkým rizikem zvýšení jeho hepatotoxicity. Nicméně kombinace glukokortikoidů s leflunomidem může vést k rozvoji nebo zhoršení arteriální hypertenze a hypercholesterolemie. Současné podávání glukokortikoidů s hydroxychlorochinem

je spojeno s vyšším rizikem myopatie a kardiomyopatie. Další významnou interakcí je interakce s warfarinem. Předpokládá se, že jde o kompetici na úrovni hepatálního enzymu CYP450, konkrétně CYP3A4, která zvyšuje plazmatickou koncentraci warfarinu, a tím i jeho antikoagulační účinek. Warfarin je navíc metabolizován enzymy CYP1A2 a CYP2C9, které glukokortikoidy přímo neovlivňují. Z tohoto důvodu je při současné terapii nezbytné pečlivě monitorovat INR a v případě potřeby zvážit přechod na jiné antikoagulancium. Mezi potencionálně závažné patří interakce s fluorochinolony, kde jejich kombinace s glukokortikoidy zvyšuje riziko entezopatií, a tím i ruptury šlach. Patogenetický mechanismus této interakce zatím není dostatečně objasněn, avšak klinická opatrnost je na místě (5, 11, 12).

Užití glukokortikoidů v revmatologii

Glukokortikoidy mají i v moderní revmatologii široké využití. Jejich role je nepostradatelná v akutních stavech s rizikem poškození vnitřních orgánů, kde se podávají velmi vysoké dávky k rychlému potlačení aktivity onemocnění (13). Mnohonásobně menší dávky se podávají jako základ terapie v případech, kde nepostačuje efekt imunosupresiv, či zcela samostatně, jako klíčový lék u obrovskobuněčné arteritidy a polymyalgia rheumatica (7, 14). Jak bylo již zmíněno výše, v revmatologii se nejvíce používá prednison a methylprednisolon, vzácněji se setkáváme s dexamethasonem. K lokální intraartikulární terapii se využívá nejvíce depotní forma methylprednisolonu

v podobě acetátu, obdobně jako při aplikacích intramuskulárně. Mezi další zástupce, které se s výhodou aplikují přímo do kloubu, patří triamcinolon a betamethason (5). Jednotliví zástupci glukokortikoidů se liší účinností v závislosti na podané dávce, v tabulce 1 jsou uvedeny ekvivalentní dávky glukokortikoidů. Dále se jednotliví zástupci liší i mineralokortikoidní aktivitou, která se projevuje retencí sodíku a deplecí draslíku a biologickým poločasem eliminace (5, 7).

V revmatologii se glukokortikoidy používají v různých dávkovacích schématech, viz Tab 2.

Nízkodávková schémata jsou užívána jako doplňková terapie k udržení remise či nízké aktivity onemocnění (7). Dávky jsou dle jednotlivých schémat jsou uvedeny v tabulce 2 (5).

Střední a nízké dávky steroidů se používají jako doprovodná imunosupresní terapie systémového lupusu, vaskulitid a myositid, vždy se do kombinace používají csDMARDs nebo jiná imunosupresiva, jako je azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil. Výjimkou jsou například obrovskobuněčná arteritida, polymyalgia rheumatica či Takayasuova arteritida, kde se steroidy podávají minimálně po dobu dvou let v dávkách pod 10 mg prednisonu (7, 14, 19). Střednědávková schémata jsou přechodná a mají použití jako přemostění před nástupem účinku DMARDs.

Vysokodávková terapie v dávce 100–150 mg/den prednisonu i. v. v krátkém intervalu 3–5 dní se užívá u pacientů s algickými dekompenzacemi zánětlivých kloubních onemocnění, tehdy když je běžná infuzní anal-

Tab. 1. Přehled základních glukokortikoidů užívaných v revmatologii, jejich ekvivalentní dávky a mineralokortikoidní aktivita

Glukokortikoid	Odpovídající dávka v mg	Mineralokortikoidní aktivita	Biologický poločas v hodinách
Kortizol	20	1	8–12
Prednison	5	0,6	18–36
Methylprednisolon	4	0,5	18–36
Triamcinolon	5	0	18–36
Betamethason	0,6	0	36–54
Dexamethason	0,75	0	36–54

Tab. 2. Dávkovací schémata glukokortikoidů v revmatologii

Schéma	Denní dávka prednisonu v mg
Nízkodávkové	≤ 7,5 mg
Střednědávkové	> 7,5 mg a ≤ 30 mg
Vysokodávkové	> 30 mg a ≤ 100 mg
Velmi vysokodávkové	> 100 mg
Pulzní	≥ 250 až 1 000 mg v následujících 3–5 dnech po sobě

getická terapie nedostatečná. Po podání série takzvaných „minipulzů“ se přechází na střední dávky prednisonu s detrakcí během 1 měsíce (7). Najdou uplatnění při akutních vzplanutí aktivity u artritid, které silně limitují pacienta.

Pulzní terapie

Pulzní i. v. vysokodávková léčba má uplatnění při léčbě akutních vzplanutí systémových onemocnění pojiva a vaskulitid, kdy je pacient ohrožen závažnou dysfunkcí či trvalým poškozením orgánů (7, 15). Používá se podávání suprafyziologických dávek. Nejčastěji se používá methylprednisolon v dávce 10–20 mg/kg (tj. 250–1 000 mg na dávku). Tyto megadávky se podávají formou intravenózní infuze po dobu 2–3 hodin. Dle závažnosti stavu se podávají 3–5 dávek denně nebo obden, tedy v nejzávažnějších stavech se podá celkem 5 g během 5 dní (7). Pulzní terapie je doporučena podávat za kontroly vitálních funkcí, EKG a pravidelných laboratorních kontrol minerálů, hlavně sodíku a draslíku, a sérových hladin amyláz, jako markeru dráždění slinivky břišní. Takto vysoké dávky se pojí také s nežádoucími účinky, jako nejčastější se vyskytuje přechodná hyperglykemie, minerálová dysbalance ve smyslu retence sodíku a deplece kalia, nespavost. Mezi závažnější pak akutní pankreatitida, steroidní psychóza, síňové i komorové arytmie (15). Indikace pulzní terapie je nejčastěji aktivní systémové onemocnění pojiva, či vaskulitida s postižením orgánů. Nejzávažnější z těchto stavů jsou porucha zraku u obrovskobuněčné artritidy, rychle progredující glomerulonefritidy, neurolupus, difúzní alveolární hemoragie a další (14, 16, 17, 18). Téměř vždy je souběžně, nebo ihned po ukončení podána další imunosupresivní terapie v podobě cyklofosfamidů, rituximabu či dalších imunosupresivních preparátů. Po dokončení pulzní terapie se pacient převádí na perorální podávání steroidů s postupnou detrakcí do nízkých dávek, ideálně až k úplnému vysazení. Dávka se určuje nejčastěji dle vzorce 1 mg/kg/den s maximem 60 mg perorálního prednisonu denně. Postupně se snižuje o 5–10 mg každé 1–2 týdny dle klinického stavu a efektu terapie. Když se dosáhne dávky 20 mg denně, tak další snižování je maximálně 2,5 mg týdně (7).

Specifickou skupinu pacientů jsou pacienti s obrovskobuněčnou artritidou a revmatickou polymyalgií. Pacienti s revmatickou polymyalgií

jsou indikováni k dlouhodobé terapii glukokortikoidy v dávce 15–20 mg prednisonu denně do ústupu obtíží, pak detrahujeme každé 2–4 týdny o 2,5 mg. Po dosažení dávky 10 mg je další postupné snižování až o 1 mg každých 4–8 týdnů. Terapie obvykle trvá 2 roky. Pokud dojde k relapsu, tak se opět zvyšuje dávka na poslední účinnou dávku. Terapie OBA začíná u vyšších dávek, obvykle 40–60 mg prednisonu denně, pokud je ohrožen zrak, tak se přistupuje k pulzní terapii v dávce 1 g methylprednisolonu denně v celkové dávce 3–5 g. Schéma snižování prednisonu je obdobné jako u revmatické polymyalgie (14).

Pacienti se systémovou sklerodermií jsou naopak ohroženi při podávání glukokortikoidů. Při dávce odpovídající 15 mg prednisonu a více je zvýšené riziko rozvoje sklerodermické renální krize. Jedná se o stav se zvýšením krevního tlaku, velice rychlým poklesem renálních funkcí vedoucí k oligurii až anurii s nutností hemodialýzy. Stav doprovází trombotická mikroangiopatie a srdeční selhání. V terapii SRC se uplatňují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, metody náhrady funkce ledvin a u některých pacientů výměna krevní plazmy (20).

V rámci prevence osteopenie a následné osteoporózy podáváme pacientům suplementaci vápníku a vitamínu D. Pokud pacient již má diagnostikovanou osteoporózu, je vhodné zahájit terapii bisfosfonáty za předpokladu nutnosti podávat glukokortikoidy déle než 3 měsíce, obzvláště v dávkách nad 7,5 mg prednisonu denně (21). Při pulzní terapii je vyšší riziko peptického vředu, proto se u pacientů, kteří mají naakumulované rizikové faktory, doporučuje podávat i protekci v podobě inhibitorů protonové pumpy v jedné denní dávce po dobu pulzní terapie (22).

Principy léčby glukokortikoidy jsou shrnuty do EULAR doporučení managementu systémové terapie glukokortikoidy u revmatických onemocnění viz (15), Tab. 3. Tento dokument zároveň shrnuje přehled nežádoucích účinků glukokortikoidů při léčbě revmatických onemocnění, viz, Tab. 4.

Perioperační podávání glukokortikoidů u revmatologických pacientů

Perioperační podávání glukokortikoidů u pacientů s revmatickými chorobami vy-

žaduje individuální přístup s ohledem na zvýšené riziko infekcí, poruchy hojení ran a glukokortikoidy indukované adrenální insuficience. Rutinní navýšení dávek glukokortikoidů před operací se nedoporučuje, pokud pacient nemá specifické indikace, jako je podezření nebo potvrzení glukokortikoidy indukované adrenální insuficience. Její riziko je vyšší u pacientů dlouhodobě užívajících vyšší dávky glukokortikoidů (> 20 mg prednisonového ekvivalentu denně). Tito pacienti mohou vyžadovat tzv. stresové dávky glukokortikoidů v perioperačním období. Doporučení pro operace s mírným až vysokým operačním stresem zahrnují podání hydrokortisonu intravenózně během výkonu a zvýšení perorální dávky glukokortikoidů po operaci. Pacientům, užívajícím nízké dávky (< 10 mg prednisonového ekvivalentu denně), mohou být dávky perioperačně mírně zvýšeny na 10 mg, zejména pokud pacienti po výkonu zůstávají klinicky nestabilní. Ačkoli se doporučuje minimalizovat expozici glukokortikoidům před operací, dostupné důkazy nepodporují, že by předoperační snížení dávek výrazně snižovalo perioperační komplikace (23).

Vakcinace při terapii glukokortikoidy

Pacienti s revmatologickým onemocněním užívající glukokortikoidy, představují skupinu se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, proto je očkování významnou součástí jejich prevence. Doporučení Americké revmatologické společnosti z roku 2022 stanovují, že podání neživých vakcín je u pacientů užívajících ekvivalent prednisonu v dávce do 10 mg denně doporučeno. U pacientů na ekvivalentu dávky mezi 10 a 20 mg denně je podání neživých vakcín podmíněně doporučeno a měli by se aplikovat, pokud bude benefit pro pacienta jednoznačný, zatímco u jedinců užívajících 20 mg denně a více by měla být aplikace většiny neživých vakcín odložena až do snížení dávky glukokortikoidů. Výjimku tvoří vakcíny proti chřipce, kterou je vhodné podat i při vyšších dávkách vzhledem k jejímu sezónnímu riziku.

Očkování živými vakcínami se u pacientů na glukokortikoidech doporučuje odložit až

Tab. 3. EULAR doporučení managementu systémové terapie glukokortikoidy u revmatických onemocnění (15)

	Doporučení	Síla doporučení (VAS)
1a	Nežádoucí účinky léčby glukokortikoidy by měly být zváženy a prodiskutovány s pacientem před zahájením léčby glukokortikoidy.	93
1b	Tato informace by měla být posílena poskytnutím informací ohledně managementu léčby glukokortikoidy.	93
1c	Pokud mají být glukokortikoidy podávány delší dobu, měl by být každému pacientovi vydán „glukokortikoidový průkaz“ s datem zahájení léčby, počáteční dávkou a následnými redukcemi a režimy udržovací léčby.	79
1	Plné znění (1A + 1B + 1C).	92
2a	Počáteční dávka, redukce dávky a dlouhodobé dávkování závisí na základním revmatickém onemocnění, aktivitě onemocnění, rizikových faktorech a individuální odpovědi pacienta.	86
2b	Načasování může být důležité vzhledem k cirkadiánnímu rytmu onemocnění a přirozené sekreci glukokortikoidů.	57
2	Plné znění (2A + 2B).	85
3	Při rozhodnutí o zahájení léčby glukokortikoidy je nutné vyhodnotit a léčit komorbiditu a rizikové faktory pro nežádoucí účinky.	100
4	Při dlouhodobé léčbě je nutné dávku glukokortikoidů udržovat na minimální úrovni a při remisi nebo nízké aktivitě onemocnění je třeba zvážit snížení dávky.	86
5	Během léčby je nutné sledovat tělesnou hmotnost, TK, periferní edémy, srdeční selhání, lipidy v séru, glukózu v krvi/moči a nitrooční tlak.	93
6a	Pokud pacient užívá prednison $\geq 7,5$ mg denně a pokračuje v užívání prednisonu déle než 3 měsíce, měl by být předepsán vápník a vitamin D.	100
6b	Antiresorpční léčba bisfosfonáty pro prevenci osteoporózy indukované glukokortikoidy by měla být založena na rizikových faktorech, včetně měření denzity kostní hmoty.	93
6	Plné znění (6A + 6B).	100
7	Pacienti léčení glukokortikoidy a NSAID by měli dostávat gastroprotektivní léčbu (např. inhibitory protonové pumpy) nebo přejít na selektivní COX-2 inhibitor.	93
8	Všichni pacienti na glukokortikoidní terapii delší než 1 měsíc, kteří podstoupí operaci, potřebují perioperační léčbu adekvátní náhradou glukokortikoidů.	93
9	Glukokortikoidy během těhotenství nemají žádné dodatečné riziko pro matku ani dítě.	86
10	U dětí, které užívají glukokortikoidy, by měl být pravidelně sledován růst a včas zvážena terapie růstovým hormonem v případě jeho poruchy.	93

VAS (vizuální analogová škála) 0–100 mm, 0 = vůbec nedoporučeno, 100 = plně doporučeno

do doby, kdy dávka klesne pod 20 mg prednisonového ekvivalentu denně. Navíc je doporučeno neměnit imunosupresivní léčbu, včetně glukokortikoidů, minimálně 4 týdny před i po podání živé vakcíny, aby se maximalizovala imunitní odpověď a minimalizovalo riziko možných komplikací.

Vyšší dávky glukokortikoidů (≥ 20 mg prednisonového ekvivalentu denně) mohou významně snižovat imunogenicitu vakcín, a proto by plánování vakcinace mělo, pokud je to možné, probíhat při snížení dávky na 20 mg denně a méně.

Obecně je doporučována vakcinace proti pneumokokům, herpes zoster a lidskému papillomaviru u všech pacientů s revmatickými onemocněními na imunosupresivní terapii. Očkování proti chřipce je doporučeno i při vysokých dávkách glukokortikoidů.

Vakcinace proti covidu-19 je doporučena i přes terapii glukokortikoidy, nicméně pokud je možnost, měla by být aplikována alespoň 14 dní před zahájením terapie (24, 25).

Závěr

Glukokortikoidy stále zůstávají nepostradatelnou součástí léčby revmatologických onemocnění díky svým silným protizánětlivým a imunosupresivním účinkům. Přestože

Tab. 4. Přehled pozorovaných nežádoucích účinků glukokortikoidů při léčbě revmatických onemocnění (15)

Typ nežádoucího účinku	Nežádoucí účinky na 100 pacientoroků [Medián: (25. až 75. percentil)]
Kardiovaskulární (dyslipidemie, nerovnováha vody a elektrolytů, otoky, selhání ledvin a srdce, hypertenze)	15 (3 až 28)
Infekční (virové, bakteriální, kožní infekce)	15 (3 až 15)
Gastrointestinální (peptická vředová choroba, pankreatitida)	10 (4 až 20)
Psychologické a behaviorální (menší poruchy nálady, steroidní psychóza)	9 (2 až 236)
Endokrinní a metabolické (intolerance glukózy a diabetes, redistribuce tuků, interferování s hormonální sekrecí)	7 (3 až 34)
Dermatologické (kožní atrofie, akné, hirsutismus, alopecie)	5 (2 až 80)
Muskuloskeletální (osteoporóza, osteonekróza, myopatie)	4 (3 až 9)
Oční (glaukom, katarakta)	4 (0 až 5)

Tato tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené ve studiích ($n = 18$) u pacientů léčených glukokortikoidy ($n = 963$) pro revmatická onemocnění. Tabulka byla vytvořena na základě dat studií pacientů, kteří užívali až 30 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávky a hlásili přítomnost konkrétních nežádoucích účinků.

jejich terapeutický přínos je nesporný, jejich dlouhodobé podávání je spojeno s celou řadou závažných nežádoucích účinků, které mohou výrazně ovlivnit pacientovu kvalitu života. Proto je naprosto klíčové minimalizovat rizika prostřednictvím správné indikace, individualizace dávkování, zkracování doby léčby na nutné minimum a využívání moderních strategií, jako jsou glukokortikoidy šetřící přístupy v podobě kombinace s jinými imunosupresivními preparáty.

Současná praxe se opírá o různé dávkovací režimy – od pulzních vysokodávkových

schémat pro akutní a život ohrožující stavy, až po nízkodávkové režimy pro udržení remise. Kromě systémového podávání je časté i lokální intraartikulární využití. Důraz se klade na prevenci komplikací, jako je osteoporóza či gastrointestinální potíže, a proto je doplňková terapie (např. vápník, vitamin D, inhibitory protonové pumpy) nedílnou součástí léčby.

Glukokortikoidy tak i nadále představují důležitý terapeutický nástroj, avšak s vědomím jejich možných rizik je nutný zodpovědný a uvážený přístup k jejich podávání.

LITERATURA

1. Národní zdravotnický informační portál. Kortizol [Internet]. [cited-2025-5-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/1999>.
2. Národní zdravotnický informační portál. Adrenokortikotropní hormon [Internet]. [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/2002>.
3. Národní zdravotnický informační portál. Kortikotropin uvolňující hormon [Internet]. [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/6122>.
4. Kittnar O, et al. Lékařská fyziologie. Prague: Grada; 2011. p. 506-526.
5. Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Prague: Maxdorf; 2017. p. 91-98.
6. Kopriva F. Posttranskripční a negenomové účinky glukokortikoidů. Remedia. 2010;20.
7. Pavelka K, et al. Revmatologie. 2nd ed. Prague: Maxdorf; 2018. p. 217-223.
8. Hayes KN, Baschant U, Hauser B, Burden AM, Winter EM. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Front Endocrinol. 2021;12:782118.
9. Nelson HS, Leung DYM, et al. Update on glucocorticoid action and resistance. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(1):3-22.
10. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1):157-176.
11. Suchý D, Sabitova E. Lékové interakce v revmatologii. Remedia. 2021;31:103-108.
12. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. N Engl J Med. 2005;353(16):1711-1723.
13. Šídáková J, Soukup T, Veleta T. Vybrané urgentní stavy u systémových onemocnění pojiva a systémových vaskulitid. Urgent Med. 2023;26(1):7-16.
14. Bělobrádková M, Tomš J, Bělobrádek Z, Soukup T. Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteritida. Prakt Lék. 2015;11(5):160-163.
15. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007;66(12):1560-1567.
16. Vencovský J. Idiopatické zánětlivé myopatie – některé novější aspekty. Neurol Prax. 2020;21(6):477-484.
17. Bečvář R, Soukup T, Štork J, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie. Čes Revmatol. 2014;22(2):51-68.
18. Ciferská H, Vachek J. Systémový lupus erythematosus: Nové doporučení pro terapii EULAR 2023. Profi Med [Internet]. 2024 Jun 17 [cited-2025-3-28]. Available from: <https://profimedicina.cz/systemovy-lupus-erythematosus-nove-doporučení-pro-terapii-eular-2023/>.
19. Ručka D. Aortitis – zánět aortální stěny. Kardio Rev Int Med [Internet]. 2010;12(4):166-170. Soukup T, et al. Systémová sklerodermie. Prague: Maxdorf; 2024. p. 125-131.
20. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1521-1537.
21. Šembera Š, Cyraný J, Tachecí I. Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy. Vnitř Lék. 2024;70(3):158-165.
22. Kardaş RC, Küçük H. Perioperative management of patients receiving glucocorticoids in rheumatology. Acta Med. 2024;55(Suppl 1):54-58.
23. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):e21-e36.
24. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccination Considerations for People Who Are Immunocompromised [Internet]. 2025 [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised.html>.