

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 jakékoli 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, postižení 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 zvláště 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 případech potřeby zvážit přechod na jiné antikoagulum. Mezi potencionálně závažné patří interakce s fluorchinolony, 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