

615.361.633.451

O STEROIDNÍ TERAPII

Plukovník MUDr. Jan HAUER, CSc., z II. int. oddělení Ústřední vojenské nemocnice,
náčelník: generálmajor MUDr. Jiří SMRČKA

Pod pojmem steroidní terapie rozumíme jednak podávání ACTH, jednak glukokortikoidů nadledvinkových, a to jak tzv. přirozených (kortizonu a kortizolu), tak i umělých, syntetických jejich derivátů.

Terapeutické užívání adrenokortikotrofního hormonu předního laloku hypofýzy — vžitou zkratkou ACTH — je stále více omezováno na jednorázové podávání (obvykle v i. v. infúzi) většinou u akutních alergických stavů (status asthmaticus, generalizované kožní či jiné alergie, Quinckeho edém, stav po hadím uštknutí apod.). Použití ACTH může být úspěšné jen tehdy, je-li kúra nadleveníků „funkčně zdatná“, tj. je-li zaručena řádná odpověď kůry nadleveníků na ACTH v podobě produkce dostatečného množství endogenního kortizolu. Nemá tedy smysl podávat ACTH za léčebným účelem tam, kde je předpoklad, že kúra nadleveníků je vyčerpána, např. po předchozí steroidní terapii, po těžké infekční či jiné chorobě apod. Za podmín-

ky dobře fungující kůry nadleveníků představuje podání ACTH v i. v. infúzi druhý nejrychleji účinkující způsob steroidní léčby — hned po i. v. infúzi solubilních glukokortikoidů. Jiný způsob podání ACTH — v i. m. injekci — je méně vhodný, protože ACTH se při svalovém podání velmi rychle rozkládá; do jisté míry je tomu zabráněno u tzv. depotních ACTH (Cortrophin Z, ACTH Retard, ACTHAR gel apod.), ale ani těchto preparátů se už nyní mnoho nepoužívá za účelem léčebným.

Důvodem pro ústup ACTH z terapie je hlavně to, že proti ACTH jakožto proteohormonu se tvoří v těle protilátky, které jeho léčebný účinek zeslabují až anulují; tato vlastnost ACTH může být i nebezpečná u alergických organismů — mohou vzniknout těžké, ba i smrtící alergicko-anafylaktické reakce na ACTH, což zní na první pohled kuriózně, neboť ACTH se používá právě k terapii alergických stavů. A tak je používání ACTH za léčebným účelem stále více omezováno

a tento hormon zůstává hlavně prostředkem diagnostickým. V poslední době se už nepoužívá ACTH ani při léčbě antiflogistickými kortikosteroidy, ani k jejímu zakončení, jak bývalo dříve zvykem; zjistilo se totiž, že je nesprávná dřívější domněnka, že by ACTH podávaný konkurentně s periferními glukokortikoidy nepůsobil atrofii kůry nadledvinek, nebo dokonce že by mohl této atrofii zabránit.

Není tedy možno doporučit, aby ACTH používal za léčebným účelem lékař v terénu; je ho možno používat jedině v léčebném ústavu, a to jak za účelem léčebným, tak hlavně diagnostickým.

Antiflogistické glukokortikoidy (čili též „kortizonoidy“) jsou buď přirozené, „tělu vlastní“, tj. kortizol (čili hydrokortison-delta-4-(allo)-pregnen 11-beta, 17-alfa, 21 triol, 3,20 dion) a kortizon (delta-4-(allo)-pregnen 17-alfa, 21 diol, 3,11,20 trion), nebo umělé, syntetické jejich odvozeniny, tj. prednison (delta-1-kortison), prednisolon (delta-1-kortisol), medrol nebo medron (6-methylprednisolon nebo 6-methylprednison), triamcinolon (16-alfa-hydroxy, 9-alfa-fluoroprednisolon), dexamethason čili hexadekadrol (16-alfa-methyl, 9-alfa-fluoroprednisolon), a v nejnovější době sestrojené a do terapie zavedené: betamethason (16-beta-methyl, 9-alfa-fluoroprednisolon), fluprednisolon (6-alfa-fluoroprednisolon) a paramethason (6-alfa-fluoro, 16-alfa-methylprednisolon).

U všech kortizonoidů — jak přirozených, tak i umělých — se terapeuticky využívá jejich systémového účinku, daného tzv. **nespecifickou celkovou reakcí**, záležející v tom, že kortizonoidy působí na organismus antiflogisticky, antiproliferačně, antianafylakticky, antialergicky, antitoxicky, analgeticky, antipyreticky a antihypoglykemicky. Indikace steroidní léčby jsou v podstatě dvojí: substituční a symptomatické čili „konstituční“. O pravou substituci jde při Addisonově chorobě, při syndromu Waterhouse-Fridrichsenově, u druhotných insuficiencí nadledvinek pro nedostatečnou stimulaci kortikotrofinem (mentální anorexie a Simmondsova kachexie), a také u některých případů adrenogenitálního syndromu. U všech těchto stavů (ovšem kromě perakutní krize z hypokorticismu u Addisonovy choroby nebo W.-F. syndromu, kdy je třeba okamžitého podání velikých dávek glukokortikoidů) vystačíme se substitucí poměrně velmi malými dávkami glukokortikoidů, odpovídajícími asi 25 mg kortizonu denně.

Naproti tomu při symptomatické („konstituční“ či farmakologické) steroidní terapii jde v podstatě o to vyšínout organismus velkými až extrémními dávkami glukokortikoidů z rovnováhy na stranu jednostranně přehnané reakce; toto vyšínutí má za jistých okolností terapeutický účinek. Steroidní terapie přesunuje reaktivitu organismu z pozitivní anergie přes hyperergii do negativní anergie; tak tlumí chorobné stavy, které lze vyložit hyperergií, nebo — všeobecněji řečeno — „chorobou adaptace“ podle koncepce

Selyovy. Symptomatická steroidní terapie představuje heroickou léčbu, která zasahuje do samotných základů organismu a mění jeho konstituci (hyperergii mění v hypergii, hypotonického astenika mění v Cushingoidního hypertenika). Změnou reaktivity lze pomoci organismu, aby se přenesl přes mnohé chorobné stavy, ze kterých by se bez pomoci steroidů těžko dostával nebo vůbec nedostal.

Mezi indikace symptomatické steroidní terapie patří: **všechny vyčerpávající bakteriální a virové choroby s toxickým průběhem** (i tuberkulóza, zvláště její exsudativní formy), **šokové stavy** různého původu (bodnutí hmyzem, uštknutí hadem, stavy postiradiační, tyreotoxická krize, mozkové mrtvice a podle některých i infarkt myokardu), některé **encefalitidy, polyneuritidy, Guillain-Barréův syndrom; stavy s vysokou eozinofilií** (Loefflerův syndrom, trichinóza), **kapilaropatie** vrozené a získané, paliativní léčba **metastatických zhoubných nádorů**, zvl. rakoviny prsní žlázy, **kolagenózy, alergické stavy, hemoblastózy, hemolytické a krvácivé stavy, colitis ulcerosa**, chorobné stavy s **retencí tekutin, periodické svalové obrny** a celá řada vzácnějších indikací (Whippleova choroba, srdeční síňokomorové blokády aj.), vedle bohatého lokálního i systémového používání steroidní terapie v oftalmologii, dermatologii, gynekologii, otorinolaryngologii, urologii a ortopedii.

Při systémové steroidní terapii platí dnes pravidlo, že je třeba se vyvarovat dlouhodobého podávání steroidů i u stavů vysloveně chronických; tedy i u těžších kolagenóz je nyní obvyklé podávat kortizonoidy v krátkých až středně dlouhých útočných kúrách, které mají podpořit přirozený sklon choroby k remisi. Jakmile je remise dosažena, steroidní terapii nahradíme jinou léčbou (např. „moderními antimalariky“, salicyláty), tak, aby nadledvinková kúra měla možnost se zotavit před tím, než bude opět nutno nasadit novou útočnou steroidní kúru. U akutních onemocnění, u kterých je steroidní terapie indikována, podáváme steroidy jen tak dlouho, jak je to nezbytně třeba (3), a u perakutních stavů je nejlépe podat kortizonoidy v nitrožilní infúzi a na ni navázat systémové podávání útočných dávek kortizonoidů per os nebo i. m. Zcela nesprávné a přímo kontraindikované je podávání steroidní terapie u běžných forem průduškového astmatu — pokud ovšem právě nejde o status asthmaticus, který je nutno ovlivnit zase i. v. aplikací solubilního steroidu. Lékař, který nerozvázně ordinuje kortizonoidy při obvyklém průběhu průduškového astmatu, těžce poškodí nemocného přes dočasnou nespornou subjektivní úlevu, poněvadž jej většinou odsoudí k trvalému užívání steroidů pro celý zbytek života, k nutnému zvyšování dávky steroidů při každé exacerbaci choroby — a někdy i k letálnímu zakončení pro asymptomatickou pneumonii z anergie způsobené steroidy, nebo pro ničím pak už neovlivnitelný status asthmaticus!

Při každé symptomatické steroidní terapii, po-

dané **systémově** (kromě snad zcela jednorázového akutního nitrožilního podání solubilních steroidů nebo ACTH) je nutno podávat antibiotika (tím spíše ovšem u bakteriálních či virových infekcí, zvláště pak u tbc). Nemocný má mít omezen příjem soli v potravě, a trvá-li podávání steroidů déle než několik málo dní, má dostávat přídatky 2–3 gr kalia denně, při delších kúrách i anabolizující steroidy (např. testosteron, metylandrosteron, superanabolon apod.).

Za absolutní kontraindikaci pro symptomatickou systémovou steroidní léčbu jsou nyní považovány prakticky jen **psychózy**. Relativní kontraindikací je vředová choroba gastroduodenální, tromboembolický syndrom, tuberkulóza, diabetes mellitus a hypertenzní choroba. Jedině u manifestující se psychózy je nutno okamžitě steroidní terapii přerušit — a ještě obvykle i při bezodkladné aktivní psychiatrické léčbě je pak stav málokdy reversibilní; proto je nutno být velmi opatrný se steroidní terapií u lidí, kteří mají psychózu třeba jen v rodinné anamnéze! U relativních kontraindikací je možno steroidy podávat dál, vyžaduje-li toho základní choroba, je při tom však třeba zohlednit režim vzhledem k příznakům příslušného chorobného stavu: tak provést všechna opatření proti vředové chorobě, zvýšit dávku inzulínu při diabetu, podávat antikoagulantia u tromboembolismu, antihypertenzivní léky u arteriální hypertenze, atd. a co nejbližší pacienta pozorovat.

Nejrychleji účinkují kortizonoidy ve vodě rozpustné, podané v žilní infúzi; tento způsob podávání steroidů se nejčastěji používá při náhlé primární či druhotné krizi z nedostatečnosti kůry nadledvinek. Solubilní kortizonoidy by měly být k dispozici nejen v léčebných ústavech, nýbrž i pro lékaře v terénu, jako prostředek k první lékařské pomoci při těchto akutních krizích. U nás je dosud výroba této formy kortizonoidů ve vývoji, takže jsme zatím odkázáni na dovoz (Solu-Cortef, Solu-Dacortin, Ultracorténol H), jistě však nebude už dlouho trvat a budeme mít tyto nejvýše nutné léky vlastní výroby.

Poněkud pomaleji (do 4 hodin) účinkuje intravenózní infúze ACTH, ovšem při funkčně zdatných nadledvinkách. Perorálně účinkují glukokortikoidy do 12 hodin po podání a po i. m. injekci se dostaví první účinek za 18–24 hodin. Všeobecně se pokládá za dostatečnou „účinnou“ dávku 30 mg prednisonu nebo prednisolonu denně, což odpovídá 150–200 mg kortizonu nebo 120–150 mg kortizolu. U novějších kortizonoidů se denní dávka určí tak, že vezmeme-li terapeutickou účinnost prednisonu či prednisolonu rovnou jedné (= 1), je účinnost medrolu, medronu a triamcinolonu rovna 1,15, fluprednisolonu 2,6, paramethasonu 2,8, betamethasonu 6,8 a dexamethasonu 7,1 (Boland-1). Denní dávku per os rozdělujeme tak, že její polovinu dostane nemocný ráno, třetinu v poledne a šestinu večer, tak, aby to odpovídalo rytmu sekrece endogenních steroidů. Plnou účinnou dávku dáváme tak dlouho, dokud to vyžaduje stav léčebné choroby

(3). Při snižování denní dávky ubíráme vždy nejdříve dávku večerní, pak polední a naposledy ranní. Dávku je třeba snižovat pomalu, vždy za 3 dny o ekvivalent 2,5 mg prednisonu (půl tablety), u krátkodobé steroidní léčby za dva dny o ekvivalent 5 mg prednisonu (1 tabletu). ACTH se nyní již nepodává ani během léčby kortizonoidy, ani k jejímu zakončení.

Systémová steroidní léčba přináší s sebou řadu průvodních příznaků, resp. komplikací. Z již dříve známých těchto příznaků (2) je třeba uvést **projevy na zevním vzhledu nemocného a projevy kožní** (měsícovitý obličej, býčí šíje, hirsutismy, pigmentace, pocení, zábrana jizvení), projevy na **pohybovém ústrojí** (osteoporóza, spontánní fraktury, svalová astenie), **nervové** (zvýšená excitabilita, nespavost, bolestivé křeče), tzv. **steroidní diabetes**, **sexuální poruchy** (hypomenorrhoe, amenorrhoe, frigidita, impotence, návaly horka), **vaskulární poruchy** (hypertenze, tromboembolismy), **edémy a depléce kalia s retencí natria, riziko infekce, gastroduodenální vředy a psychózy**. K tomuto výčtu je třeba nověji přidat i **změny v ekg rázu**, tzv. elektrolytově steroidní kardiopatie (5), a dále (6) **nekrotizující arteritidy** typu polyarteritis nodosa a **destruktivní procesy na kloubech**, zvláště kyčelních; provleklejší steroidní léčba, zvláště u revmatických chorob, může s sebou přinést také stav, který se nazývá podle Slocumba **chronický hyperkortizonismus**, podle jiných **steroidní pseudorevmatismus**.

Projevuje se vedle veliké únavnosti a slabosti zvýšenou nervovou dráždivostí, parestéziemi a bolestmi ve svalstvu; v těžších případech může dojít i ke klinickému i laboratornímu obrazu podobnému lupus erythematosus generalisatus.

Při přerušování steroidní léčby může dojít buď k tzv. rebound-syndromu, tj. k návratu laboratorních nebo i klinických příznaků původní choroby při snížení dávky steroidů, nebo k novému vzplanutí choroby, před tím tlumené steroidy, jindy zase — a to zvláště u kloubních chorob — i k projevům „steroidního pseudorevmatismu“.

Po skončení steroidní terapie nebo po jejím přerušování je nepochybná nedostatečnost funkce kůry nadledvinek, která má značný praktický význam pro operační riziko lidí, kteří byli léčeni steroidy, jak je to známo z naší i cizí literatury (4), a bohužel dost často i pozorováno v praxi při náhlé peroperační nebo pooperační nadledvinkové krizi u těchto nemocných.

Komplikací uvedených při systémové steroidní léčbě prakticky není třeba se obávat při lokální injekční aplikaci kortizonoidů do kloubů nebo do tkání pojivových nebo svalových; tím méně při aplikaci těchto léků ve formě mastí, kapek, sprejů, lotionů apod.

Závěr

Z toho, co jsem uvedl jako aktualitu o steroidní terapii, vyplývá, že steroidní terapie velikými dávkami (tzv. symptomatická léčba) patří zásadně jen do ústavního ošetřování. Lékař v te-

rénu, tedy i lékař vojenského útvaru může a má steroidy použít pouze v případě akutní krize z nedostatečnosti kůry nadledvinek (solubilní kortizonoidy k nitrožilnímu podání), nebo tehdy, dostane-li nemocného po propuštění z léčebného ústavu s reziduální dávkou kortizonoidů k dokončení léčby, nebo konečně také tehdy (což bude asi vzácnou výjimkou), jde-li o substituční podávání malých dávek steroidů při vleklé nedostatečnosti kůry nadledvinek (např. Addisonova choroba). Zde je třeba zdůraznit, že k substituci **nestačí prednison** (nebo některý z dalších umělých kortizonoidů, nýbrž naopak zde je nutno podávat „starší“ kortizonoidy (kortizon nebo kortizol), které jediné mohou skutečně substituovat nedostatečnou funkci kůry nadledvinek tím, že mají vedle glukokortikoidního účinku i poměrně značný účinek mineralokortikoidní, který právě nové syntetické kortizonoidy počínaje od prednisonu téměř vůbec nebo vůbec nemají.

Mimo uvedené tři indikace **ne patří** steroidní terapie do rukou lékaře v terénu, zejména rozhodně ne pro symptomatickou léčbu chronických stavů.

Souhrn

Podán přehled současných názorů na steroidní terapii a praktické důsledky z nich vyplývající. Systé-

mová steroidní terapie patří do ústavního ošetřování. Jako výjimka z tohoto pravidla uvedeny stavy, kdy může a má provádět steroidní terapii i lékař v terénu.

Резюме

Освещены современные взгляды на терапию стероидами и рассмотрены вытекающие из них практические соображения. Проводить системную терапию стероидами принципиально следует в условиях стационара. Описаны заболевания, при которых, в виде исключения, терапию стероидами врач может проводить в полевых условиях.

Summary

A survey of the existing opinions of the steroid therapy and their practical results is given. The complete steroid therapy should be provided only in the hospital. As an exception from this rule are mentioned conditions, when the steroid therapy may and should provide even the country physician.

Písemnictví

1. Boland, E. W.: Ann. rheum. Dis. 21, 2:176 (June) 1962.
2. Hauer, J.: Voj. zdrav. listy 25, 7:303, 1958.
3. Hauer, J.: Čas. lék. čes. 98, 46:1432/59, a Revmatická horečka ve vojenském zdravotnictví, Naše Vojsko, Praha 1961.
4. Hauer, J.: Voj. zdrav. listy 32, 1:19, 1963.
5. Háša, J., Hauer, J.: Čas. lék. čes. 102:31—36, 1963.
6. Trnavský, K. Vnitřní lékařství 9, 4:344, 1963.