

Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Bratislava–Ružinov

Kortikoidy sú najčastejšie používané imunomodulačné farmaká. Imunosupresívne a protizápalové účinky kortikoidov sa uplatňujú viacerými mechanizmami. Kortikoidy indukujú neutrofíliu, ale na druhej strane spôsobujú depléciu T-buniek, monocytov a eozinofilov. Kortikoidy ovplyvňujú funkčné vlastnosti T-buniek a monocytov, pôsobia na syntézu a sekréciu cytokíninov a imunitných mediátorov, ovplyvňujú mikrovaskulárnu permeabilitu. Pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach môže dlhodobá kortikoterapia trvať roky (napr. myasténia gravis, polymyozitída, dermatomyozitída, CIDP, atď.), pri iných ochoreniach (napr. sclerosis multiplex) je indikovaná krátkodobá kortikoterapia. V úvode liečby je odporúčaný agresívny prístup s vysokou dávkou prednizonu. Iniciálna dávka prednizonu má dosahovať 1 mg/kg v jednorazovej rannej dávke. Kortikoterapia môže byť sprevádzaná nežiaducimi vedľajšími príznakmi. Ak je kortikoterapia indikovaná, treba minimalizovať jej vedľajšie účinky a súčasne zabezpečiť jej optimálnu terapeutickú efektívnosť. Tieto požiadavky najlepšie spĺňa režim jednorazových alternujúcich dávok prednizonu.

Kľúčové slová: kortikoidy, mechanizmus účinku, liečba, základné princípy, vedľajšie účinky.

Basic principles of corticosteroid treatment in autoimmune neuromuscular disorders

Corticosteroids are the most widely and frequently used immunomodulatory agents. The immunosuppressive and anti-inflammatory effects of corticosteroids have several components. Corticosteroids induce peripheral blood neutrophilia, whereas T-cells, monocytes, and eosinophils are depleted from blood. Steroids alter functional properties of T-cells and monocytes, act on synthesis and secretion of cytokines and immune mediators, and have effect on microvascular permeability. For autoimmune neuromuscular diseases treatment with corticosteroids can be extended over many years (e.g., myasthenia gravis, polymyositis, dermatomyositis, CIDP, etc), for other diseases corticosteroid treatment is limited to a short period time (e.g., multiple sclerosis). An aggressive approach with high-dose prednisone beginning early in the diseases is recommended. A high dose of at least 1 mg/kg as a single daily morning dose in initial period is preferred. Treatment with corticosteroids can be associated with side reactions. When corticosteroid treatment becomes mandatory, efforts must focus on minimizing corticosteroids side effects while maintaining therapeutic efficacy. The single-dose, alternate-day program minimizes adverse effects while adequately maintaining control of underlying disease.

Key words: corticosteroids, mechanism of action, treatment, general principles, side effects.

Neurol. praxi 2011; 12(6): 384–388

Zoznam skratiek:

CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia
CK – kreatínkináza
DM – dermatomyozitída
IVIg – intravenózne imunoglobulín
MG – myasthenia gravis
PM – polymyozitída

Zavedenie kortikosteroidov do liečby závažných, v minulosti často smrteľných, autoimunitných neurologických ochorení znamenalo veľký pokrok a zásadný prelom v prognóze pacientov. Kortikoterapia je najčastejšie používaná forma imunoterapie, obvykle veľmi efektívna. Napriek svojej účinnosti je kortikoterapia empirickou, neselektívnou liečbou, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému a pôsobí aj na iné orgány, čo sa môže prejavovať vznikom viacerých vedľajších účinkov. V klinickej praxi sa terapeuticky využívajú synteticky pripravené glukokortikoidy, ktoré

majú imunosupresívny účinok na bunkovú aj humorálnu imunitu, ale aj ďalšie prospešné účinky – protizápalový, protialergický, membrány stabilizujúci a antiproliferatívny. Cieľom článku je poukázať na všeobecné aspekty kortikoterapie, na základné princípy kortikoterapie pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach, na nežiaduce účinky kortikoterapie a na zásady profylaxie nežiaducich

účinkov. Indikáciám liečby kortikosteroidmi pri iných neurologických ochoreniach sa článok, vzhľadom na rozsah problematiky, venuje len okrajovo.

Základné účinky kortikoidov

V klinickej praxi sa terapeuticky používajú synteticky pripravené glukokortikoidy. Syntetické glukokortikoidy nemajú mineralo-

Tabuľka 1. Syntetické glukokortikoidy – vlastnosti

Kortikoid	Biologický polčas	Protizápalový účinok	Ekvivalentná protizápalová dávka	Mineralokortikoidný účinok
Hydrokortizon	8 hod	1,0	20 mg	1,0
Prednizon	16 – 24 hod.	4,0	5 mg	0,8
Prednizolon	16 – 24 hod.	4,0	5 mg	0,8
Metylprednizolon	16 – 40 hod.	5,0	4 mg	0,8
Triamcinolon	12 – 36 hod.	4,0	4 mg	0,0
Betametazon	36 – 54 hod.	30,0	0,6 mg	0,0
Dexametazon	36 – 54 hod.	30,0	0,6 mg	0,0
Fludrokortizon	18 – 36 hod.	15,0	1,2 mg	200,0

Tabuľka 2. Glukokortikoidy – prospešné účinky

- imunosupresívny účinok na bunkovú aj humorálnu imunitu
- protizápalový účinok
- protialergický
- antiproliferatívny
- zníženie permeability a stabilizácia membrán
- analgetický účinok (sekundárny)

kortikoidné vlastnosti, ale protizápalový a imunosupresívny účinok sa nepodarilo oddeliť od glukokortikoidného efektu. Pre všetky syntetické glukokortikoidy platí, čím väčšia je ich protizápalová a imunosupresívna aktivita, tým väčší je aj ich glukokortikoidný účinok. V tabuľke 1 je prehľad syntetických glukokortikoidov a ich vlastností. V klinickej praxi sa používajú prednizon, prednizolon a methylprednizolon, ktoré majú účinné imunomodulačné efekty a relatívne najmenšie riziko vzniku vedľajších prejavov. Hydrokortizon je nevhodný, lebo má veľmi krátky biologický polčas. Dexametazon, ktorý má výrazný protizápalový efekt, je nevhodný pre dlhodobejšiu kortikoterapiu, lebo má príliš dlhý biologický polčas s vysokým rizikom vzniku nežiaducich účinkov pre diabetogénny účinok a pre katabolický účinok na metabolizmus bielkovín.

V liečbe autoimunitných neurologických ochorení sa využívajú viaceré účinky kortikoidov – viď tabuľka 2. Kortikoidy majú imunosupresívny účinok na bunkovú aj humorálnu imunitu. Pri autoimunitných ochoreniach sa významne uplatňujú aj ďalšie priaznivé účinky kortikoidov – protizápalový, protialergický, antiproliferatívny, antiexudatívny a zníženie mikrovaskulárnej permeability (Hohlfeld a Dalakas 2003; Šteňová a Koreň 2009). Efekt kortikosteroidov na celulárnej úrovni sa uplatňuje prostredníctvom steroidných receptorov. Kortikoidy ovplyvňujú autoimunitný proces na rôznych úrovniach. Pôsobia inhibične na diferenciáciu a proliferáciu T lymfocytov. Kortikoidy majú inhibičný vplyv aj na B-lymfocyty a produkciu

autoprotilátok. Majú tlmivý vplyv na mnohé funkcie makrofágov, ovplyvňujú mikrovaskulárnu permeabilitu a tým migráciu leukocytov. K dôležitým účinkom kortikoidov patrí interferencia so zápalovými dôsledkami autoimunitnej reakcie. Kortikoidy inhibujú prostaglandíny, leukotriény, redukujú kapilárnu dilatáciu, redukujú edém a fibrínové depozitá, blokujú aktiváciu lyzozomálnych enzýmov.

Kortikoidy majú viaceré nežiaduce účinky, ktoré môžu vyvolať nežiaduce vedľajšie klinické prejavy (tabuľka 3). Nežiaduce účinky glukokortikoidov závisia od spôsobu podania lieku, biologického polčasu kortikoidu, veľkosti dávky a trvania liečby.

Kortikoterapia a neurologické ochorenia

Hlavné indikácie pre kortikoterapiu v neurológii sú autoimunitné neuromuskulárne ochorenia – myasténia gravis, polymyozitída, dermatomyozitída, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, získaná neuromyotónia (Bedlack a Sanders 2002; Gold et al., 2003; Špalek 2008; Špalek 2009; Jani-Acsadi a Lisak 2010; Špalek 2010; Vallat et al., 2010; Distad et al., 2011). Pri týchto ochoreniach je indikovaná dlhodobá kortikoterapia prednizonom. Výsledky dlhodobej kortikoterapie pri uvedených autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach sú veľmi dobré. Pri niektorých ochoreniach má kortikoterapia určité osobitosti a špecifiká. Preto sú v článku samostatne vyčlenené state, ktoré sú zamerané na kortikoterapiu pri myasténii gravis, polymyozitíde, dermatomyozitíde a pri CIDP. Kortikoterapia je z neznámych dôvodov neúčinná pri multifokálnej motorickej neuropatii, dokonca u 1/3 pacientov ju zhoršuje (Gold et al., 2008).

Liečba kortikosteroidmi je neúčinná a nevhodná aj u pacientov s polyradikuloneuritídou Guillain-Barré.

Kortikoterapia je liečbou prvej voľby aj pri zápalových myelopatiách neinfekčnej etiológie,

včítane idiopatickej akútnej transverzálnej myelitídy, ďalej pri akútnej diseminovanej encefalitíde, pri atakoch sclerosis multiplex a neuromyelitis optica (Špalek 2011). V úvode liečby sa ordinuje i.v. methylprednizolon v dávke 0,5–1 g po dobu 3–5 dní, následne sa prechádza na perorálny prednizon. Účinnosť kortikoterapie je v tejto skupine ochorení veľmi variabilná, niekedy je úplne neefektívna.

Kortikoterapia je indikovaná a účinná u pacientov s polymyalgia rheumatica, temporálnou arteritídou, endokrinnou oftalmopatiou, nekrotizujúcou myopatiou, pri vaskulitídach s neurologickými príznakmi a u pacientov s neurosarkoidózou (Bronner et al., 2003; Therushkin et al., 2010; Špalek 2010; Distad et al., 2011).

Antiedematózný účinok glukokortikoidov, predovšetkým dexamethazonu, sa využíva v liečbe mozgového edému, mozgových tumorov a metastáz. Kortikoterapia mierne spomaľuje progresiu ochorenia a vývoj kardiálnej insuficencie u chlapcov s Duchennovou muskulárnou dystrofiou (Markham et al., 2008). Kontroverzné sú názory na používanie kortikoidov v liečbe idiopatickej parézy nervus facialis a v liečbe neuronitis vestibularis (Thaera et al., 2010).

Základné princípy kortikoterapie pri autoimunitných neurologických ochoreniach

Pri dlhodobej kortikoterapii autoimunitných neurologických ochorení je potrebné dodržiavať určité základné princípy, ktoré slúžia zabezpečeniu optimálneho terapeutického efektu a významne znižujú riziko vzniku nežiaducich prejavov (Hohlfeld a Dalakas 2003; Gold et al., 2003; Špalek 2010):

- Dávka prednizonu v úvode liečby musí byť dostatočne vysoká (útočná) – 1–1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň
- Prednizon sa podáva v jednorazovej dávke ráno, ktorá zohľadňuje cirkadiárny rytmus endogénnych steroidov, minimálne zasahuje os hypofýza – nadoblička a má relatívne málo nežiaducich príznakov. Preto fracionované podávanie prednizonu v niekoľkých dielčích dávkach (v jednom dni) je chybou.
- Vysoké dávky prednizonu musia byť podávané až kým sa nedocieli adekvátne klinické zlepšenie, čo môže trvať týždne, niekedy až mesiace.
- Po docielení adekvátneho zlepšenia je potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok. Táto schéma podávania prednizonu zabezpečuje optimálny terapeutický efekt a významne redukuje riziko vzniku nežiaducich prejavov.

Tabuľka 3. Glukokortikoidy – nežiaduce efekty

Nežiaduci účinok	Klinický následok
regulujúci vplyv na mobilizáciu a ukladanie tukov	cushingoidný syndróm, nadváha
zvýšenie glukoneogenézy z bielkovín	steroidný diabetes
katabolický účinok na metabolizmus bielkovín	osteoporóza myopatia
tlmivý vplyv na os hypofýza - nadoblička	útlm nadobličkových funkcií
vplyv na činnosť CNS	poruchy nálady, depresia, mánia, poruchy spánku
zníženie permeability a stabilizácia membrán	prokoagulačný stav arteriálna hypertenzia katarakta glaukóm poruchy menštruácie myopatia

- Redukcia dávok prednizonu musí byť po-
zvoľná, pravidelne musí byť kontrolovaný
klinický stav pacienta a laboratórne preja-
vy jednotlivých ochorení.
- Doba podávania prednizonu potrebná k za-
isteniu trvalého liečebného efektu je indivi-
duálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou
pre postupné znižovanie prednizonu je
stálosť optimálneho klinického zlepšenia.
- Riziko vzniku nežiaducich komplikácií je po-
trebné znižovať profylaktickými opatreniami
(strava s nízkym obsahom sodíka, glycidov
a vyšším prísunom bielkovín; blokátory
H2 receptorov alebo inhibitory protóno-
vej pumpy; preparáty vápnika a vitamín D;
podľa potreby substitúcia draslíka; vhodné
je sledovanie kostnej denzitometrie).
- Dlhodobu liečbu pacientov je nutné dis-
penzarizovať, kontrolovať objektívny stav,
monitorovať výsledky laboratórnych vyšet-
rení a výskyt nežiaducich prejavov.

U viacerých pacientov s autoimunitnými ochoreniami je potrebná k trvalému zabezpečeniu optimálneho liečebného efektu dlhodobá, niekedy aj niekoľkoročná kortikoterapia. V týchto prípadoch je indikovaná kombinovaná imunosupresia prednizonom a azatioprínom, zriedkavo iným imunosupresívnym preparátom (Palace et al., 1998; Gold et al., 2003; Špalek 2008; Špalek 2008; Špalek 2010; Distad a Amato 2011). Prednizon umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je výhodný u tých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú imunosupresívnu liečbu. Azatioprin má pri dlhodobom podávaní oveľa nižší výskyt vedľajších prejavov ako prednizon. Udržiavacia imunosupresívna dávka azatioprinu 1–2 mg/kg je pacientmi veľmi dobre tolerovaná aj dlhé roky.

Najčastejšou príčinou zlyhania kortikoterapie pri autoimunitných neurologických ochoreniach je nesprávne realizovaná liečba (Bedlack a Sanders 2002; Špalek 2010; Distad et al., 2011):

- nedostatočná úvodná dávka prednizonu
- nedostatočné trvanie kortikoterapie
- predčasný začiatok znižovania prednizonu
- rýchla redukcia dávok prednizonu

Kortikoterapia a myasténia gravis

Prednizon pôsobí imunosupresívne na viaceré humorálne a celulárne zložky imunitného systému, ktoré sa uplatňujú v imunopatogéze myasténie gravis (MG). Prednizon má pri MG výborný efekt, u 70 % pacientov vedie k úplnému vymiznutiu myastenických symptómov a u väčšiny ostatných pacientov nastáva aspoň čiastočné zlepšenie (Špalek 2008; Jani-Acsadi a Lisak 2010).

K zlepšovaniu svalovej sily dochádza v prvých 6–8 týždňoch liečby, úplná remisia nastúpi obvykle až neskôr. Na liečbu prednizonom reagujú najlepšie pacienti s krátkou anamnézou MG. Prednizon je dobre účinný aj u pacientov, u ktorých MG po chirurgickom odstránení tymómu progreduje (Špalek 2008; Jani-Acsadi a Lisak 2010). Veľmi dobrú odpoveď na prednizon majú myastenici s tymómom, či pred alebo po chirurgickom odstránení tymómu. Prednizon má priaznivý účinok aj na inoperabilné malígne tymómy. Pri vysokých dávkach prednizonu boli popísané zmenšenia malígneho tymómu a tiež redukcie jeho metastáz (Špalek et al., 2010).

V úvode liečby prednizonom sa u pacientov s MG používajú rôzne terapeutické schémy. Najúčinnější je liečba vysokou úvodnou dávkou Prednizonu 1–1,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne (Špalek 2008; Jani-Acsadi a Lisak 2010). Asi u 30 % pacientov nastáva v úvode kortikoterapie prechodné 7–10-dňové zhoršenie MG (Gold et al., 2003; Špalek 2008). Na tomto zhoršení sa môže podieľať prirodzená progresia MG, ale aj kortikoterapiou indukovaná deštrukcia plazmatických buniek s následným vzostupom protilátok proti acetylcholínovým receptorom. Preto niektorí autori odporúčajú postupné zvyšovanie úvodných dávok prednizonu s cieľom vyhnúť sa zhoršeniu MG (Seybold a Drachman 1974; Gold et al., 2003). V úvode sa ordinuje nízka dávka prednizonu (20–30 mg/deň) s postupným zvyšovaním dávky o 10 mg každý 2./3. deň až na dávku 80–120 mg/deň podľa hmotnosti pacienta. Režim postupného zvyšovania dávok prednizonu je indikovaný najmä u pacientov so slabosťou faciobulbárneho svalstva.

Nutné je upozorniť, že u pacientov s MG je nevhodná liečba i.v. bolusmi metylprednizolonom, lebo najmä pri nej môže dôjsť k závažným zhoršeniam MG a vzniku myastenickej krízy. Na intervenčné zvládanie akútnych foriem MG, akútnych exacerbácií MG a myastenických kríz sú v súčasnosti indikované plazmaferéza a/alebo IVIg (Gold et al., 2003; Špalek 2008; Jani-Acsadi a Lisak 2010). Pochopiteľne, u týchto pacientov je súčasne indikovaná liečba prednizonom v postupne stúpajúcich dávkach v kombinácii s azatioprínom, prípadne iným imunosupresívnym preparátom (Palace et al., 1998; Špalek 2008).

Zlepšenie myastenickej symptomatológie sa dostavuje zhruba po 2 až 8 týždňoch podávania maximálnej dávky prednizonu. Potom sa prechádza na režim jednorazových alternujúcich dávok prednizonu, ktorý zabezpečuje optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku nežiaducich vedľajších prejavov (Gold et al., 2003; Špalek 2008; Jani-Acsadi a Lisak 2010). Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizonu je stálosť

optimálneho klinického zlepšenia MG. Preto je u každého pacienta s MG nutný prísne individuálny prístup k liečbe. Práve pri MG je najčastejšou príčinou zlyhania kortikoterapie jej nesprávne vedenie – nedostatočne vysoká dávka prednizonu v úvode liečby, nedostatočné trvanie kortikoterapie, predčasný začiatok znižovania prednizonu, rýchla redukcia dávok prednizonu. Rýchle alebo „programované“ znižovanie dávok prednizonu a predčasné ukončenie liečby spôsobujú závažné klinické exacerbácie MG, ktoré môžu vyústiť až do myastenickej krízy (Gold et al., 2003; Špalek 2008).

Doba podávania prednizonu k zaisteniu trvalého liečebného efektu je u pacientov s MG individuálne rôzne dlhá. U väčšiny pacientov presahuje dva roky, po 3 rokoch cca 40 % pacientov vyžaduje udržiavaciu dávku prednizonu (Palace et al., 1998; Špalek 2008).

V týchto prípadoch, najmä ak je výška udržiavacej dávky prednizonu pomerne vysoká, je indikovaná aj imunosupresia azatioprínom. Táto skutočnosť sa v úvode liečby nedá predvídať. Preto je u väčšiny pacientov s MG hneď v úvode liečby indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba prednizonom a azatioprínom (Špalek 2008). Dôležitá je aj skutočnosť, že pri komplementárnom efekte oboch medikamentov sa dosahujú lepšie výsledky oproti liečbe samotným prednizonom (Palace et al., 1998). Prednizon umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je veľmi výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. V úvode kombinovanej liečby prednizonom je azatioprin indikovaný v dávke 2–4 mg/kg telesnej váhy denne.

Azatioprin má nevýhodu v neskorom časovom nástupe imunosupresívneho účinku, ktorý sa niekedy môže prejaviť až po 3–6 mesiacoch liečby (Palace et al., 1998; Špalek et al., 2010; Jani-Acsadi a Lisak 2010). Azatioprin je však ideálny liek pre dlhodobú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. Udržiavacia imunosupresívna dávka azatioprinu je 1–2 mg/kg telesnej hmotnosti a pacientami je aj dlhé roky veľmi dobre tolerovaná.

Kortikoterapia a polymyozitída, dermatomyozitída

Prednizon je liekom prvej línie pre všetkých pacientov s polymyozitídou (PM) a dermatomyozitídou (DM) (Špalek 2008; Distad et al., 2011). PM je autoimunitné, T-bunkami sprostredkované ochorenie namierené proti svalovým vláknam. DM je autoimunitné ochorenie spôsobené humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou (okluzívna vaskulitída), ktorá postihuje svaly, kožu a fakultatívne aj iné orgány. Práve pre okluzívnu

kapilaritidu, resp. vaskulitidu, sa pri všetkých formách DM odporúča začať liečbu intravenóznymi bolusmi metylprednizolonom v dávke 0,5–1 g denne po dobu 3–5 dní s následným prechodom na perorálny prednizon.

Úvodná dávka prednizonu je 1–1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň, u detí s juvenilnou DM sa odporúčajú vyššie dávky 1,5–2 mg/kg denne (Špalek 2008; Distad et al., 2011). Vysoké dávky prednizonu významne zlepšujú svalovú silu a svalové funkcie, upravujú kožné nálezy a redujú morbiditu. So zlepšovaním svalovej sily dochádza u pacientov s DM k postupnému poklesu hladiny sérovej kreatínkinázy (CK). Pokles sérovej CK môže predchádzať zlepšovaniu svalovej sily, ale prednizon je schopný znižovať hladinu CK aj bez zlepšovania svalovej sily (Špalek 2008). Preto pri monitorovaní terapie prednizonom sa nemožno spoliehať len na hladinu sérovej CK, nutné je predovšetkým hodnotenie klinického stavu, dôležité je testovanie svalovej sily – svalový test (Špalek 2008b; Distad et al., 2011).

Ku klinickému zlepšeniu môže dôjsť už v prvom mesiaci liečby, ale u niektorých pacientov dochádza k zlepšeniu až po 3–6 mesiacoch liečby prednizonom. Preto pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizonu sa odporúča prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizonu (Špalek 2008b; Distad et al., 2011). Doba podávania prednizonu k zaisteniu trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá, podobne ako pri MG. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizonu je na prvom mieste stálosť optimálneho klinického zlepšenia PM alebo DM a potom stálosť hladiny CK v sére. Rýchle znižovanie dávok prednizonu vedie k exacerbáciám PM, DM a zhoršuje prognostické vyhliadky pacientov s DM. Príčinou zlyhania kortikoterapie pri DM a PM nie je vznik steroidnej rezistencie, najčastejšími príčinami sú, podobne ako pri MG, nedostatočná úvodná dávka prednizonu, nedostatočné trvanie kortikoterapie, predčasný začiatok znižovania prednizonu, rýchla redukcia dávok prednizonu.

Pri dlhodobom užívaní prednizonu u pacientov s PM a DM môže, našťastie len zriedkavo, vzniknúť steroidná myopatia, ktorej klinické svalové príznaky sú ťažko odlíšiteľné od exacerbácie samotnej PM alebo DM (Špalek 2008). Diferenciálne diagnosticky je významné, že pri zhoršení klinického stavu v dôsledku steroidnej myopatie je hladina sérovej CK v norme, resp. nestúpa, a EMG nález býva v norme (Špalek 2008). Pri zhoršení klinického stavu v dôsledku exacerbácie PM alebo DM dochádza k vzostupu sérovej hladiny CK a EMG vyšetrením sa zistí zvýšená

inzerčná a spontánna pokojová aktivita, prípadne myogénne zmeny akčných potenciálov motorických jednotiek (Špalek 2008; Distad et al., 2011). MR vyšetrenie s nálezom zápalových svalových zmien môže tiež prispieť k oddiferencovaniu exacerbácie PM alebo DM od steroidnej myopatie, pri ktorej je MR nález vo svaloch normálny.

Kortikoterapia a CIDP

Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je ochorenie s autoimunitnou patogenézou, hoci antigénny terč nie je známy. V liečbe CIDP sú účinné kortikoterapia, intravenózne imunoglobulín (IVIg) a plazmaferéza (Lopate a Pestronk 2011; Špalek a Kurča 2010; Vallat et al., 2010). Efekt jednotlivých typov liečby je porovnateľný. Niektorí pacienti sa zlepšujú pri každom type liečby, iní reagujú len na jeden typ liečby, len zriedkavo sa stáva, že pacienti nereagujú na žiadny typ imunoterapie. Voľba liečby prvej línie závisí od závažnosti CIDP, komorbidít a rizika vedľajších účinkov. Pri ťažších formách CIDP a pri čisto motorických formách CIDP je liečbou prvej voľby IVIg (Gold et al., 2008; Špalek a Kurča 2010; Vallat et al., 2010). Pri ľahkých a stredne ťažkých formách CIDP je liečbou prvej voľby kortikoterapia. Úvodná dávka prednizonu 1–1,5 mg/kg sa podáva po dobu 6–8 týždňov. Po dosiahnutí klinického zlepšenia alebo remisie sa prednizon postupne znižuje, liečba trvá 1–2,5 roka. Ak je kortikoterapia neúčinná alebo ak vzniknú závažné vedľajšie účinky pri kortikoterapii, je indikovaný IVIg ako liečba druhej línie. Obe formy liečby – kortikoterapia a IVIg – sú neúčinné len zriedkavo. V týchto prípadoch je indikovaná plazmaferéza a odporúča sa ordinovať azatioprin alebo iný imunosupresívny preparát (Gold et al., 2008; Špalek a Kurča 2010).

Nežiaduce prejavy kortikoterapie

Prehľad vedľajších nežiaducich prejavov, ktoré sa môžu manifestovať počas kortikoterapie, je uvedený v tabuľke 3. Najčastejšími prejavmi kortikoterapie sú cushingoidná facies a nadváha. Manifestujú sa u 50–70% pacientov, pri znižovaní prednizonu a najmä po jeho vysadení ustúpia. Z ostatných prejavov sa vyskytujú osteoporóza, steroidný diabetes, akcelerácia katarakty, glaukóm, vzácnymi komplikáciami sú steroidná myopatia, ulkusová choroba gastroduodena a vznik oportúnnych infekcií (Šteňová a 2009; Špalek 2010).

Prehľad preventívnych a liečebných opatrení za účelom minimalizácie vzniku vedľajších nežiaducich komplikácií kortikoterapie je v tabuľke 4. Pre zníženie rizika vzniku vedľajších prejavov pri dlhodobej kortikoterapii je vhodná strava s nízkym obsahom sodíka, glycidov a vyšším

Tabuľka 4. Zásady profylaxie nežiaducich účinkov kortikoterapie

- strava s nízkym obsahom sodíka, glycidov a vyšším príslušom bielkovín, draslíka
- blokátory H2 receptorov alebo inhibitory protónovej pumpy
- preparáty vápnika a vitamínu D
- substitúcia draslíka (podľa potreby)
- dispenzarizácia pacientov, monitorovanie klinického stavu
- kontroly krvného tlaku
- monitorovanie mineralogramu, glukózy, krvného obrazu
- očné kontroly (aj meranie vnútroočného tlaku)
- denzitometria (1x ročne)

príslušom bielkovín. Profylakticky sa podávajú blokátory H2 receptorov alebo inhibitory protónovej pumpy, preparáty vápnika a vitamínu D, podľa potreby sa substituujú draslík. Počas dlhodobej kortikoterapie je dôležitá dispenzarizácia pacientov a monitorovanie klinického stavu. Po adekvátnom zlepšení je potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizonu s pozvoľnou redukciou dávok. Potrebné je kontrolovať krvný tlak a v pravidelných intervaloch monitorovať glykémiu, mineralogram, krvný obraz. Pacienti na dlhodobej kortikoterapii by mali mať 1x ročne realizované denzitometrické vyšetrenie. Pre riziko vzniku katarakty a glaukómu sú potrebné očné kontroly, aj s meraním vnútroočného tlaku.

Záver

Kortikoterapia je veľmi účinná v liečbe viacerých autoimunitných neurologických ochorení. Má však mnoho úskalí a rizík, preto jej vedenie a dispenzarizácia pacientov musí byť v odbornej kompetencii erudovaných a špecializovaných neurológov.

Literatúra

1. Bedlack RS, Sanders DB. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve* 2002; 25: 117–121.
2. Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MFG, Wokke JHJ, de Visser M. Necrotising myopathy, an unusual presentation of steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003; 250: 480–485.
3. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory Myopathies. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13: 119–130.
4. Gold R, Dalakas MC, Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurology* 2003; 2: 22–32.
5. Gold R, Hartung H-P, Heuss DF, Kieseier B, Koepfen S, Reinhold-Keller E, Sommer C, Stoll G, Toyka KV, Bischoff C, Grisold W, Steck A. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Ed. Diener HC, Putzki N. Stuttgart, George Thieme Verlag 2008; 476–485.
6. Hohlfeld R, Dalakas MC. Basic principles of immunotherapy for neurologic diseases. *Sem Neurol* 2003; 23: 121–131.
7. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenia gravis. *Curr Treatment Options Neurol* 2010; 12: 231–243.

8. Lopate G, Pestronk A. Inflammatory demyelinating neuropathies. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13: 131–142.
9. Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow BD, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 365–370.
10. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, the Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778–1883.
11. Seybold M, Drachman D. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis: reducing hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974; 290: 81–84.
12. Špalek P. Myasténia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7–23.
13. Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926–936.
14. Špalek P. Lambert-Eatonov myastenický syndróm – patogeneza, diagnostika a léčba. *Neurológia* 2009; 4: 161–165.
15. Špalek P. Kortikoterapia autoimunitných neurologických ochorení – základné princípy a profylaxia nežiadúcich účinkov. *Neurol pre prax* 2010; 11(Suppl 1): 26–27.
16. Špalek P, Kurča E. Imunoterapia CIDP. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 106(73): 468–469.
17. Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Diagnostika a liečba paraneoplastickej myasténie gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010; 5: 79–85.
18. Špalek P. Akútne myelitídy – etiológia, diagnostika a liečba. *Neurologie pro prax* 2011; 12: 36–41.
19. Šteňová E, Koreň M. Systémová kortikoterapia – špecifická liečby glukokortikoidmi. *Amb ter* 2009; 7: 38–42.
20. Thaera GM, Wellik KE, Barrs DM, Dunckley ED, Wingerschuk DM, Demaerschalk BM. Are corticosteroid and antiviral treatments effective for Bell palsy? A critically appraised topic. *Neurologist* 2010; 16: 138–140.
21. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, Prsyntowsky S. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010; 16: 2–15.
22. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurology* 2010; 9: 402–412.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2011

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU
UNsP Bratislava-Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz

