

# Kortikoidy v intenzivní péči, nadledvinová insuficience

**Pařízková R.**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Univerzity Karlovy v Praze,  
Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

*Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 43–49.*

## 1 Úvod

Kortikoidy se sice využívají v mnoha medicínských oborech řadu let, jejich indikace a dávkování však i v současnosti procházejí trvalým vývojem. Počáteční široké uplatnění v praxi bylo vystřídáno postupným omezováním jejich užití s ohledem na častý výskyt nežádoucích účinků a komplikací. Nové poznatky na základě „Evidence based medicine“ jsou podkladem pro rozšíření spektra indikací v různých oblastech medicíny včetně intenzivní péče. Cílem práce je souhrn současných názorů na problematiku podávání kortikoidů kriticky nemocným.

## 2 Fyziologické účinky kortikosteroidů

Kortikosteroidy (glukokortikoidy a mineralokortikoidy) jsou tvořeny kůrou nadledvin. Hlavním endogenním glukokortikoidem je kortizol (fyziologická sekrece 20–30 mg/den), hlavním mineralokortikoidem je aldosteron. Produkce kortikosteroidů (KS) je řízena hypofyzárním adrenokortikotropním hormonem (ACTH), jehož sekrece je ovlivňována cestou corticotropin

**Tabulka 1.** Protizánětlivé a imunosupresivní účinky kortikosteroidů

- Snižují počet periferních monocytů, eozinofilů, bazofilů, lymfocytů, zvyšují počet cirkulujících neutrofilů.
- Inhibují funkci leukocytů a makrofágů (snížují produkci interleukinu IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa, snižují aktivitu NF- $\kappa$ B, elastázy, kolagenázy, neutrálních proteáz, pyrogenů).
- Inhibují aktivaci komplementu.
- Snižují adhezivitu makrofágů a granulocytů k endotelu (snížují expresi adhezivních molekul ELAM-1, ICAM-1).
- Snižují tvorbu IL-2 v lymfocytech, stabilizují lysosomální membrány, snižují tvorbu prostaglandinů, leukotrienů (inhibují fosfolipázu A), snižují tvorbu interferonu gama.
- Inhibují bradykinin, aktivitu kininu, bakteriálních endotoxinů, snižují uvolnění histaminu z bazofilů, kapilární permeabilitu.
- Inhibují lipidovou peroxidaci (snížením tvorby metabolitů kyseliny arachidonové a destičky aktivujícího faktoru).
- Inhibují indukci enzymu inducibilní NO syntázy.
- Zvyšují transkripci protizánětlivých mediátorů (antagonista receptoru IL-1, IL-10).
- Zvyšují počet a citlivost alfa a beta adrenergických receptorů.

releasing hormon (ACTH-RH) v hypotalamu. Aktivita osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) je ovlivňována negativní zpětnou vazbou. Sekrece aldosteronu je regulována kromě ACTH také prostřednictvím osy renin-angiotenzin–aldosteron. V plasmě jsou KS vázány v 80 % na proteiny (globulin vázající kortikoid CBG a albumin), biologicky účinná je pouze volná forma kortizolu (cca 10 %). Volné molekuly kortizolu difundují přes buněčné membrány intracelulárně, v cytoplasmě vytvářejí vazbou na specifický receptor (GCR) aktivovaný komplex s vysokou afinitou k místu cílového účinku – DNA.

KS mají účinky metabolické (katabolické, částečně anabolické v játrech, glukoneogeneze, lipolýza), významné jsou účinky protizánětlivé a imunosupresivní s mnohočetným mechanismem působení (tab. 1 a 2), méně známý je jejich efekt antiemetický a antipyretický.

**Tabulka 2.** Typy klinicky používaných kortikoidů

- Hydrokortizon – kortizol, účinky metabolické a menší protizánětlivé, malé množství volné formy narozdíl od syntetických glukokortikoidů.
- Prednison, prednisolon – vyšší protizánětlivý účinek, zpomalená biotransformace v játrech.
- Metylprednisolon – vysoký protizánětlivý účinek, zvýšená penetrace do plicní tkáně.
- Dexametazon – vysoký protizánětlivý účinek, minimální mineralokortikoidní aktivita.
- Fludrokortizon – vysoký mineralokortikoidní účinek.

## 3 Kortikosteroidy ve stresových situacích

Ve stresových situacích dochází k 2–6násobnému zvýšení sekrece kortizolu se ztrátou diurnálního rytmu v důsledku zvýšené tvorby stimulačních kortikotropních hormonů. Stres vede k poklesu CBG s následným zvýšením hladiny volného kortizolu v plasmě, je snížena účinnost negativní zpětné vazby, zvyšuje se afinita kortikoidů k receptorům, metabolismus kortizolu je zpomalený (fáze tzv. hyperkortikalismu). Na stimulaci osy HPA se podílejí proinflamatorní mediátory, celá reakce je výrazem adaptivní odpovědi na stres, s cílem zvýšení dostupnosti a účinnosti kortikozolu cílovým buňkám. Zánětlivá reakce zvyšuje spotřebu kortikoidů tkáněmi, současně jsou **glukokortikoidy významným zpětnovazebným mechanismem kontroly systémové zánětlivé reakce organismu na inzult**. Produkce kortikoste-

roidů může být ovlivněna řadou faktorů a stavů – farmaka (etomidát, ketokonazol, klonidin), organické poškození CNS a nadledvin, terapie kortikoidy (útlum osy HPA). Prolongované zvýšení proinflamatorních mediátorů vede k alteraci odpovědi HPA s poklesem hladiny ACTH, CRH a produkce kortizolu, současně je ovlivňována tvorba a aktivita dalších hormonů (androgeny, hormony štítné žlázy apod.).

#### 4 Použití kortikoidů u vybraných skupin nemocných v intenzivní péči

Nejčastějším cílem podávání kortikoidů v intenzivní péči je kontrola nadměrné zánětlivé reakce, v menší míře substituční terapie.

##### 4. 1 Chronická obstrukční plicní nemoc

U nemocných s exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) vede krátkodobé systémové podávání kortikoidů k rychlejšímu zvratu exacerbace. Kortikoidy urychlují obnovení plicních funkcí a zkracují „recovery time“. Při podávání 40 mg prednisonu denně po dobu 10 dnů v kombinaci s bronchodilatací a antibiotiky je popisován pokles výskytu exacerbace v následujících 30 dnech [1]. Léčba delší než 14 dnů nevede k dalšímu zlepšení stavu a je zatížena rizikem vedlejších účinků. Při absenci studií hodnotících dávkování a délku podávání kortikoidů u nemocných s exacerbací CHOPN s nutností ventilační podpory je nutné zvážit při neúspěchu léčby i vyšší dávky kortikoidů. Studie zabývající se systémovým podáváním kortikoidů a prokazující zlepšení stavu referují dávky v širokém rozmezí (od 40 mg prednisonu denně až po metylprednisolon – 500mg/den po dobu 3 dnů, následně 60 mg prednisonu/den 4 dny, se snižováním a vysazením do 15. dne [2]. Ke zlepšení stavu dochází při podávání systémových kortikoidů v prvních 72 hodinách, pokračující zlepšování klinického stavu není prokázáno. Pracovní skupina GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)) doporučuje u nemocných s exacerbací CHOPN podávání **prednisolonu v dávce 30–40 mg denně po dobu 10–14 dnů** [3] s následným snížením dávek.

##### 4. 2 Asthma bronchiale

Podávání inhalační a systémové formy glukokortikoidů je základní součástí dlouhodobé léčby nemocných s asthma bronchiale (AB). Indikace, dávkování a způsob podání se odvíjejí od závažnosti onemocnění a efektu terapie. U nemocných s akutním těžkým astmatem (ATA) snižuje časně podávání inhalačních kortikoidů počet přijetí k hospitalizaci; přínos inhalačních kortikoidů při současném podávání ostatní systémové terapie není prokázán. Systémové podání kortikoidů do jedné hodiny od počátku ATA vede ke snížení počtu hospitalizací, u hospitalizovaných ke snížení výskytu dalších záchvatů AB a snížení spotřeby bronchodilatací. U nemocných s ATA je doporučeno podávání **metylprednisolonu v dávce 80 mg/den i. v. nebo jeho ekvivalent hydrokortizon 400 mg i. v.** Délka podávání systémových dávek kortikoidů se liší od populace nemocných s CHOPN, je

vhodné pokračovat v léčbě steroidy po dobu 7–10 dní po propuštění z intenzivní péče (prodloužené podávání kortikoidů v kombinaci s betamimetiky snižuje počet relapsů).

##### 4. 3 Kardiochirurgie a kardiologie

Kardiovaskulární operace s použitím mimotělního oběhu jsou spojené s rozvojem systémové zánětlivé reakce, která může vést až k rozvoji multiorgánové dysfunkce. Předoperační podávání kortikoidů vede ke snížení produkce proinflamatorních mediátorů – TNF alfa, IL-6, dochází k poklesu teploty, nižší incidenci hypotenze, je zkrácen pobyt na jednotce intenzivní péče (JIP) [4]. Přes opakovaně průkazné ovlivnění rozsahu systémové zánětlivé reakce se však jednoznačný vliv podávání kortikoidů na klinický výsledek neprokázal. Předoperační podání dexametazonu u dětí podstupujících kardiochirurgickou operaci v mimotělním oběhu vedlo ke snížení plasmatické hladiny troponinu I po 24 hodinách po výkonu [5], v práci Lindberga byl pozorován pokles zánětlivých ukazatelů bez ovlivnění pooperačního průběhu [6]. Peroperační podávání kortikoidů dospělým nemocným podstupujících kardiochirurgickou operaci vedlo k poklesu prozánětlivých mediátorů a ke vzestupu protizánětlivých. **Dostupná data neumožňují formulovat jakákoliv doporučení pro rutinní podávání kortikoidů v kardiochirurgii.** U nemocných s akutním infarktem myokardu byl sledován vliv kortikoidů na rozsah nekrózy srdečního svalu a výskyt nežádoucích účinků [7, 8]. Následná metaanalýza [9] prokazuje příznivý vliv na mortalitu, vyšší výskyt nežádoucích účinků (včetně ruptury myokardu) nebyl nalezen.

##### 4. 4 Acute respiratory distress syndrom (ARDS)

Rozvoj ARDS je spojen se zánětlivou reakcí organismu. Udržování tzv. chronického ARDS se nejčastěji dává do souvislosti s přetrvávající nadměrnou zánětlivou reakcí organismu, na které se mohou podílet: nedostatečná kontrola vyvolávajícího inzultu, snížená tvorba glukokortikoidů a/nebo rezistence glukokortikoidních receptorů (GR). Podávání vysokých dávek metylprednisolonu (MP) nebylo spojeno s příznivým klinickým výsledkem [32, 33]. Názor na podávání KS u nemocných s ARDS byl ovlivněn výsledky práce Meduriho – prolongované podávání nízkých dávek MP vedlo ke zlepšení vybraných plicních funkcí a snížení mortality v porovnání s placebem [23]. Při podávání MP nemocným s ARDS trvajícím déle než 10 dnů prokázal Varpula zlepšení oxygenace a nižší výskyt multiorgánové dysfunkce ve srovnání s kontrolní skupinou [43].

Nemocní s ARDS léčení metylprednisolonem měli signifikantně nižší hodnoty TNF alfa, IL-1beta, IL-6, ACTH a kortizolu; byla u nich nalezena vyšší aktivita GR na leukocytech (28). Výsledky prací potvrzují nedostatečnost endogenních glukokortikoidů v kontrole zánětlivé reakce a přítomnost rezistence GR u nemocných s ARDS.

Doporučení pro podávání kortikoidů nemocným s ARDS nejsou formulována, nicméně u pacientů, u nichž nedochází ke zlepšování stavu ARDS ani po

7–14 dnech je – po vyloučení infekce – použití kortikoidů považováno za „rozumné“ (doporučen protokol práce Meduriho) [23].

#### 4. 5 Kraniocerebrální poranění

V minulosti bylo na mnoha pracovištích podávání kortikoidů u nemocných s kraniocerebrálním poraněním (KCP) rutinní součástí terapie. Terapie metyprednisolonem (30 mg/kg t. hm.) zhoršuje klinický výsledek [34], u dětí s KCP je podání kortikoidů spojeno s rizikem vyššího výskytu infekčních komplikací a potlačení endogenní sekrece kortizolu [35]. **Dosa-  
vadní výsledky studií nepodporují rutinní podávání kortikoidů u nemocných s KCP** [34].

Nadějné výsledky v experimentu (snížení mozko-  
vého edému, produkce kyslíkových radikálů) nejsou potvrzeny klinickými studiemi a rutinní podávání kortikoidů u nemocných s kraniocerebrálním poraněním není doporučeno [29, 34]. V současné době probíhá mezinárodní multicentrická randomizovaná slepá studie s názvem CRASH, která zjišťuje vliv časného podávání metyprednisolonu nemocným s kraniocerebrálním poraněním; konečné výsledky dosud nejsou dostupné.

#### 4. 6 Smrt mozku

Nemocní se smrtí mozku mají prokázanou sníženou tvorbu hormonů nadledvin a štítné žlázy. Substituce kortikoidů je indikována jako součást péče o dárce orgánů zařazených do transplantačního programu (**hydrokortizon 50–200 mg/den i. v.**).

#### 4. 7 Míšní trauma

Kortikoidy jsou doporučeny u nemocných s poraněním míchy, kdy jejich podání vede k významnému zlepšení motoriky. Doporučuje se podávání metyprednisolonu v dávce 30 mg/kg t. hm. s následnou infuzí 5,4 mg/kg t. hm./hod po dobu 23 hodin (studie NASCIS II). Léčba musí být zahájena do 8 hodin od inzultu, nová doporučení podle studie NASCIS III uvádí tabulka 3. V posledních letech se však objevují názory zpochybňující uvedená doporučení na základě kritiky metodiky a interpretace výsledků studií [36, 37].

**Tabulka 3.** Podávání metyprednisolonu u nemocných s míšním traumatem

- Do 8 hodin od inzultu – úvodní bolus 30 mg/kg i. v.
- Podání úvodní dávky do 3 hodin od inzultu – následuje kontinuální infuze 5,4 mg/kg i. v. po dobu 23 hodin.
- Podání úvodní dávky v rozmezí 3–8 hodin od inzultu – následuje kontinuální infuze 5,4 mg/kg i. v. po dobu 48 hodin.

#### 4. 8 Neonatologie

V neonatologii se kortikoidy využívají v prevenci rozvoje bronchopulmonální dysplazie novorozenců s nezralostí plic. Příliš časně podávání vysokých dávek dexametazonu je spojeno s rizikem zhoršení pozdějšího neurologického vývoje, přesná příčina není známa a postup není doporučen. Metaanalýza prací používajících kortikoidy v různém dávkování

v časném období do 96 hodin po porodu považuje rizika terapie (krvácení do GIT, perforace střeva, hyperglykémie, hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie a porucha růstu) za neúměrná ve srovnání s potenciálním přínosem postupu [38].

#### 4. 9 Prevence postextubačního stridoru

- K prevenci postextubačního stridoru a snížení nutnosti reintubace pro obstrukci horních cest dýchacích edémem je na základě provedených studií doporučeno profylaktické podání dexametazonu před extubací dětí (je snížen výskyt postextubačního stridoru) [39].
- Profylaktické podání dexametazonu před extubací novorozenců může snížit počet reintubací [39].
- U dětí s akutní tracheobronchitidou a nutností umělé plicní ventilace se profylaktické podávání kortikoidů nedoporučuje [39].
- Rutinní profylaktické podání kortikoidů před extubací u dospělých se nedoporučuje.

#### 4. 10 Akutní meningitida

Akutní meningitida je spojena s vysokou mortalitou 10–30% a rizikem závažného neurologického deficitu. Za jednu z hlavních příčin poškození mozkových funkcí je považována zánětlivá reakce v subarachnoidálním prostoru vyvolaná rozpadem mikroorganismů působením antibiotik. Cílem podání kortikoidů je snížení intenzity zánětlivé reakce a předpoklad zlepšení klinického výsledku. Podání dexametazonu u dětí s akutní meningitidou vedlo k významně nižší ztrátě sluchu ve srovnání s placebem; dexametazon byl podáván před první dávkou antibiotika [40]. Příznivý efekt byl prokázán především u meningitid způsobených *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae*.

U dětí s bakteriální meningitidou se doporučuje podat dexametazon v dávkování: **0,15 mg/kg každých 6 hodin po dobu 4 dnů** [42].

U dospělých nemocných vedlo podání k nižší mortalitě (7 vs 15 %) a zlepšení neurologického výsledku po 8 týdnech [41]. Nejvýraznější výsledky byly dosaženy u nemocných s prokázaným etiologickým agens *Streptococcus pneumoniae*. U dospělých pacientů s bakteriální meningitidou se doporučuje podání **dexametazonu v dávkování 10 mg i. v. po 6 hodinách po dobu 4 dnů** [41, 42]. Léčbu je nutné zahájit před podáním antibiotik nebo současně s jejich první dávkou. U nemocných s předchozí antibiotickou léčbou se rutinní podání kortikoidů nedoporučuje.

#### 5 Sepse a septický šok, nadledvinová insuficience

Nemocní v sepsi tvoří početnou skupinu pacientů, kteří jsou hospitalizováni na JIP a v závislosti na stupni závažnosti onemocnění jsou zatíženi vysokou mortalitou (20–60%). Podkladem těžké sepse/septického šoku je rozšíření původně obranné zánětlivé lokální reakce v místě infekce, jejímž cílem je odstranění infekční noxy a reparace poškozených tkání, na systémovou úroveň. Dysbalance mezi nadprodukcí prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů vede k excesivní systémové zánětlivé reakci se všemi



důsledky. Kortikoidy svým mnohočetným inhibičním působením mohou vést ke snížení této neadekvátní zánětlivé reakce a zlepšení klinického stavu nemocného.

### 5. 1 Vysoké dávky kortikoidů v septickém šoku

V 80. letech byly publikovány výsledky animálních studií s použitím vysokým dávek kortikoidů v časně fázi sepse s nálezem nižší mortality ve srovnání s kontrolou, které byly impulsem zahájení klinických studií s krátkodobým podáváním vysokých dávek kortikoidů (nejčastěji metylprednison 30 mg/kg/den) u nemocných v sepsi a septickém šoku. Příznivý efekt nebyl potvrzen, v řadě studií byla popsána vyšší mortalita (pravděpodobně v souvislosti s vyšším výskytem infekčních komplikací). **Podávání vysokých dávek kortikosteroidů v septickém šoku se v současnosti nedoporučuje** [4, 5, 6].

### 5. 2 Nízké dávky kortikoidů v septickém šoku – klinické studie

Výsledky klinických studií prokazují příznivý efekt nízkých dávek kortikoidů na průběh šokového stavu (korekce hypotenze a snížení dávky farmak k podpoře oběhu) a pokles mortality u nemocných nadledvinovou insuficiencí (AI) [24, 25]. Annane referuje o poklesu mortality u nemocných v septickém šoku (53% oproti 63% v kontrolní skupině) a snížení dávky katecholaminů při podávání hydrokortizonu 200 mg/den a fludrokortizonu 50 mcg/den po dobu 7 dní. Při subanalýze byla prokázána vyšší efektivnost léčby u nemocných s nadledvinovou insuficiencí [13, 14]. Keh popisuje významný hemodynamický a imunomodulační efekt substituční terapie kortikoidy u nemocných v septickém šoku s poklesem metabolitů oxidu dusnatého, pravděpodobně v důsledku blokády syntézy enzymu inducibilní NO syntetázy [26].

Nízké dávky kortikoidů neovlivňují negativně imunologickou obrannou odpověď nemocného [10, 22], nevedou k imunosupresi organismu a zvýšení infekčních komplikací [27]. Kortikoidy v některých oblastech stimulují imunologický systém (zvýšení IL-12p70, interferonu, pokles antiinflatorního IL-10 aj.) a jejich účinek lze považovat za **imunomodulační**. Substituce kortikoidů u nemocných v septickém šoku není spojena se závažnou monocytárně/granulocytovou dysfunkcí [26].

### 5. 3 Nadledvinová insuficience

U kriticky nemocných, zvláště pak u nemocných v sepsi jsou popisovány poruchy v produkci kortizolu a jeho využití, manifestované jako syndrom nadledvinové insuficience (AI), která je spojena se zhoršeným přežíváním nemocných [10]. Syndrom nadledvinové insuficience lze dělit podle místa poruchy na primární (porucha tvorby kortizolu nadledvinami), sekundární (porucha sekrece ACTH) a terciární (porucha tvorby CRH). V intenzivní péči se diskutuje o absolutní AI (snížená tvorba kortizolu) a relativní AI (hladina kortizolu v plasmě normální až zvýšená, účinnost kortizolu snížena).

5. 3. 1 Příčiny nedostatečného účinku KS u nemocných v sepsi:

- snížená tvorba kortizolu, ACTH a CRH účinkem mediátorů zánětlivé reakce;
- deplece CBG a snížené uvolňování kortizolu z vazby na CBG na tkáňové úrovni;
- snížení počtu a porucha funkce (afinity) receptorů pro kortizol;
- nadměrná konverze kortizolu na biologicky inaktivní kortizon [2];
- zvýšení aktivity lokálních antiglukokortikoidních mediátorů.

#### 5. 3. 2 Diagnostika nadledvinové insuficience

V současné době neexistuje jednoznačný konsensus ohledně definice nadledvinové insuficience u kriticky nemocných. Pro diagnostiku AI je nutné zhodnotit klinický stav nemocného (známky AI) s doplněním laboratorních testů.

##### 1. Klinické známky

Mezi základní klinické známky AI u nemocných v intenzivní péči patří především teploty nevysvětlitelné jiným způsobem a refrakterní hypotenze bez adekvátní reakce na katecholaminy. Ostatní nespecifické symptomy jsou vyjádřeny méně a nemusí být přítomny v důsledku jiných terapeutických postupů – hypotermie, hypoglykémie, hyperkalémie, eozinofilie. Symptomy, jakými jsou bolesti břicha, nauzea a únav, většinou nejsou u této skupiny nemocných hodnotitelné.

##### 2. Laboratorní diagnostika

###### a) Inzulin toleranční test

Zlatým standardem diagnostiky funkce integrity osy HPA (absolutní AI) je test inzulinem indukované hypoglykémie (inzulin toleranční test), který je pro svou rizikovost u nemocných v kritickém stavu nevhodný.

###### b) ACTH stimulační test

Základem laboratorní diagnostiky AI je provedení tzv. ACTH stimulačního testu, který spočívá ve stanovení bazální hladiny kortizolu a hladiny kortizolu po stimulaci exogenně podaným ACTH (250 µg ACTH i. v., je testován efekt nižší stimulační dávky 1 µg ACTH i. v.) v plasmě. Pro diagnostiku AI jsou hodnoceny:

- absolutní výchozí bazální hladina kortizolu v plasmě,
- absolutní hodnota kortizolémie za 30 a 60 minut po podání ACTH,
- rozdíl ( $\Delta$ ) mezi bazální hladinou kortizolu a hladinou po stimulaci. Metodika provedení testu a interpretace výsledků jsou předmětem trvalé diskuse [12, 13, 14, 15]. Některé recentní práce zpochybňují přínos sledování hodnot celkového kortizolu při posuzování funkce nadledvin u nemocných v intenzivní péči [16, 17]. Současně lze vzestup plasmatické hladiny kortizolu po stimulaci ACTH považovat za výraz rezervy funkce nadledvin a jejich schopnosti odpovědi a nejsou tedy odrazem integrity osy HPA.

###### c) Stanovení hladiny ACTH, CRH stimulační test

V rámci diagnostiky nadledvinové insuficience je nutné posuzovat osu HPA jako celek, kdy je nutné zvažovat sekundární či dokonce terciární insuficienci.

ci nadledvin současně s klinickým stavem nemocného.

#### *Absolutní nadledvinová insuficience*

Absolutní AI je charakterizována nedostatečnou tvorbou kortizolu (pod 15–25 µg/dl), pro absolutní primární AI svědčí mimo to i hodnota  $\Delta$  kortizol < 9 µg/dl. Při vzestupu  $\Delta$  kortizolu nad 9 µg/dl je pravděpodobná porucha osy HPA na vyšší úrovni. Při známkách absolutní AI je indikována substituční terapie kortikoidy, v případě absence klinických známek AI někteří autoři substituci nedoporučují [19, 20]. U nemocných v refrakterním septickém šoku jsou nízké hladiny kortizolu – pod 15 µg/dl – podle některých autorů již důvodem k podání substituce [14].

#### *Relativní nadledvinová insuficience*

K projevům nadledvinové insuficience dochází i při vysoké plasmatické hladině kortizolu („periferní rezistence na kortizol“, relativní nadledvinová insuficience). Patofyziologicky se na tomto syndromu nepodílí nedostatečná funkce osy HPA, ale změny v množství a vazbě CBG, rezistence periferních intracelulárních receptorů, antiglukokortikoidní mediátory a další mechanismy působící mimo tvorbu kortizolu, které jsou aktivovány a udržovány inflamatorními mediátory. Ve studii publikované Medurim je u nepřeživších nemocných v sepsi popisována perzistující zvýšená proinflamatorní odpověď, doprovázená vysokou sérovou hladinou cirkulujícího kortizolu a kortikotropinu [22, 23]. Tento stav, který je Medurim a Kanangatem nazýván jako „hladovění v nadbytku“, lze překlenout podáváním tzv. stresových dávek kortikoidů a tím zvýšit jejich dostupnost a účinnost [22, 23].

#### *Interpretace ACTH testu*

Interpretaci doporučenou v klinické praxi uvádí tabulka 4, nicméně, existuje i řada jiných schémat [30, 31]. U nemocných v sepsi jsou uváděné vyšší hodnoty kortizolémie oproti kontrolním skupinám. Současně u kriticky nemocných není zaznamenán diurnální charakter sekrece kortizolu. Za normální hladinu kortizolu u nemocných v intenzivní péči se považuje hodnota nad 25 µg/dl, hodnota  $\Delta$  kortizol = 9 µg/dl při ACTH testu je považována za diagnostický „cut-off“ pro rozlišení adekvátnosti odpovědi na stimulaci. Uvedené hodnoty odpovídají výsledkům práce Annaneho [14, 15], který na základě klinického stavu a reakce nemocných na podávání kortikoidů stanovil „cut-off“ hladiny pro určení jednotlivých typů poruch AI, včetně diagnostiky relativní nadledvinové

insuficience, spojené se zhoršeným klinickým výsledkem nemocných.

V posledních měsících dochází k přehodnocení a kritice výše uvedeného postupu:

#### a) dávka ACTH

Běžně doporučenou stimulační dávkou při provádění testu je podání 250 µg i v. kortikotropinu. Někteří autoři uvádějí, že tato dávka je nadměrná, nefyziologická a může vést k falešně negativním výsledkům. Při podání 250 µg ACTH dosahují plasmatické hladiny až 60 000 pg/ml, přičemž běžné „stresové“ hladiny ACTH u kriticky nemocných jsou řádově nižší (40–200 pg/ml). Publikovány jsou výsledky s použitím dávky 1 µg i. v. ACTH, kdy plasmatické stimulační hladiny odpovídají hladinám ACTH u nemocných ve stresu; přes nižší specifitu test vykazuje vyšší citlivost. Marik [45] srovnává oba způsoby provedení diagnostiky AI u nemocných v sepsi, kdy při podání 250 µg ACTH se vyskytuje nedostatečná funkce nadledvin pouze v 8 %, při podání 1 µg i. v. je výskyt ve 22 %. Při posuzování bazální hladiny kortizolu jako diagnostického markeru je incidence až 61%.

Současně při analýze výsledků diagnostikuje u 28 % nemocných s poruchou funkce nadledvin sekundární příčinu AI. Nicméně tento způsob provedení ACTH testu se zatím všeobecně nedoporučuje.

#### b) stanovení celkového a volného kortizolu v plasmě

Při provádění ACTH stimulačního testu jsou v praxi stanovovány hodnoty *celkového* kortizolu v plasmě, přestože účinnou složkou je volná forma, a hodnota celkového kortizolu v plasmě tedy nemusí korelovat s účinnou složkou. Recentní práce Hamrahiana [17] potvrzuje možnou chybnou interpretaci ACTH testu u nemocných v intenzivní péči s hypoalbuminemií jako jednoho faktoru ovlivňujícího množství vázané a volné formy kortizolu v plasmě. U nemocných ve stresových situacích je zvýšena koncentrace jak volného, tak celkového kortizolu, je sníženo množství CBG a albumin se více podílí na vazbě a transportu kortizolu. Výsledky práce potvrzují vliv změny vazebné kapacity pro kortizol (hladina albuminu) na koncentraci celkového kortizolu v plasmě, který je u nemocných s hypoalbuminemií signifikantně snížený, stejně je i snížena odpověď na ACTH stimulaci. Závažná hypoproteinémie vede k nižší než očekávané koncentraci celkového kortizolu u 39 % nemocných. Při hodnocení hladiny volného kortizolu nebyl zaznamenán rozdíl mezi skupinou nemocných s normální hladinou albuminu a skupinou s hypoalbuminemií. Hladiny volného kortizolu jsou významně vyšší oproti kontrolní skupině zdravých dobrovolníků. Výše uvedená plasmatická hodnota celkového kortizolu (15 µg/dl) pro určení AI by měla být u nemocných s hypoproteinemií snížena, stanovení hladiny volného kortizolu by mohlo přispět ke snížení výskytu falešně pozitivních výsledků ACTH stimulačního testu u nemocných s hypoalbuminemií. Hodnotu hladiny volného kortizolu v plasmě („cut-off“: 2 µg/dl, resp. 55,2 nmol/l) doporučují autoři studie jako práh

**Tabulka 4.** Interpretace pro klinickou praxi

- Při přítomnosti klinických známek AI svědčí nízké bazální hladiny kortizolu ≤ 15 µg/dl pro absolutní nadledvinovou insuficienci.
- Delta kortizol ≥ 9 µg/dl u nemocných s normálními bazálními hladinami vyjadřuje adekvátní funkci osy HPA.
- Delta kortizol ≥ 9 µg/dl při vysokých bazálních hladinách kortizolu je považován za diagnostickou známku relativní nadledvinové insuficience.

pro stanovení diagnózy AI u kritických stavů; hladina volného kortizolu po stimulaci by měla dosahovat hodnoty 3,1 µg/dl, resp. 85,3 nmol/l. Při hodnocení ACTH testu a diagnostice AI u nemocných s hypoproteinémií je nutné tento fakt pečlivě zvážit. V současné době není v klinické praxi dostupné rutinní vyšetření volného kortizolu v plasmě.

#### 5. 4 Doporučení pro podávání kortikoidů v septickém šoku

Podávání nízkých dávek kortikoidů nemocným v septickém šoku je v současnosti doporučováno. Recentní doporučení několika expertních skupin odborných společností (Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, International Sepsis Forum) pro léčbu těžké sepsy a septického šoku (Surviving Sepsis Campaign, [www.survivingsepsis.org](http://www.survivingsepsis.org)) formulují při použití metody EBM následující stanoviska k použití kortikoidů [20]:

- Podávání kortikoidů (hydrokortizon 200–300 mg/24hod intravenózně ve 3–4 dávkách nebo v kontinuální infuzi po dobu 7 dnů) se doporučuje u nemocných v refrakterním septickém šoku (nutnost podání vazopresorů k udržení cílového krevního tlaku při adekvátní tekutinové terapii):
  - provedení ACTH stimulačního testu (ACTH 250 µg) je některými experty doporučováno s cílem identifikace tzv. responders ( $\Delta$  kortizol  $\geq$  9 µg/dl za 30–60 min po podání ACTH). U těchto nemocných by měla být léčba kortikoidy vysazena;
  - zahájení terapie kortikoidy by nemělo být odkládáno pro absenci výsledku ACTH testu;
  - v případě nemožnosti provedení ACTH testu v době zahájení terapie kortikoidy je doporučeno podání dexametazonu (neovlivňuje stanovení plasmatické hladiny kortizolu);
  - při nemožnosti provedení ACTH testu lze zahájit terapii kortikoidy, pokračování v terapii kortikoidy určuje klinický stav nemocného.
- Vysazování kortikoidů:
  - při absenci klinicky příznivého účinku kortikoidů (oběhová stabilita, možnost vysazení katecholaminů) se doporučuje kortikoidy vysadit;
  - jednorázové ukončení léčby kortikoidy po zvratu šoku může vést k tzv. rebound fenoménu, někteří experti proto doporučují postupné vysazování;
  - snižování dávek kortikoidů při zvratu septického šoku lze provádět na základě klinického stavu nebo podle fixního protokolu.
- Substituce mineralokortikoidů (fludrocortizon 50 µg p. o.) je k individuálnímu zvážení vzhledem k ojedinelé studii provádějící tuto substituci.
- Dávky kortikoidů vyšší než 300 mg hydrokortizonu denně nejsou doporučeny pro absenci klinického přínosu a současné zvýšení výskytu infekčních komplikací.
- Podávání kortikoidů nemocným v sepsi bez septického šoku se nedoporučuje (mimo nemocné s chronickou terapií kortikoidy).

- V případě absence klinických známek AI není substituce kortikoidy i přes abnormální hladiny kortizolu doporučována [11, 21].

#### 6 Závěr

Kortikoidy představují významnou a nezastupitelnou součást farmakologických postupů u vybraných nemocných v intenzivní péči. Znalost vedlejších účinků, rizik a aktuálních doporučení jsou základními předpoklady účelného použití kortikoidů v klinické praxi. Pečlivé zhodnocení stavu nemocného a zvážení poměru přínos/riziko v aktuální klinické situaci by měly být určujícími faktory v procesu stanovení indikace, volby farmaka, způsobu podání a délky terapie.

#### Literatura

1. Aaron, S. D., Vandemheen, K. L., Hebert, P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 2618–2625.
2. Singh, J. M., Palda, V. A. et al. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, p. 2527–2536.
3. Pauwels, R. A., Buist, A. S. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, p. 1525–1576.
4. Bronicki, R. A., Backer, C. R., Baden, H. P. et al. Dexamethasone reduced the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, p. 1490–1495.
5. Cecchia, P. A., Backer, C. L. et al. Dexamethasone reduces postoperative troponin levels in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.*, 2003, 6, p. 1742–1745.
6. Lindberg, L., Forsell, C., Jogi, P., Olsson, A. K. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 6, p. 728–732.
7. Roberts, R., DeMello, V., Sobel, B. E. Deleterious effect of methylprednisolone in patients with myocardial infarction. *Circulation*, 1976, 53, Suppl 1, p. 1204–1206.
8. Libby, P., Maroko, P. R. et al. Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, p. 599–607.
9. Giugliano, G. R., Giugliano, R. P., Gibson, C. M., Kuntz, R. E. Meta-analysis of corticosteroids treatment in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91, p. 1055–1059.
10. Knighton, J. D., Woodcock, T. E., Hough, M. Adrenal failure in the critically ill. *Br. J. Anaesth.*, 1999, 82, p. 152–153.
11. Marick, P. E. Unraveling the mystery of adrenal failure in the critically ill. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 596–597.
12. Matot, I., Sprung, C. L. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 627–630.
13. Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002; 288, p. 862–871.
14. Annane, D. Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1868–1869.
15. Annane, D., Seville, V., Troche, G. et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and



- cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 2000, 283, p. 1038–1045.
16. **Kacsoh, B.** *Endocrine physiology*. In Kacsoh, B. (Ed) *The adrenal gland*. McGraw-Hill 2000.
  17. **Hamrahian, A. H., Oseni, T. S., Arafah, B. M.** Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 15, 350, 16, p. 1629–1638.
  18. **Cronin, L., Cook, D. J., Carlet, J. et al.** Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, p. 1430–1439.
  19. **Bone, R. C., Fisher, C. J. Jr., Clemmer, T. P. et al.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 653–658.
  20. **Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H. et al.** Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 858–873.
  21. **Cooper, M. D., Stewart, P. M.** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 727–734.
  22. **Meduri, G. U., Kanangat, S.** Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 630–633.
  23. **Meduri, G. U., Headley, A. S., Golden, E. M. et al.** Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280, p. 159–165.
  24. **Bollaert, P. E., Charpentier, C., Levy, B. et al.** Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 645–650.
  25. **Briguel, J., Forst, H., Haller, M. et al.** Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 723–732.
  26. **Keh, D., Boehnke, T. et al.** Immunologic and hemodynamic effect of “low-dose” hydrocortisone in septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, p. 512–520.
  27. **Annane, D., Raphael, J. C., Gajdos, P.** Steroid replacement in sepsis an unexplored side of a multifaceted drug class. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, p. 899–900.
  28. **Meduri, G. U., Tolley, E. A., Chrousos, G. P., Stentz, F.** Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 983–991.
  29. **Bullock, R., Chesnut, R. M. et al.** Guidelines for management of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2000, 17, p. 451–553.
  30. **Cooper, M. S., Stewart, P. M.** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 727–734.
  31. **Cousin, D. B., Wood, K. E.** Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, 2002, 287, p. 236–240.
  32. **Bernard, G. R., Luce, J. M., Sprung, C. L. et al.** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 1565–1570.
  33. **Luce, J. M., Montgomery, A. B. et al.** Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, p. 62–68.
  34. **Alderson, P., Roberts, I.** *Corticosteroids for acute traumatic brain injury (Cochrane review)*. In The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
  35. **Adelson, P. D., Bratton, S. L.** Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 16. The use of corticosteroids in the treatment of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2003, 4, 3 Suppl, p. S60–64.
  36. **Hurlbert, R. J.** Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J. Neurosurg.*, 2000, 93, p. 1–7.
  37. **Nesathurai, S.** Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J. Trauma*, 1998, 45, p. 1088–1093.
  38. **Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A., Doyle, L. W.** *Early post-natal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review)*. In The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
  39. **Markovitz, B. P., Randolph, A. G.** *Corticosteroids for the prevention and treatment of postextubation stridor in neonates, children and adults (Cochrane review)*. In The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
  40. **Lebel, M. H., Freij, B. J. et al.** Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, p. 964–971.
  41. **Gans, J., Beek, D.** Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, p. 1549–1556.
  42. **van de Beek, D., de Gans, J., McIntyre, P., Prasad, K.** *Corticosteroids in acute bacterial meningitis (Cochrane review)*. In The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
  43. **Varpula, T., Pettila, V., Rintala, E., Takkunen, O., Valtonen, V.** Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, 5, p. 526–531.
  44. **MRC CRASH Trial National Coordinators.** Update on progress in the international, multicenter, randomized, controlled trial of corticosteroids after significant head injury (Medical Research Council CRASH Trial). *Curr. Opin. Crit. Care*, 2003, 9, 2, p. 92–97.
  45. **Marik, P. E.** Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 141–145.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Renata Pařízková  
KARIM FN Hradec Králové  
505 05 Hradec Králové