



## Steroidoterapia w schorzeniach reumatycznych

Glikokortykosteroidy (GKS) są to hormony wytwarzane w warunkach naturalnych w organizmie w warstwie zewnętrznej nadnerczy pod ścisłą regulacją ośrodkowego układu nerwowego. Pierwszy opis ich działania i prace nad możliwością wykorzystania w leczeniu pochodzi z 1948 roku. Chemicznie GKS są rozpuszczalnymi w tłuszczach związkami powstałymi z cholesterolu zbudowanymi z pierścieni z dołączonymi łańcuchami bocznymi warunkującymi ich różnorodność i siłę działania.

Głównym naturalnie wytwarzanym GKS jest kortyzol, wydzielany rytmicznie we wczesnych godzinach rannych w ilości 10-30 mg/dobę. Największe stężenie GKS przypada na okres pomiędzy godziną 6:00 a 12:00. Jest to ważne z punktu widzenia stosowanych leczniczo GKS, które, aby w jak najmniejszym stopniu rozregulowały oś podwzgórze-prysadka-nadnercza, powinny być przyjmowane przez chorych w tym przedziale czasowym.

Do głównych zadań, jakie pełnią GKS wytwarzane fizjologicznie w organizmie, należy zapewnienie odporności na stres i szkodliwe bodźce środowiskowe, działanie przeciwzapalne oraz ochrona narządów wrażliwych na brak glukozy, do których należy mózg i serce.

Glikokortykosteroidoterapia jest to leczenie z wykorzystaniem GKS. Stosowane w terapii GKS są analogami naturalnie wytwarzanych GKS. Poprzez modyfikację ich cząsteczek osiągnięto związki o większej sile działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego. Charakteryzują się one dobrą przyswajalnością po podaniu doustnym. Leki te w organizmie rozprowadzane są przy pomocy białek surowicy, a ich postacią aktywną jest postać wolna. U chorych, u których w przebiegu niewydolności wątroby lub nerek dochodzi do spadku stężenia białek w surowicy GKS mogą działać silniej, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. GKS usuwane są z organizmu głównie z moczem, dlatego u osób z niewydolnością nerek i spadkiem filtracji kłębuszkowej ich okres działania w organizmie może ulec wydłużeniu.

GKS są jednymi z bezpieczniejszych leków stosowanych w ciąży. W niewielkim stopniu przenikają przez łożysko i do mleka kobiet karmiących piersią.

Wskazania do stosowania GKS są bardzo różnorodne. Obejmują choroby układu endokrynologicznego, choroby alergiczne, choroby układu krwionośnego, choroby nowotworowe, choroby neurologiczne, choroby oczu, choroby układu oddechowego oraz choroby reumatyczne.

W schorzeniach reumatologicznych GKS stosuje się w takich jednostkach chorobowych jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa (ZZSK), choroba zwyrodnieniowa stawów, toczeń rumieniowaty układowy (TRU), twardzina układowa, zapalenie skórnomięśniowe i wielomięśniowe, polimialgia reumatyczna, zapalenia naczyń.

Do najczęściej stosowanych GKS należą: hydrokortyzon (Hydrocortisonum, Corhydron), prednizon (Encorton), metyloprednizolon (Solu-Medrol, Medrol, Metypred, Meprelon, Depo-Medrol), prednizolon (Encortolon), betametazon (Diprophos).

Glikokortykosteroidy stosowane w leczeniu wpływają na wiele szlaków metabolicznych. Zwiększają one stężenie glukozy we krwi, przyspieszają rozpad białek szczególnie zawartych w mięśniach, wpływają na gospodarkę lipidową, powodując wzrost stężenia cholesterolu. Ponadto poprzez wpływ na gospodarkę elektrolitową organizmu - zmniejszają wchłanianie wapnia w jelitach, zwiększają wydalanie z moczem potasu i zatrzymują sód w organizmie.

Mechanizm działania przeciwzapalnego GKS jest dwojaki zależy od dawki i czasu stosowania leku. GKS stosowane w małych i umiarkowanych dawkach działają głównie poprzez wpływ na DNA komórki. Hamują produkcję białek zapalnych, a zwieszają produkcję białek przeciwzapalnych. Efekt ten jest osiągnany dopiero po pewnym czasie stosowania GKS. Mechanizm stosowania dużych dawek GKS nie jest do końca poznany. Najprawdopodobniej jest on niezależny od komórki i jej DNA, a efekt działania dużych dawek leku widoczny jest już po kilku godzinach od podania.

Przed rozpoczęciem leczenia GKS należy rozważyć rodzaj preparatu, siłę działania leku, schemat podawania, przewidywany czas leczenia, choroby współistniejące oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

W porównaniu z naturalnie wytwarzanym kortyzolem, glikokortykosteroidy stosowane w lecznictwie wykazują ponad 4-krotnie wyższą aktywność i dłuższy czas działania. Średni czas i siła działania różni się w zależności od preparatu i wynosi 8-12 godzin dla prednizonu lub 18-36 godzin w przypadku stosowania prednizolonu i metyloprednizolonu.

Z uwagi na trudności w ścisłym ustaleniu dawek leków w poszczególnych schorzeniach, w 2002 roku EULAR (Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem) zaproponowała podział GKS na dawki niskie, umiarkowane, duże oraz pulsy GKS. Podział ten pozwolił na przypisanie określonych chorób reumatologicznych do poszczególnych grup dawkowania oraz umożliwił określenie ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych przy danym dawkowaniu.

Według rekomendacji EULAR GKS stosuje się:

- 1) w dawkach niskich, nie więcej niż 7,5 mg prednizonu na dobę – jako terapię podtrzymującą z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych, do których głównie należy osteoporoza,
- 2) w dawkach umiarkowanych, 7,5 mg-30 mg prednizonu na dobę – w leczeniu początkowym chorób reumatologicznych oraz w kontynuacji leczenia chorób o umiarkowanym nasileniu, działania uboczne zależne są od dawki leku,
- 3) w dawkach dużych 30-100 mg prednizonu na dobę – w zaostrzeniach przewlekłych chorób reumatologicznych, nasilone działania niepożądane zależne są od czasu terapii,
- 4) w pulsach dożylnych powyżej 100 mg prednizonu na dobę - stosowane jednorazowo lub w cyklu 2-5 pulsów w celu opanowania ciężkich zaostrzeń i stanów zagrożenia życia, wiążą się ze stosunkowo małym ryzykiem powikłań kilkudniowej terapii w odniesieniu do przewidywanych korzyści terapeutycznych.

Terapeutycznie glikokortykosteroidy stosuje się w następujących formach: doustnie (tabletki, kapsułki), zewnętrznie (maści i kremy), dożylnie oraz w zastrzykach (domięśniowych, dostawowych i okołostawowych).

**Iniekcje dostawowe** stosowane są w celu opanowania bólu i złagodzenia objawów zapalenia stawów szczególnie w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), zapalenie ścięgien, powięzi i kaletek maziowych. W chorobie zwyrodnieniowej stawów ze względu na inny patomechanizm powstawania zmian przynoszą one niewielką poprawę. Efekt leczenia zależy od nasilenia zmian stawowych oraz rodzaju leku. Odczuwalna poprawa obserwowana jest po 2 dniach od podania leku i utrzymuje się od miesiąca do dwóch miesięcy. Aby poprawić wchłanianie i wydłużyć czas działania leku, zalecane jest kilkugodzinne unieruchomienie i odciążenie kończyny. Nie zaleca się częstszego stosowania iniekcji dostawowych niż co 3 miesiące. Przed każdym podaniem należy w pierwszej kolejności wykluczyć infekcję w obrębie skóry w miejscu podania, aby nie przenieść zakażenia do stawu.

Do głównych działań niepożądanych iniekcji dostawowych GKS należą: ból i zaczerwienie w miejscu podania (zdarza się u 1-10% pacjentów), objawy ogólne jak uderzenie gorąca i zaczerwienienie twarzy (u 15% pacjentów), zanik skóry i tkanki podskórnej (u 1% pacjentów), zakażenie stawu (u 0,5% pacjentów).

**Maści i kremy** zawierające GKS stosuje się zazwyczaj na zmiany skórne w przebiegu łuszczycy i tocznia rumieniowatego. Wchłanianie leku zależy od rodzaju lokalizacji zmiany - lepsza przyswajalność występuje w miejscach o cienkiej i delikatnej skórze (twarz, zgięcia łokciowe i kolanowe). Schemat stosowania preparatu polega na jego aplikacji 2 razy dziennie na zmienioną skórę przez dwa tygodnie. Do możliwych działań niepożądanych i powikłań należą: rozstępy, atrofia skóry (ścienienie skóry), trądzik steroidowy, zaostrenie zmian bakteryjnych na skórze.

**Terapia doustna.** Istotnym elementem terapii doustnymi GKS jest stopniowa redukcja dawki po osiągnięciu poprawy klinicznej lub remisji choroby. Schemat redukcji powinien uwzględniać: stan kliniczny pacjenta, dawkę wyjściową GKS i czas leczenia.

W przypadku stosowania GKS w dawce powyżej 60 mg prednizonu na dobę, redukcja powinna następować co 1-2 tygodnie o 10 mg na dobę. W przypadku stosowania dawki 20-60 mg prednizonu na dobę wskazana jest redukcja o 5 mg na dobę co 1-2 tygodnie. Dla dawek 5-20 mg prednizonu na dobę, zaleca się redukcję o 1-2,5 mg co 1-2 tygodnie. W trakcie stosowania małych dawek <5 mg prednizonu na dobę, redukcja powinna następować o 0,5 mg na dobę co w praktyce najczęściej uzyskuje się zalecając stosowane naprzemienne dawek 4/5mg na dobę co drugi dzień.

Ważnym problemem w trakcie terapii GKS jest nagłe odstawienie leczenia przez chorego lub wystąpienie działań niepożądanych stanowiących konieczność zaprzestania terapii. Może doprowadzić to do wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy wynikających z hamującego wpływu przyjmowanych GKS na naturalnie wytwarzane przez korę nadnerczy własne hormony.

Do objawów nagłego odstawienia GKS należą: zwiększenie męczliwości, osłabienie, apatyczność, utrata masy ciała, odwodnienie, spadek ciśnienia tętniczego krwi (szczególnie nasilony przy próbie wstania z pozycji leżącej), nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha.

Każde leczenie, również stosowanie glikokortykosteroidów, niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Powikłania leczenia GKS możemy podzielić na powikłania układowe i metaboliczne. Powikłania w zakresie układu mięśniowo-szkieletowego obejmują: zmniejszenie masy mięśniowej, osłabienie siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości kości prowadzące do rozwoju osteoporozy, zahamowanie wzrostu i dojrzewania płciowego u dzieci. Zmiany w układzie nerwowym mogą objawiać się pobudzeniem, depresją, częstymi zmianami nastroju. Niekorzystne działanie GKS na układ krwiotwórczy ujawnia się poprzez wzrost hemoglobiny, zmniejszenie ilości białych i czerwonych krwinek. Dodatkowo GKS wpływają na układ pokarmowy, zwiększając produkcję kwasu solnego, upośledzają naturalne mechanizmy obronne zapobiegające zakażeniu *Helicobacter pylori*, co przy łącznym stosowaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększa około 14-krotnie ryzyko wystąpienia wrzodów błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Powikłania metaboliczne związane są z wpływem GKS na gospodarkę węglowodanową, lipidową i białkową. Stosowanie GKS może predysponować do wzrostu stężenia glukozy we krwi oraz nadmiernego wydzielania insuliny, prowadząc do wtórnej oporności tkanek na insulinę a w konsekwencji do powstania cukrzycy lub pogorszenia kontroli glikemii (poziomu cukru we krwi) u chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą. GKS wywierają istotny wpływ na wygląd zewnętrzny chorych: doprowadzają do ścięnięcia skóry i tkanki podskórnej, skłonności do pęknięcia naczynek i powstawania licznych siniaków, tworzenia

typowych czerwonych rozstępów na skórze jamy brzusznej i okolicy lędźwiowej. Dodatkowo powodują one redystrybucję tkanki tłuszczowej, jej zanik na kończynach oraz wzrost odkładania w okolicach karku, twarzy i jamy brzusznej. Ponadto stosowanie GKS może predysponować do częstszych infekcji grzybiczych i wirusowych.

W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju osteoporozy w trakcie terapii GKS konieczne jest zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej, suplementacja witaminy D (1000 jm/dziennie) i wapnia (1000 mg/dziennie), zwiększenie spożycia wapnia w pokarmie: odtłuszczony ser biały, kefir, mleko, ser żółty, regularne wykonywanie (co rok) densytometrii.

Ryzyko nadwagi, otyłości, cukrzycy i zaburzeń elektrolitowych można zmniejszyć poprzez zwiększenie aktywności fizycznej, stosowanie diety lekkostrawnej z ograniczeniem cukrów prostych, tłuszczów zwierzęcych, produktów smażonych, soli i zwiększeniem spożycia produktów bogatych w potas. Dodatkowo należy przestrzegać regularnego spożywania 5 małych posiłków dziennie, prowadzenia dzienniczka z masą ciała i rodzajem spożywanych produktów, regularnych pomiarów glikemii i kontroli gospodarki sodowo-potasowej.

Trądzik posterydowy, który może pojawić się w trakcie redukcji lub całkowitego odstawienia GKS, wymaga leczenia poprzez dokładne mycie twarzy preparatami z nanosrebrem i z regularnym jej odtłuszczeniem. W przypadkach zmian o dużym nasileniu należy rozważyć stosowanie antybiotyków doustnie i maści zawierających antybiotyk miejscowo. Zmiany skórne ustępują całkowicie ale wymaga to długotrwałego leczenia i prawidłowej pielęgnacji twarzy.

Rozstępy posterydowe są częstym i kłopotliwym powikłaniem przewlekłej sterydoterapii. Lokalizacja ich głównie obejmuje okolicę brzucha, okolicę lędźwiową oraz wewnętrzne strony ud. Są to zmiany trwałe. W celu zmniejszenia i zblednięcia zmian można stosować balsamy i kremy z wyciągiem z bluszczu, bożego drzewka, alg morskich, aloesu oraz witamin A i E.

W przypadku wystąpienia atrofii skóry i zwiększonej predyspozycji do wynaczynień krwi (widoczne w postaci wylewów podskórnych) konieczne jest regularne nawilżanie skóry, okresowe stosowanie kremów i maści z witaminą A i E, maści cholesterolowej, maści z arniki górskiej, kasztanowca lub żywokostu. W celu zwiększenia szczelności naczyń krwionośnych zalecane jest regularne przyjmowanie witaminy C.

Podsumowując, terapia GKS jest skuteczną metodą leczenia zarówno w monoterapii jak i leczeniu pomostowym z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, mającą na celu opanowanie stanu zapalnego. Jak każdy rodzaj leczenia związana jest z możliwością wystąpienia działań niepożądanych których prawdopodobieństwo rozwinięcia zależy w dużej mierze od czasu stosowania leku. Dlatego tak istotne jest, aby zawsze w trakcie leczenia rozważyć odpowiedni moment zmniejszenia dawki aż do całkowitego odstawienia leku.

*Materiał przygotowany przez Zakład Epidemiologii i Promocji Zdrowia Instytutu Reumatologii na podstawie wykładu dr Aleksandry Poluch, lekarza z Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej wygłoszonego w ramach cyklu „Czwartkowych Spotkań z Reumatologią”.*