

ZNAČAJ PRILAGOĐAVANJA DOZE GLUKOKORTIKOIDA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

SIGNIFICANCE OF GLUCOCORTICOID DOSE ADJUSTMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ksenija Božić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu, Beograd, Srbija

²Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Asist. dr Ksenija Božić

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

kseksi@yahoo.com

Sažetak

Glukokortikoidi se skoro sedam decenija primenju u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Do danas su ostali značajan deo terapijskog pristupa u lečenju ovih bolesnika. Iako je njihova primena široko zastupljena zbog dobro poznate efikasnosti, njihova neželjena dejstva su brojna. Stoga ne postoji usaglašeni konsenzus o veličini doze, načinu primene i tačnoj dužini davanja. Shodno savremenim internacionalnim preporukama za lečenje bolesnika sa ranim reumatoidnim artritismom, primena glukokortikoida je opravdana u inicijalnoj fazi, uz konvencionalno sintetske lekove koji menjaju tok bolesti, ili u periodu premošćavanja kod njihove promene, a u najmanjoj mogućoj dozi i što kraćem vremenskom periodu. U svakodnevnoj kliničkoj praksi se predlaže određivanje doze i dužine primene na osnovu odnosa koristi i štete za svakog bolesnika pre uvođenja glukokortikoida u terapiju.

Ključne reči: glukokortikoidi, steroidi, reumatoidni artritis

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je hronična, zapaljenska bolest sinovijalnih zglobova koja se odlikuje simetričnim poliartritismom. U toku bolesti nije retko ispoljavanje vanzglobnih

manifestacija. Savremeni principi lečenja bolesnika sa RA se zasnivaju na ranoj dijagnozi bolesti i brzom uvođenju terapije. Terapijski cilj je smanjenje aktivnosti i postizanje remisije bolesti radi sprečavanja strukturnog oštećenja i očuvanja funkcionalne sposobnosti bolesnika. U terapiji se primenjuju lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB). U njih ubrajamo konvencionalno sintetske ksLMTB, koji imaju relativno dug period do početka učinka, dok savremeni biološki bLMTB i ciljani sintetski csLMTB deluju brže, ali je njihova dostupnost manja i cena visoka. Pored LMTB, značajnu i široku primenu imaju glukokortikoidi (GK) zbog svog brzog delovanja na ublažavanje simptoma bolesti, široke dostupnosti i niske cene.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su grupa najčešće primenjivanih lekova u terapiji kod bolesnika sa zapaljenskim reumatološkim bolestima. Do sada su učinjena opsežna ispitivanja njihove efikasnosti i bezbednosti. Pokazano je da GK efikasno smanjuju zapaljenje i ublažavaju simptome kod reumatoloških bolesnika. Međutim, što se tiče bezbednosnog profila, naročito dugotrajne primene srednjih i visokih doza, u kliničkoj praksi se javljaju nedoumice zbog mogućeg ispoljavanja većeg broja neželjenih efekata.

Prvo saznanje o primeni GK u RA potiče iz 1949. godine, kada je američki lekar Philip Hench zapazio brzi i spektakularni efekat kortizola na povlačenje tegoba bolesnika sa artritismom¹. Naredne godine, za svoje otkriće antiinflamatornog dejstva kortizola, zajedno sa dvojicom kolega, dobio je Nobelovu nagradu iz oblasti medicine i fiziologije. U kasnijem periodu proširena su saznanja, stvoreni sintetski GK i njihova primena u svim zapaljenskim reumatološkim bolestima i mnogim drugim.

Prirodni GK su hormoni kore nadbubrežne žlezde, i to su: kortizol i kortizon. Sintetski GK oponašaju delovanje prirodnih i primenjuju se u endokrinološkim bolestima kao supstituciona terapija kod osoba koje ne mogu da proizvedu dovoljnu količinu prirodnih GK. Zbog njihovog antiinflamatornog i imunosupresivnog efekta, široka je primena sintetskih GK u lečenju reumatoloških, dermatoloških, gastrointestinalnih, neuroloških, hematoloških i drugih bolesti. Sintetski GK koji se primenjuju u reumatologiji su: prednizon, prednizolon, triamcinolon, metilprednizolon, deksametazon i betametazon. Njihova klinička efikasnost

zavisi od farmakokinetike i farmakodinamike². Detaljni farmakološki putevi dejstva GK sada nisu navedeni (jer nisu tema ovog rada), ali osnove o antiinflamatornom, mineralokortikoidnom potencijalu i dužini delovanja su tabelarno prikazane (Tabela 1).

najčešće ispoljava na glavici butne kosti. Ona funkcionalno značajno smanjuje kvalitet života bolesnika i zahteva najčešće hirurško-ortopedsko lečenje – ugradnju endoproteze kuka. Treba spomenuti da su opisani i slučajevi osteonekroze i kod upotrebe malih doza GK.

Tabela 1. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi	Ekvivalentne doze (mg)	Antiinflamatorni potencijal	Mineralokortikoidni potencijal	Biološki polужivot (h)
Kratkodelujući				
<i>Kortizol</i>	20,0	1,0	1,0	8–12
<i>Kortizon</i>	25,0	0,8	0,8	8–12
Srednjedelujući				
<i>Prednizon</i>	5,0	4,0	0,3	18–36
<i>Prednizolon</i>	5,0	5,0	0,3	18–36
<i>Triamcinolon</i>	4,0	5,0	0	18–36
<i>Metilprednizolon</i>	4,0	5,0	0	18–36
Dugodelujući				
<i>Deksametazon</i>	0,75	30	0	36–54
<i>Betametazon</i>	0,6	25–40	0	36–54

Neželjeni efekti GK su brojni i uglavnom zavise od njihove doze i dužine primene. To znači da su visoke doze i dugotrajna primena povezane sa većom učestalošću neželjenih efekata. Prema preporukama za primenu sistemskih GK u terapiji reumatoloških bolesti, glavni neželjeni efekti GK su: kardiovaskularni, infektivni, gastrointestinalni, psihički i mentalni, endokrinološki, mišićnoskeletni, a mogu se javiti i promene na koži³. U daljem tekstu biće navedeni neki od njih. GK dovode do povećanja telesne težine usled poremećaja u metabolizmu glukoze i masti, zbog čega bolesnici imaju često odbojnost pri uzimanju GK. Uravnotežena ishrana, dozirana fizička aktivnost i vežbe sprečavaju povećanje telesne težine. Dugotrajna primena GK dovodi do inhibicije funkcije kore nadbubrežne žlezde, čak i njene atrofije. Doza i dužina primene GK koje dovode do supresije kore nadbubrežne žlezde su individualne. Zato se kod dugotrajne upotrebe GK ne savetuje nagli prekid uzimanja GK, već postepeno smanjivanje doze. Smatra se da kratkoročno uzimanje GK, do tri nedelje, naročito u malim dozama, kao i uzimanje na drugi dan (alternativni put) sprečava mogućnost supresije funkcije nadbubrežne žlezde. GK utiču na smanjivanje koštane gustine i mogu dovesti do osteoporoze. Pokazano je da bolesnici sa RA koji uzimaju 10 mg prednizona dnevno mogu da izgube i do 10% mineralne koštane gustine u toku godinu dana. Zato se u smeru prevencije osteoporoze, kod planiranja terapije GK duže od tri meseca, predlažu manje doze uz obaveznu suplementaciju kalcijumom i vitaminom D. Još jedan neželjeni efekat na kosti kod dugotrajne primene GK je osteonekroza ili avaskularna nekroza kosti, koja se

Načini primene GK u reumatologiji su: peroralni, parenteralni (intramuskularni ili intravenski) i intraartikularni. Nema razlike u efikasnosti primene GK oralnim ili parenteralnim putem. Primena intraartikularnih injekcija je opravdana kod postojanja aktivnosti artritisa na jednom zgloбу, bilo da se radi o rezidualnom zapaljenju ili reaktivaciji. Prednosti su brzi efekat na smanjenje zapaljenja i odsustvo sistemskih neželjenih efekata. Treba voditi računa o mogućem povećanom riziku od unošenja infekcije i povreda struktura zgloба. Stoga se preporučuje primena intraartikularnih injekcija pod kontrolom ultrazvuka. Preparati GK koje je najbolje primeniti u ovu svrhu su triamcinolon heksacetonid ili betametazon. Treba spomenuti intravensku primenu pulsniх doza, što podrazumeva kratkotrajnu primenu (obično tokom tri uzastopna dana) velikih doza GK (250–1000 mg metilprednizolona). Ovaj način primene je indikovano za bolesnike sa teškim vanzglobnim manifestacijama: pulmoške i kardiološke manifestacije, teške promene u hematološkim parametrima krvne slike i dr.

Glukokortikoidi u reumatoidnom artritisu – efikasnost i preporuke

Na osnovu pregleda skorašnjih kliničkih studija uloge GK u RA, potvrđena su ranija saznanja o efikasnosti delovanja na kliničke manifestacije bolesti uz primenu ksLMTB. Iako se ona odnose uglavnom na bolesnike sa ranim RA, pokazano je da se i kod bolesnika sa dugogodišnjim (prosečno trajanje bolesti 8 godina) i aktivnim RA na terapiji LMTB,

primenom malih doza (5 mg/dan) prednizona, tokom 3 meseca, značajno smanjuje aktivnost bolesti u odnosu na placebo⁴. GK u kombinaciji sa LMTB smanjuju radiološku progresiju bolesti. Pokazano je da inicijalna primena kombinovane terapije GK i ksLMTB smanjuje strukturno oštećenje zglobova u odnosu na inicijalnu monoterapiju ksLMBT u periodu praćenja dužem od 10 godina⁵. Takođe, kod bolesnika kod kojih nije aktivan RA, primena malih doza (< 5 mg/dan) prednizona kontroliše bolove⁶. Primena GK kao monoterapije nije opravdana u RA.

Kod uvođenja GK u lečenju bolesnika sa RA nema jasnih smernica o veličini doze. Pokazano je da nema razlike u efikasnosti inicijalne doze 60 mg/dan u odnosu na 30 mg/dan sa brzim smanjivanjem do isključenja, tokom tri meseca. Treba voditi računa o mogućim neželjenim efektima i prisutnim komorbiditetima kod bolesnika. Stoga se predlaže primena najmanje efikasne doze u što kraćem vremenskom periodu uz LMTB. Primena duža od 6 meseci doze ≤ 5 mg dnevno se može razmatrati kod potrebe za kontrolisanjem bolesti, a u odnosu na moguće rizike i komorbiditete bolesnika.

U svakodnevnoj reumatološkoj kliničkoj praksi rukovodimo se internacionalnim preporukama za lečenje bolesnika sa RA. One obuhvataju nefarmakološke i farmakološke smernice. U nastavku će biti dat osvrt na primenu GK u lečenju RA. Prema savremenim preporukama grupe EULAR (*European League Against Rheumatism*), GK su deo režima kod uvođenja ksLMTB i/ili pri njihovoj promeni u slučaju neefikasnosti inicijalne terapije u „periodu premošćavanja“. Taj period označava vreme potrebno da se ispolji očekivani maksimalni terapijski efekat LMTB. Raniji termin „male doze“ GK (odnosi se na dozu $\leq 7,5$ mg prednizona dnevno) je promenjen u „kratki vremenski interval“. To znači da se ostavlja individualni izbor reumatologu o načinu primene i veličini doze GK. Treba napomenuti da GK nisu neophodni u periodu premošćavanja pri uvođenju bLMTB ili csLMBT, jer oni imaju brzi početak delovanja, a pridruženi GK mogu potencirati rizik od infekcija. Nakon uvođenja GK, dozu treba postepeno smanjivati do obustavljanja, prema kliničkoj proceni, a najbolje u toku tri meseca i najduže šest meseci⁶.

Zaključak

GK imaju značajnu ulogu u lečenju bolesnika sa RA. Oni smanjuju simptome i znakove bolesti i usporavaju strukturno oštećenje zglobova. Primenjuju se kao sastavni deo kombinovane inicijalne terapije u ranom RA, u periodima premošćavanja i lečenju recidiva dugotrajne bolesti. GK u kombinaciji sa ksLMTB su efikasna terapija i mogu odložiti potrebu za uvođenjem bioloških lekova. Osim poznatih neželjenih efekata dugotrajne primene srednjih i visokih doza GK, ne treba zaboraviti da i male doze mogu imati neželjena dejstva, pri čemu je dužina primene krucijalna. Predlaže se određivanje balansa koristi/štete za svakog bolesnika pre uvođenja GK u terapiju.

Abstract

For almost seven decades, glucocorticoids have been used to treat patients with rheumatoid arthritis. To this day, they remain an important part of the therapeutic approach in the treatment of those patients. Although their use is widespread due to well-known efficiency, their side effects are numerous. Therefore, there is no consensus on the dosage, the route of administration and the exact length of administration. According to modern international recommendations for the treatment of patients with early rheumatoid arthritis, the use of glucocorticoids is justified in the initial phase with conventionally synthetic drugs that change the course of the disease or in the period of overcoming their change, and in the lowest possible dose. In everyday clinical practice, it is suggested to determine the dose and duration of use based on the benefit/harm ratio for each patient before introducing glucocorticoids into therapy.

Keywords: glucocorticoids, steroids, rheumatoid arthritis

Literatura

1. Hench PS, Kendal EC et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Apr 13;24(8):181-97.
2. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP, editors. *Williams textbook of endocrinology.* 11th ed. Philadelphia, PA:Saunders; 2008. Chapter 14.
3. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):480-9.
4. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis.* 2013 Feb;72(2):204-10.
5. van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):807-12.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-77.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 05. 03. 2022.

Prihvaćeno: 29. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.

