

*PREHLADNÝ REFERÁT***POZNÁMKY K POUŽITÍ KORTIKOIDŮ V TERAPII
REVMATOIDNÍ ARTRITIDY**

K. TRNAVSKÝ

**THE NOTICES TO USE OF CORTICOIDS IN THE RHEUMATOID
ARTHRITIS THERAPY**IPVZ a Arthrocentrum, Praha
Ředitel: prof. MUDr. K. Trnavský, DrSc.**Souhrn**

Léčba revmatoidní artritidy kortikoidy má za sebou padesátiletou historii. Bylo to období plné tápání a postupného vyjasňování nebezpečí a úskalí této léčby. Postupně se vyhranily dávkovací postupy a v dnešní době využíváme potenciálů kortikoidů u dlouhodobě léčených nemocných jen částečně, protože vedení snahou o omezení nástupu nežádoucích účinků, podáváme nejnížší možnou denní dávku. Dlouhodobé podávání kortikoidů je na prvním místě u predisponovaných jedinců zatíženo vznikem osteoporózy. Prevence vzniku a léčba této osteoporózy není zatím uspokojivá. Přesto zůstávají kortikoidy součástí komplexní farmakoterapie revmatoidní artritidy u podstatné části našich nemocných.

Klíčová slova: kortikoidy, terapie, revmatoidní artritida.

Summary

The history of corticoid therapy in rheumatoid arthritis is already 50 years long. It was a period of intensive research during which the risks of this treatment were discovered gradually and dosage regimen was elaborated. Nowadays therapeutic potential of corticoids is cautiously exploited in long-term patients. Possible side-effects of corticoid therapy resulted in low-dosage regimens. Osteoporosis remains number one among the adverse reactions of long-term administration of corticoids. Prevention and therapy of corticoid-induced osteoporosis is still matter of discussion. In spite of all problems corticoids have their firm place in the pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases.

Key words: corticoids, therapy, rheumatoid arthritis.

Padesátileté výročí zavedení kortikoidů do terapie revmatologických chorob dává příležitost k zamyšlení nad tím, co přinesly dobrého pro nemocné revmatoidní artritidou (15, 21). Období širokého používání kortikoidů vedlo k poměrně exaktnímu zmapování nežádoucích účinků a dalších úskalí, které provázejí jejich podávání. Zhodnocení skutečného přínosu a jejich místo v terapeutickém programu u revmatoidní artritidy je stále předmětem diskuse (4, 22, 25).

Prvé období používání kortikoidů v léčbě revmatoidních artritid (které moje generace dobře pamatuje) bylo charakterizováno velmi uvážlivým přístupem k jejich indikování. U nás, stejně jako v Evropě, byly tehdy stále v popředí terapeutického programu u revmatoidní artritidy tradiční postupy (chrysotherapie, nesteroidní antirevmatika, balneoterapie). Opačná situace se vyvíjela v USA a Austrálii, kde na rozdíl od Evropy leželo těžiště léčebné péče o nemocné

reumatoidní artritidou v ambulantní péči, protože zde nebylo např. tolik lázeňských zařízení a lůžkových revmatologických oddělení. Proto byly i kortikoidy častěji indikovány (4). Přesto, že z kateder byl hlásán opatrný přístup k používání kortikoidů, praxe vypadala i v našich krajinách úplně jinak. V roce 1982 jsme mohli s Bošmanským na podkladě dotazníkové akce konstatovat, že až o 59 % nemocných s revmatoidní artritidou bere dlouhodobě kortikoidy (5). Použití kortikoidů v perorální léčbě revmatoidní artritidy krystalizovalo do tří léčebných režimů.

1. *Krátkodobé* použití po 1 až 2 týdny v dávce do 15 mg denně. Klinické studie ukázaly jednoznačně pozitivní terapeutický efekt (12).

2. *Střednědobé* použití (trvání léčby 3—12 měsíců). Metaanalytická studie Saaga a spol. (27) shrnula výsledky 9 z 34 studií, které odpovídaly kritériím autorů. V této studii

se ukázalo, že léčba prednizonem v dávce do 15 mg denně ovlivní příznivě kloubní bolestivost, kloubní otok a méně pak sedimentaci červených krvinek. Nejkratší doba sledování byla tři měsíce, průměrná sedm měsíců. Poměrně často je používána „přemostovací“ léčba kortikoidy. Jedná se o kombinaci léčby kortikoidy s chorobu modifikujícími léky revmatoidní artritidy. Kortikoidy překlenují svým rychlým terapeutickým účinkem dobu, po kterou pozvolna nastupuje působení léčby zlatem, sulfasalazinem, nebo metotrexátem. V dvojité-slepé studii Harrise a spol. 5 mg prednizonu denně neovlivnilo sledované klinické parametry v porovnání s placebem (14). Po vysazení kortikoidů došlo k exacerbaci potíží, která byla pochopitelně méně výrazná ve skupině na placebo. Pozorování Gestela a spol. ukázalo, že při použití „přemostovací“ léčby kortikoidy v kombinaci s chrysoterapií až 40 % léčených nemocných na kombinovanou terapii nereagovalo (11). Boers a spol. (3) porovnávali kombinaci metotrexátu, sulfasalazinu a prednisonu s léčbou samotným sulfasalazinem. Počáteční dávka prednisonu byla vysoká – 60 mg denně a byla rychle snižována až k dávce 7,5 mg v šestém týdnu léčby. Mezi 28. a 35. týdnem léčby byly kortikoidy úplně vysazeny. Léčba metotrexátem byla přerušena mezi 40. a 46. týdnem léčby. Kombinovaná léčba byla významně účinnější nežli samotný sulfasalazin. Tento dobrý terapeutický efekt se ztratil po tom, co bylo podávání kortikoidů přerušeno. Ve skupině léčené kombinovanou léčbou s kortikoidy došlo ke zpomalení rentgenologické progresy – významný rozdíl byl patrný ještě 1 rok po ukončení léčby kortikoidy (3). Kritika této studie postrádá v terapeutickém uspořádání skupinu, která by byla léčena pouze kombinací sulfasalazinem a metotrexátem (25).

3. *Dlouhodobé* podávání kortikoidů bylo studováno v několika pracech, z nichž některé můžeme považovat za klasické. Empire Rheumatism Council (Imperiální revmatologická rada) porovnávala léčebný účinek klasického kortizonu proti aspirinu u 100 nemocných s revmatoidní artritidou. Počáteční léčebný efekt byl o něco lepší ve skupině na kortizonu, ale postupně se obě skupiny podobaly (8). Rentgenologická kontrola v druhém roce sledování ukázala progresi v obou skupinách (9). Menší stupeň progresy ve skupině léčené kortikoidy nebyl statisticky významně odlišný. Studie Medical Research Council porovnávala prednizon a aspirin u nemocných s revmatoidní artritidou a mohla zaznamenat zpomalení vývoje erozivních změn během prvních

dvou let léčby (tab. 1). Dávka prednisonu byla však poměrně vysoká – 20 mg denně a to znamenalo velkou incidenci nežádoucích účinků (17, 18).

Porovnání léčby 15 mg prednizonu denně u starších nemocných s revmatoidní artritidou proti monoterapii chlorochinem neukázalo v prospektivní studii žádné výhody kortikoterapie (29). Přesvědčivé byly studie Kirwana a spol. (20) a Hicklinga a spol. (16). Kirwan a spol. léčili 128 nemocných s časnou revmatoidní artritidou (do dvou let trvání) prednisonem v dávce 7,5 mg na den po dva roky. Léčba vedla k zpomalení rentgenologické progresy (podle Larsenova skóre) a bránila vzniku nových erozí. Studii bylo vyčítáno, že nebrala do úvahy současné podávání chorobu modifikujících léčiv (25). Stejná skupina pracovníků pak sledovala 75 nemocných po delší dobu (16). U 36 nemocných se v léčbě prednisonem po 1 rok pokračovalo a u 39 bylo podáváno placebo. Po vysazení prednisonu došlo po ročním odstupu ke zvýšení hodnot Larsenova indexu (k progresi erozivních změn). Vývoj progresy v třetím roce sledování se sice významně nelišil ve skupině léčené od skupiny na placebo, ale na konci sledování měli nemocní léčení prvé dva roky prednisonem podstatně nižší Larsenovo skóre než nemocní na placebo. Důležitým pozorováním v těchto studiích byla skutečnost, že symptomy (bolest, omezení funkce) a příznaky (kloubní index) kloubního zánětu se po vysazení léčby kortikoidy příliš nezhoršovaly – přitom kloubní poškození rentgenologicky progredovalo.

Hickling a spol. shrnují 11 studií o použití kortikoidů u revmatoidní artritidy, z nichž 8 bylo randomizovaných a kontrolovaných. V těchto bylo dosaženo podobného zpomalení progresy rentgenologických změn léčbou kortikoidy (16).

V poslední době se činí pokusy optimalizovat dávku a léčebný výsledek podávání malých dávek kortikoidů chronofarmakologickými přístupy (23). Ukazuje se, že nízkodávkovaná kortikoterapie (5–7,5 mg prednizonu denně) podávána ve dvě hodiny po půlnoci vede k výraznějšímu terapeutickému efektu nežli stejná dávka podaná až v 7.30 hodin ráno. Je to dáno tím, že časně podaná dávka vyvolá dramatický pokles sérových hladin prozánětlivého interleukinu-6, které u neléčených nemocných právě v popůlnocních hodinách vrcholí.

Základním problémem podávání kortikoidů není jejich účinnost, ale jejich nežádoucí účinky. Profil nežádoucích kortikoidů je dostatečně známý. Podrobnou analýzu jejich incidence při dávkování prednizonu do 15 mg denně po 1 rok a déle provedla skupina Saaga a spol. (27). V skupině 112 nemocných s revmatoidní artritidou se vyskytly nežádoucí účinky v 92 případech. Na prvním místě to byly kostní fraktury, což potvrzuje skutečnost, že steroidní osteoporóza se stala hlavním problémem dlouhodobé léčby kortikoidy. Dále to byly infekce, gastrointestinální krvácení, katarakty,

Tab. 1. Ze studie Medical Research Council.

Léčba nemocných	Počet sledování	Trvání bez erozí	Nemocní nových	Počet erozí
prednison	39	4 roky	30	102
aspirin	34	5 roků	2	553

vyvolání diabetu, herpes zoster, infarkt myokardu, mozková cévní příhoda (vzácně), glaukom. K nástupu nežádoucích účinků přispívá výška dávky (nejmenší výskyt při dávce 5 mg denně), dále aktivita onemocnění. Pozornost se soustřeďuje v posledních letech především na osteoporózu. Při jejím vzniku je třeba vzít do úvahy řadu okolností.

1. Faktory přímo s léčbou nesouvisející. Je to např. predispozice nemocného pro vznik osteoporózy i v situaci bez léčby kortikoidy. Známe všichni řadu případů, kdy dlouhodobá léčba kortikoidy nevede u nemocného ke vzniku osteoporózy. Naproti tomu jindy vznikne velmi často v počátcích podávání kortikoidů. Genetické predispozici k vzniku osteoporózy se dostává stále více dokladů a její vědecká formulace je jenom potvrzením toho, co jsme podle klinických zkušeností mohli jen intuitivně tušit (26). Dalším faktorem by mohla být menopauza (paradoxně menší citlivost na kortikoidy – viz níže), nedostatečný stav výživy jako výsledek nevhodných stravovacích návyků, omezené vystavení slunci.

2. Faktory související s léčenou chorobou. Je to klinická situace revmatoidního procesu, jeho agresivita a progresivita, momentální aktivita. Z toho pak resultují omezení hybnosti a tím i vyřazení mechanických faktorů působících na kostní metabolismus (i když některá pozorování naznačují, že systematický léčebný tělocvik více ovlivní sílu svalů a jejich hmotu nežli masu kostní). Samotná revmatoidní artritida jako choroba obecně charakterizovaná tkáňovým katabolizmem vede ke vzniku osteoporózy i po vyloučení faktoru imobility (6, 7, 24).

3. Faktory související s vlastní léčbou. Uvedená statistická analýza Saaga a spol. (27) ukazuje, že pro vznik nežádoucích účinků kortikoidy je „přítěžujícím“ faktorem denní dávka kortikoidů 10–15 mg. Denní dávka 5 mg prednizonu a méně byla významně spojená s menším výskytem kostních fraktur, což by mohlo hovořit pro to, že je jakýmsi „bezpečnostním práhem“ pro vznik tohoto typu nežádoucích účinků. Není jednotného názoru na to, zda pro vznik osteoporózy a následných fraktur je významná celková, kumulativní dávka prednizonu (rozdílný nálezní Saaga a spol. a Dykmana a spol. (6, 27)). Rovněž není jednoty v názoru, zda celková doba podávání prednizonu hraje roli pro vznik kostních fraktur. Po 5letém podávání průměrné denní dávky 8,6 mg prednizonu mělo až 34 % nemocných s revmatoidní artritidou kostní fraktury (24). Jiné studie tento nálezní nepotvrdily (7, 29). Zajímavé bylo pozorování, že postmenopauzální ženy byly paradoxně méně citlivé na účinky kortikoidů nežli ženy premenopauzální. Osteoporóza po kortikoidech se nevyhýbá ani mužům s revmatoidní artritidou. Citlivá na působení kortikoidů je především trabekulární kost (10). Verhoeven a Boers (31) se zabývali topograficky rozdílným působením denní dávky prednizonu do 10 mg na kostní tkáň u rev-

matoidní artritidy a nemocných s jinými, nerevmatickými chorobami. U revmatoidní artritidy docházelo k ztrátě kostní tkáň omezené jen na krček femoru a nebyl postižen axiální skelet. Naproti tomu u nemocných s nerevmatickými chorobami, kteří museli být léčeni vyššími dávkami kortikoidů, docházelo k osteoporóze jak v oblasti krčku femoru, tak i v oblasti bederní páteře. Autoři poukazují na to, že určit přesný rozsah vlivu kortikoidů na ztrátu kostní tkáň není možné, protože kortikoidy mají současně příznivý účinek na aktivitu zánětu, který je jednou z příčin vzniku osteoporózy. Anulování negativního vlivu kortikoidů na kostní metabolismus pozitivním (tedy tlumivým) vlivem na aktivitu revmatického onemocnění není jednoznačně prokázáno.

Mechanismus negativního působení kortikoidů na kostní tkáň je velmi komplexní. Kortikoidy působí snížením absorpce vápníku asi tlumivým zásahem do konverze vitamínu D v ledvinách s poklesem vzniku aktivního metabolitu 1,25-dihydroxycholecalciferolu. Výsledkem je pak i snížení kalcémie a v důsledku toho i vzestup hladiny parathyroidálního hormonu, který vede ke zvýšení kostní resorpce. Kortikoidy působí i přímo na kostní pojivo – tlumí aktivitu osteoblastů s poklesem syntézy kolagenu.

Pro prevenci vzniku osteoporózy byla doporučena řada postupů. Základem je použití co nejnižší možné denní dávky kortikoidů, přechod na alternující dávkovací schémata a dále snaha o potlačení aktivity revmatoidního procesu jinými léky, nežli jsou kortikoidy. Je shoda v názoru, že je vhodné podávat denně kalcium aspoň v dávce 1 g, k tomu vitamín D 400 IU denně nebo v nárazech po 50 000 IU týdně. U nás je běžné podávání vitamínu D – ergokalciferolu v dávce 300 000 IU per os nebo injekční formě jednou za měsíc. Další postupy doporučují podávání kalcitriolu, u postmenopauzálních žen, kde je to vhodné, při poklesu T skóre pod 1 SD i hormonální substituční terapii. Thiazidová diuretika jsou indikována při hyperkalcemii a bifosfonáty u rozvinuté osteoporózy. Významná je soustavná pohybová aktivita, která je jedním z nejefektivnějších preventivních postupů. Bezpodmínečně je promyšlené vyloučení všech okolností, které by mohly přivodit pád nemocného (1, 2, 30).

ZÁVĚR

Kortikoidy v léčbě revmatoidní artritidy jsou stále středem pozornosti a studií objektivizujících jejich léčebný účinek a rizika léčby přibývá. Dospěli jsme do fáze realistického pohledu na jejich terapeutický potenciál a možnosti jeho využití. Nedovedeme si zatím definitivně poradit s nejzávažnějším rizikem kortikoterapie – osteoporózou.

LITERATURA

1. **American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis guidelines:** Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Rheum*, 39, 1996, s. 1791—1801.
2. **Blahoš, J.:** Osteoporóza. Praha, Galén 1995.
3. **Boers, M., Verhoeven, A.C., Markusse, M.M. a spol.:** Randomized comparison of combined step – down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 550, 1997, s. 309—318.
4. **Boers, M.:** The case for corticosteroid in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 38, 1999, s. 95—97.
5. **Bošmanský, K., Trnavský, K.:** Retrospektivny pohľad na použitie medikamentózneho liečby v skupine 100 chorých na reumatoidnú artritidu. *Čas Lék čes*, 121, 1982, s. 274—280.
6. **Dykman, T.R., Glusk, O.S., Murphy, W.A. a spol.:** Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthr Rheum*, 28, 1985, s. 361—368.
7. **Eggelmeijer, F., Papaloulos, S.E., Paassen, H.C. a spol.:** Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a 3-years randomized, double-blind trial. *Arthr Rheum*, 39, 1996, s. 396—402.
8. **Empire Rheumatism Council:** Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 14, 1955, s. 353—367.
9. **Empire Rheumatism Council:** Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. Result of three years treatment. *Ann Rheum Dis*, 16, 1957, s. 277—289.
10. **Garton, M.J., Reid, D.M.:** Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimension of the spine in men with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 36, 1993, s. 222—228.
11. **Gestel van, A.M., Laan, R.F.J.M., Haagsma, C.J. a spol.:** Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Brit J Rheum*, 34, 1995, s. 347—351.
12. **Gotzsche, P.C., Johansen, H.K.:** Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Brit J Med*, 316, 1998, s. 811—818.
13. **Gough, A.K.S., Lillem, J., Eyre, S. a spol.:** Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 344, 1994, s. 23—27.
14. **Harris, E.D., Emkey, R.D., Nichols, J.E., Newberg, A.:** Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: A double-blind placebo-controlled trial. *Brit J Rheum*, 34, 1995, s. 347—351.
15. **Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., Polley, H.F.:** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Soc Staff Meet Mayo Clin*, 24, 1949, s. 181—197.
16. **Hickling, P., Jacoby, R.K., Kirwan, J.R. a spol.:** Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Brit J Rheum*, 37, 1998, s. 903—936.
17. **Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation:** A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis*, 18, 1959, s. 173—187.
18. **Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation:** A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis*, 19, 1960, s. 331—337.
19. **Kirwan, J.R., Bálint, G., Szebenyi, B.:** 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 38, 1999, s. 100—102.
20. **Kirwan, J.R. and the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group:** The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*, 333, 1995, s. 142—146.
21. **Kocián, J.:** Steroidní osteoporóza. *Vnitř Lék*, 44, 1998, s. 86—92.
22. **Laan, R.F.J.M., Jansen, T.A., van Riel, P.L.C.M.:** Glucocorticoids in the management of rheumatic arthritis. *Rheumatology*, 38, 1999, s. 6—12.
23. **Masi, A.T., Chrousos, G.P.:** Dilemmas of low dosage glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Consideration of timing. *Ann Rheum Dis*, 56, 1997, s. 1—4.
24. **Michel, B.A., Block, D.A., Fries, J.F.:** Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheum*, 18, 1991, s. 804—808.
25. **Morrison, E., Capell, H.A.:** Corticosteroids in rheumatoid arthritis – the case against. *Rheumatology*, 38, 1999, s. 97—100.
26. **Patel, M.S., Cole, D.E.C., Rubin, L.A.:** The golem of osteoporosis genetics. *J Rheum*, 25, 1998, s. 831—834.
27. **Saag, K.G., Koehnke, R.N., Caldwell, J.R. a spol.:** Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Amer J Med*, 96, 1994, s. 115—123.
28. **Schardenburg von, P.J., Valhema, R., Dijkmans, B.A.C. a spol.:** Prednisone treatment of elderly onset rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 38, 1995, s. 334—342.
29. **Sileghem, A., Gensens, P., Dequeker, J.:** Intranasal calcitonin for the prevention of bone erosion and bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51, 1992, s. 761—764.
30. **Tobias, J.H.:** Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 56, 1997, s. 507—509.
31. **Verhoeven, A.C., Boers, M.:** Limited bone loss due to corticosteroids: a systemic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheum*, 24, 1997, s. 1485—1503.

Do redakcie došlo 29.7.1999.

Adresa autora: Prof. MUDr. K. Trnavský, DrSc., Arthrocentrum, Křymská 41, 101 00 Praha 10, Česká republika.