

Miejscowe podawanie preparatów sterydowych

Wiesław Tomaszewski¹, Maciej Materkowski²

¹ Wyższa Szkoła Fizjoterapii z siedzibą we Wrocławiu, Polska

² Poradnia Urazowo-Ortopedyczna, Wojewódzki Szpital Zespolony, Płock, Polska

STRESZCZENIE

Naturalne kortykosterydy (KS) są syntetyzowane w korze nadnerczy i włączane w liczne procesy metaboliczne organizmu. Leki sterydowe (steroidowe), dzięki silnym właściwościom przeciwzapalnym i szerokim spektrum działania, są powszechnie stosowane w leczeniu wielu chorób – zarówno ogólnoustrojowych, jak również zlokalizowanych. Glikokortykosterydy są bardzo często podawane miejscowo przez ortopedów, reumatologów i lekarzy innych specjalności, ponieważ dają udowodniony efekt przeciwzapalny i pozwalają na średnio- i długoterminowe uwolnienie pacjenta od dolegliwości bólowych. Celem artykułu jest potwierdzenie skuteczności terapeutycznej sterydoterapii miejscowej, ale jednocześnie zwrócenie uwagi na potencjalne objawy uboczne, które mogą wystąpić na skutek niewłaściwego podania preparatu.

Naturalne kortykosterydy (KS) są syntetyzowane w korze nadnerczy i włączane w liczne procesy metaboliczne organizmu. Fundamentalnego odkrycia ważnego, przeciwzapalnego działania kortykosterydów dokonali Philip Hench, Tadeusz Reichstein i Edward Calvin Kendal, za co w 1950 roku otrzymali nagrodę Nobla (w dziedzinie medycyny).

Kortykosterydy (KS) dzielą się na [1]:

1. Mineralokortykosterydy (np. aldosteron), które wpływają na regulację gospodarki wodno-elektrolitowej
2. Glikokortykosterydy (np. kortyzol), które regulują metabolizm organizmu i wykazują działanie w stanach zapalnych.

Pierwszą iniekcję dostawową KS wykonał Thoran w roku 1940, ale dopiero Hollander w roku 1951 wprowadził je do codziennej praktyki lekarskiej. Podawał sterydy dziesiątkom tysięcy pacjentów w takich schorzeniach, jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba zwyrodnieniowa stawów (CHZS), toczeń rumieniowaty układowy (lupus erythematosus) lub dna moczanowa [1].

Glikokortykosterydy są bardzo często podawane miejscowo przez ortopedów, reumatologów i lekarzy innych specjalności (którzy potrafią ten zabieg wykonać), ponieważ dają udowodniony efekt przeciwzapalny i pozwalają na średnio- i długoterminowe uwolnienie pacjenta od dolegliwości bólowych.

Glikokortykosterydy najczęściej stosuje się w:

1. Chorobie zwyrodnieniowej stawów (CHZS), powikłanej niekiedy zapaleniem błony maziowej (ZBM), które równie często występuje jako izolowane schorzenie bez korelacji z CHZS.
2. Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS).

3. Ostрым dnawym zapaleniu stawów.

4. Zapaleniach:

- a) kaletki maziowe [2],
- b) więzadeł,
- c) ścięgien (rozciągnię):
 - łokieć tenisisty (zapalenie nadkłykcia bocznego k. ramiennej),
 - łokieć golfisty (zapalenie nadkłykcia przyśrodkowego),
 - rozciągnię piętowego [3],
- d) pochewek ścięgniowych [4].
- e) torbieli galaretowatej (ganglion),
- f) korzeni nerwowych.

Syntetyczne KS, stosowane jako leki przeciwzapalne, mogą być klasyfikowane jako rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w wodzie. Jako produkty lecznicze na ogół składają się z estrów KS. Estrifikacja zwiększa hydrofilność cząsteczki KS, dając proleki rozpuszczalne w wodzie, które tworzą mikrokryształiczną zawiesinę. KS są często podawane razem z innymi substancjami. Ostatnie badania [1] wykazały, że kryształki KS nie wykazują dużego potencjału, aby ulegać agregacji lub zmieniać wielkość w połączeniu z roztworem lidokainy. **Dlatego najbezpieczniej jest podawać KS i lidokainę łącznie [1].**

Czas działania sterydów może być określony przez: biologiczny okres półtrwania, farmakologiczny okres półtrwania albo czas trwania korzyści klinicznych dla chorego. Ten ostatni jest wprawdzie najbardziej praktyczną oceną, ale, niestety, najbardziej subiektywną, jak również, chociaż jest szeroko opisany w literaturze, to bez wychwycenia istotnych różnic statystycznych pomiędzy różnymi postaciami leków zawierającymi KS w swoim składzie [1].

Sól sodowa fosforanu betametazonu, po wstrzyknięciu, ulega szybkiemu wchłanianiu z miejsca podania [1] i dlatego daje szybki efekt, który nie trwa jednak długo. Ester, dipropionian betametazonu, który jest w niewielkim stopniu rozpuszczalny, stanowi zapas substancji czynnej o powolnym wchłanianiu, co przez dłuższy czas umożliwia kontrolowanie objawów choroby [1,5]. Natomiast octan metyloprednizolonu jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i ma podobne właściwości, jak metyloprednizolon, jest jednak od niego słabiej rozpuszczalny i wolniej metabolizowany, dzięki czemu działa dłużej [5]. Przewaga octanu metyloprednizolonu nad starszymi kortykosteroidami polega na jego zdolności do wykazywania równoważnego działania przeciwzapalnego przy mniejszych dawkach [5] (Tab. 1).

Skuteczność działania KS, czyli potencjał przeciwzapalny, określany jest przez tzw. efekt glikokortykoidowy [6], natomiast często stosowanym parametrem bezpieczeństwa jest siła działania mineralokortykoidowego, czyli względna retencja sodu i wody [6]. Farmakokinetyka głównych KS [6] jest ujęta w zestawieniu poniżej (Tab. 2). Dane te pokazują, że kortyzon ma krótki okres półtrwania, prednizon, prednizolon i metyloprednizolon mają pośredni okres półtrwania, a betametazon i deksametazon są to tzw. KS o długim czasie działania i mają najdłuższy biologiczny okres półtrwania.

WPLYW KORTYKOSTERYDÓW NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA- NADNERCZA

Podawanie syntetycznych KS nie jest obojętne dla równowagi hormonalnej pacjenta. Synteza natu-

ralnych hormonów sterydowych podlega złożonym mechanizmom regulacji określanym jako „oś podwzgórze-przysadka-nadnercza” (ang. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)”. Stosowanie wysokich dawek KS może powodować supresję HPA. Jej skutkiem jest zaburzenie produkcji kortyzolu, co z kolei skutkuje niedostateczną odpowiedzią organizmu pacjenta na czynniki stresogenne (np. uraz, zabieg chirurgiczny, zapalenie) [7].

Badanie przeprowadzone na 28 pacjentach otrzymujących KS w podaniu zewnątrzoponowym z powodu ostrego bólu pleców związanego z dyskopatią lędźwiową wykazało, że 73% pacjentów miało znacznie upośledzoną odpowiedź nadnerczy na stymulację ACTH (hormon adrenokortykotropowy) po podaniu KS [8].

Uważa się, że supresja HPA jest proporcjonalna do efektu glikokortykoidowego (przy ocenie podania jednorazowego). W związku z tym niektóre źródła podają, że wybór KS o krótkim lub pośrednim czasie działania daje niższe ryzyko działań niepożądanych sterydoterapii, niż wybór KS o długim czasie działania [9].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Estry kortykosterydów (dipropionian betametazonu i octan metyloprednizolonu) wymagają hydrolyzy przez esterazy, które uwalniają aktywne metabolity. Dzięki temu pozostają one dłużej w miejscu podania (np. w stawie) [1].

Objawy uboczne po podaniu dostawowym sterydów [10,11]:

1. Zanik okołostawowy.
2. Powstanie wewnątrzstawowych złogów wapniowych.

Tab. 1. Miejscowe preparaty sterydowe

(Adoptowano z Injectable Corticosteroid and Local Anesthetic preparation: a review for Radiologists. Vol. 252: Nr 3 – Sept. 2009)

Steryd	Ekwiwalent Potencjałowy (mg)	Rozpuszczalność	Maksymalna wielkość cząstki (µm)	Cząstki >10 µm (%)	Agregacja cząstek
Octan Metyloprednizolonu	4	0,001	>500	45	mała
Octan betametazonu Sól sodowa fosforanu betametazonu	0,75	Octan "praktycznie nierozpuszczalny" Sól sodowa fosforanu – swobodnie rozpuszczalny	500	35	częściowa

Tab. 2. Sterydy – Potencjał, Bezpieczeństwo i Farmakokinetyka

(Adoptowano z Steroid injection in chronic inflammatory vocal fold disorders, literature review, Brazilian J. of Otor 74 (60), November/December 2008. Podania ogólnoustrojowe)

Steryd	Potencjał przeciwzapalny	Siła działania mineralokortykoidowego	Okres półtrwania we krwi (minuty)	Biologiczny okres półtrwania (godziny)
Kortyzon	0,8	0,8	30	8-12
Prednizon	4	0,2	60	12-36
Prednizolon	5	0	180	12-36
Metyloprednizolon	5	0	180	12-36
Betametazon	25	0	100-300	24-72
Dexametazon	25	0	100-300	24-72

Powikłania po podaniu sterydów dostawowo [10, 11]:

1. 2-3%!!! – mikrokryształiczne zapalenie stawów z nawrotowym bólem i obrzękiem stawu w 2-3 dni po wstrzyknięciu.
2. Ropne zapalenie stawów z powodu nieprzestrzeżenia zasad aseptyki.

Sól sodowa fosforanu betametazonu, po wstrzyknięciu ulega szybkiemu wchłanianiu z miejsca podania, dlatego należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia niepożądanych działań ogólnoustrojowych, wywołanych przez rozpuszczalny związek betametazonu [5].

Możliwe objawy uboczne ogólnoustrojowe po podaniu dostawowym lub miejscowym [5]:

1. Wzrost ciśnienia.
2. Retencja sodu/potasu i wody oraz wzmożone wydzielanie potasu.
3. Rzadkie, ale zdarzające się reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów przyjmujących sterydy drogą pozajelitową.

Sterydy nie są więc obojętne dla organizmu i mogą, po podaniu, powodować niekorzystne objawy uboczne. Szczególnie może to dotyczyć pacjentów leczonych przewlekłe, u których stężenie leku we krwi jest wysokie, a lek długo pozostaje w krwioobiegu.

Charakterystyki Produktów Leczniczych (CHPL) zawierających KS podają porównywalne zestawienia działań niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroidów [5].

PIŚMIENNICTWO

1. MacMahon P, Eustance SJ, Kavanagh CE. Injectable Corticosteroid and Local Anesthetic preparation: a review for Radiologists. *Radiology* 2009; 252 (3).
2. Baek D, et al. Greater Trochanteric Pain Syndrome Due to Tumoral Calcinosis in a Patient with Chronic Kidney Disease, Case report. *Phisian Pain* 2014; 17: 775-82.
3. Narula R, et al. Comparative Study of: Non-Invasive Conservative, Treatments with Local Steroid Injection in the Management of Planter Fasciitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8 (9): 5-7.
4. Hadianfard M, et al. Efficacy of Acupuncture versus Local Methylprednisolone Acetate Injection in De Quervain's Tenosynovitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 2014; 7(3): 115-21.
5. CHPL: Diprophos 22.03.2010, Depo-Medrol, methylprednisoloni acetat + lidocaine hydrochloridum. 03.06.2014.
6. Campagnolo AM, Tsuji HT, Sennes LU, Imanura R. Steroid injection in chronic inflammatory vocal fold disorders, literature review. *Brazilian J. of Otorhinolaryngology* 2008; 74 (6).
7. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia; *Cochrane Database of Systematic Reviews: Plain Language Summaries.*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0042085/>.
8. Casutt M, Huebner T, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after epidural glucocorticoid injection: Identification of inherent at-risk patients. *J Pain Management* 3(3): 255-61.
9. Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (suppl.): 163-71.
10. Benoit JP. Complication of intraarticular injection of cortyosteroids. *Rev. Med. Dijon* 1974; 9 (4): 217-22.
11. DEPO – MEDRONE (methylprednisone acetate), reports of crystal synovitis. *Pfizer Medical Information*; 24 March 2014.

Według wybranych CHPL dwóch najczęściej stosowanych KS do podawania miejscowego, występują różnice, ale nie są one znaczące i brak jest informacji o odkładaniu się kryształów powodujących zapalenie stawów w przypadku podania miejscowego preparatu metyloprednizolonu [5].

Główne przeciwwskazania do podawania sterydów miejscowo [1]:

1. Zakażenie stawów lub inne zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe.
2. Złamanie śródstawowe.
3. Niestabilność stawu.
4. Okoławowa osteoporoza.
5. Zaburzenia krzepnięcia i leczenie przeciwzakrzepowe.
6. Przerwa krótsza niż 6 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia.

WNIOSKI

Sterydoterapia jest ważną, sprawdzoną i powszechną metodą terapeutyczną, skuteczną w leczeniu wielu schorzeń. Prócz skuteczności klinicznej (mierzonej potencjałem przeciwzapalnym), przy wyborze sterydoterapii należy wziąć pod uwagę także parametry bezpieczeństwa (efekt mineralokortykosterydowy) oraz supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.