

BETAMETAZÓN V LIEČBE ALGICKÝCH MUSKULOSKELETÁLNYCH OCHORENÍ

Peter Špalek¹, Miroslav Satko²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

²Pracovisko magnetickej rezonancie, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Betametazón je syntetický glukokortikoid používaný v injekčnej forme, ktorý má celý rad intenzívnych terapeutických účinkov – protizápalový, imunosupresívny, protialergický, antiproliferatívny, antiexudatívny a znižujúci mikrovaskulárnu permeabilitu. Prostredníctvom svojich primárnych účinkov má betametazón významný sekundárny analgetický efekt. Hlavnou indikáciou betametazónu sú akútne bolestivé zápalové stavy a akútne exacerbácie chronických bolestivých stavov. Injekčný betametazón má dve zložky – betametazón fosfát a betametazón dipropionát. Rýchly terapeutický nástup účinku po aplikácii betametazónu je možný vďaka rozpustnosti a rýchlej absorpcii betametazón fosfátu. Prolongovaný účinok betametazónu umožňuje svojim dlhým biologickým polčasom eliminácie betametazón dipropionát. Betametazón sa v ortopedických a reumatologických indikáciách aplikuje najmä intraartikulárne, u pacientov s osteoartrózou a reumatoidnou artritídou. Intraartikulárna aplikácia kortikoidov sa odporúča najviac 3–4-krát ročne. Pri častejšej aplikácii dochádza k predčasnej degradácii chrupky, tvorbe chondrálnych nekroz a môže dôjsť ku vzniku „deštruktívnej“ artropatie podobnej Charcotovej. V neurologických indikáciách sa betametazón aplikuje injekčne dvomi spôsobmi. Cieľená lokálna aplikácia sa používa pri algických kompresívnych koreňových syndrómov (hernie i.v. diskov, sekundárna spinálna stenóza) a pri úžinových léziách periférnych nervov. Intramuskulárna aplikácia sa môže použiť u algických kompresívnych radikulárnych syndrómov, pri syndróme karpálneho tunela, pri sekundárnych myalgiiach, entezopatiách, artralgiách, pri dekompenzovanej osteoartróze, spondylartróze, fokálnej myozitíde, sekundárnych reaktívnych algických stavov rôznej a kombinovanej etiológie. U algických muskuloskeletálnych stavov betametazón v intramuskulárnej aplikácii dosahuje významné zníženie intenzity bolesti a zlepšenie funkčných schopností. Úľava je najvýraznejšia v 1. týždni po aplikácii betametazónu. Dávka a frekvencia prípadného opakovaného podávania betametazónu závisia od závažnosti stavu pacienta a od terapeutického odpovede. Pri intramuskulárnej aplikácii sa injekcia betametazónu aplikuje hlboko do svalu za sterilných podmienok. Lokálne nežiaduce účinky ako hyper- alebo hypopigmentácie kože, subkutánna a kutánna atrofia alebo sterilný absces sa vyskytujú veľmi vzácné. Systémové komplikácie sú tiež vzácné, zaznamenané boli tranzientné hyperglykémie u niektorých pacientov s diabetes mellitus. Súčasťou článku je niekoľko kazuistík poukazujúcich na indikácie a výsledky liečby betametazónom u pacientov s algickými muskuloskeletálnymi ochoreniami, vrátane reaktívnych bolestivých stavov pri neuromuskulárnych ochoreniach a pri bolestivých stavov kombinovanej etiológie.

Kľúčové slová: betametazón fosfát, betametazón dipropionát, mechanizmus účinku, akútne bolestivé zápalové stavy, akútne exacerbácie chronických bolestivých stavov, intramuskulárna aplikácia, kazuistiky

BETAMETHASONE IN THE TREATMENT OF PAINFUL MUSCULOSKELETAL DISORDERS

Betamethasone is a synthetic glucocorticoid which has several intensive therapeutic effects – anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-allergic, anti-proliferative, anti-exudative and decreasing the microvascular permeability. By means of his primary effects bethametasone has a significant secondary analgesic effect. The intramuscular administration of injectable suspension betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate has an immediate therapeutic activity due to solubilized betamethasone sodium phosphate and a prolonged activity from slow release of betamethasone micro-crystals. The main indications for betamethasone are acute painful inflammatory disorders and acute exacerbations of chronic painful conditions. Betamethasone is administered intra-articularly by orthopedists and rheumatologists to treat osteoarthritis and inflammatory arthritis. In patients with frequent intra-articular betamethasone application (3-4 times in a year) premature cartilage degradation, cartilage necrosis and in some cases a Charcot-like destructive arthropathy may develop as a consequence. In neurologic indication is betamethasone administered by a targeted local application (painful compressive radiculopathies due to herniated intervertebral disc, to secondary spinal stenosis; entrapment neuropathies) or by intramuscular application (painful compressive radiculopathies, spondylarthrosis; decompensated osteoarthritis; entrapment neuropathies; secondary myalgias, arthralgias, muscle and tendon insertions disorders; focal myositis). Betamethasone administered intramuscularly induces significant benefit in reducing pain and symptoms. The relief is most significant in the first week after betamethasone administration. Dosage and frequency of a possibly repeated administration of betamethasone depend on the condition severity and on the therapeutic response. Intramuscular injection of betamethasone has to be applied deeply to the muscle under sterile conditions. Local side effects like hyper- or hypopigmentation, subcutaneous or cutaneous atrophy or sterile abscess are rare. Systemic complications are rare, too, transient hyperglycemia was observed in some diabetic patients. A part of the paper depicts some case reports focused on indication and treatment results in patients with painful musculoskeletal disorders, including secondary painful condition of varying and combined etiology.

Key words: betamethasone phosphate, betamethasone dipropionate, mechanism of action, acute painful inflammatory disorders, acute exacerbation of chronic painful condition, intramuscular administration, case reports

Neurológia 2014; 9 (1): 23-32

Úvod

Systémová kortikoterapia je účinná v liečbe viacerých neurologických ochorení rôznej etiológie. Primárne účinky kortikoidov využívané v terapii neurologických ochorení majú imunosupresívny, protizápalový, protialergický, antiexudatívny účinok znižujúci permeabilitu membrán a anti-proliferatívny účinok. Kortikoidy majú aj významný sekundárny analgetický účinok sprostredkovaný ich primárnymi účinkami. V terapii sa využívajú syntetické glukokortikoidy. Jednotlivé syntetické glukokortikoidy a ich vlastnosti sú uvedené v **tabuľke 1**.

Syntetické glukokortikoidy majú 2 základné charakteristiky: 1. ich pozitíva predstavujú intenzívne a významné terapeutické účinky a skutočnosť, že nemajú mineralokortikoidné vlastnosti. 2. negatívne vlastnosti syntetických glukokortikoidov vyplývajú z faktu, že sa nepodarilo oddeliť protizápalový a imunosupresívny účinok od glukokortikoidného efektu.

V liečbe neurologických ochorení sa využívajú nasledovné syntetické glukokortikoidy – prednizón, metylprednizolón, dexametazón a betametazón. V práci stručne referujeme o ich základných charakteristikách a o ich hlavných indikáciách v liečbe neurologických ochorení.

Z neurologického hľadiska je najmenej informácií v odbornej literatúre o betametazóne. Preto hlavným cieľom článku je poukázať na charakteristické vlastnosti betametazónu a na možnosti jeho úspešného liečebného využitia v neurologických indikáciách. V práci zdôrazňujeme účinnosť a benefity pri intramuskulárnej aplikácii betametazónu u pacientov s algickými muskuloskeletálnymi ochoreniami rôznej etiológie, ktoré dokladáme niekoľkými kazuistikami.

Prednizón

Prednizón je najčastejšie používaným per orálnym kortikosteroidným prípravkom v neurológii. Má veľmi dobré imunosupresívne, protizápalové a imunomodulačné účinky. Prednizón je z kortikosteroidov najvhodnejší prípravok na dlhodobú perorálnu kortikoterapiu autoimunitných neu-

rologických, najmä neuromuskulárnych ochorení. Kortikoterapia je aj v súčasnosti stále najčastejšie používanou formou imunoterapie. Treba však zdôrazniť, že kortikoterapia je empirická, neselektívna liečba, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému. Imunologické účinky sú sprostredkované cez intracelulárne steroidové receptory. Protizápalové a imunosupresívne účinky prednizónu využívané v liečbe autoimunitných a zápalových ochorení sú uvedené v **tabuľke 2**. Hlavné indikácie na dlhodobú kortikoterapiu prednizónom sú myasténia gravis, polymyozitída, dermatomyozitída, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP), Lambert-Eatonov myastenický syndróm a získaná neuromyotónia⁽¹⁻⁷⁾. Pred érou kortikoterapie a kombinovanej imunosupresívnej liečby mali tieto ochorenia vysokú letalitu. Vďaka dlhodobej kortikoterapii, aj ďalším možnostiam imunoterapie, je v súčasnosti úmrtnosť na autoimunitné neuromuskulárne ochorenia raritou^(1,3,4,7).

V liečbe autoimunitných neurologických ochorení, najmä neuromuskulárnych, sa podáva prednizón dlhodobo, niekedy aj niekoľko rokov. Pri dlhodobom používaní prednizónu sa môžu niekedy manifestovať nežiaduce vedľajšie účinky^(1,3,6). Zvyšovanie glukoneogenézy z bielkovín môže mať diabetogénny účinok, katabolický účinok na metabolizmus bielkovín môže indukovať sekundárnu osteopéniu/

Tabuľka 2. Protizápalové a imunosupresívne účinky glukokortikoidov

• deplécia T buniek, makrofágov, eozinofilov
• inhibícia diferenciácie a proliferácie T lymfocytov
• narušovanie intercelulárnej komunikácie medzi lymfocytmi, leukocytmi
• vplyv na produkciu lymfokínov (IL-1, IL-2, NTF)
• inhibícia mnohých funkcií makrofágov
• inhibícia produkcie IL-1, fagocytózy, antigénnej prezentácie
• inhibičný vplyv na produkciu autoprotilátok
• vplyv na mikrovaskulárnu permeabilitu, na migráciu leukocytov
• inhibícia prostaglandínov, leukotriénov
• redukcia kapilárnej dilatácie
• redukcia edému a fibrínových depozít
• blokáda lyzozomálnej enzymatickej degranulácie

Tabuľka 1. Syntetické glukokortikoidy – základné vlastnosti

Glukokortikoid	Biologický polčas	Protizápalový účinok	Ekvivalentná protizápalová dávka	Mineralokortikoidný účinok
<i>Hydrokortizon</i>	8 hod	1,0	20 mg	1,0
<i>Prednizon</i>	16-24 hod	4,0	5 mg	0,8
<i>Prednizolon</i>	16-24 hod	4,0	5 mg	0,8
<i>Metylprednizolon</i>	16-40 hod	5,0	4 mg	0,8
<i>Triamcinolon</i>	12-36 hod	4,0	4 mg	0,0
<i>Betametazon</i>	36-54 hod	30,0	0,6 mg	0,0
<i>Dexametazon</i>	36-54 hod	30,0	0,6 mg	0,0
<i>Fludrokortizon</i>	18-36 hod	15,0	1,2 mg	200,0

osteoporózu, regulujúci vplyv na mobilizáciu a ukladanie tukov môže spôsobovať nadváhu a cushingoidnú facies, inhibičný vplyv na os hypofýza – nadoblička, útlm nadobličkových funkcií, vplyv na činnosť CNS sa môže prejavovať zmenami nálady a poruchami spánku, mineralokortikoidný efekt niekedy spôsobuje zvýšené vylučovanie draslíka. Dlhodobú kortikoterapiu pri autoimunitných neurologických ochoreniach musí indikovať a riadiť kvalifikovaný odborník. Pri dodržiavaní základných princípov kortikoterapie sa dosahuje vysoká terapeutická efektívnosť a minimalizuje sa riziko vzniku vedľajších nežiaducich účinkov^(1,3,4,6). Riziko vzniku nežiaducich komplikácií treba znižovať profylaktickými opatreniami (strava s nízkym obsahom sodíka a glycidov, vyšší prísun bielkovín; blokátory H₂ receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy; prípravky vápnika a vitamín D; podľa potreby substitúcia draslíka; vhodné je sledovanie kostnej denzitometrie a vnútroočného tlaku).

Metylprednizolón

Metylprednizolón aplikovaný vnútrožilovo v bolusových dávkach 0,5-1 g denne počas 3-5 dní je indikovaný v úvode niektorých autoimunitných neurologických ochorení s následným prechodom na perorálnu kortikoterapiu^(1,4,5,7). Patria sem juvenilné a adultné formy dermatomyozitídy, ťažšie formy CIDP, vaskulitické neuropatie, akútna transverzálna myelitída a autoimunitné limbické encefalitídy. Intravenóznou liečba bolusmi metylprednizolónu je indikovaná aj pri atakoch sclerosis multiplex a neuromyelitis optica a pri akútnych kompresívnych léziách miechy a spinálnych koreňov. Intravenóznou aplikáciou metylprednizolónu vo vysokých bolusových dávkach je kontraindikovaná pri myasténii gravis, lebo býva spojená s následným zhoršením myastenickej symptomatológie⁽³⁾.

Dexametazón

Dexametazón má veľmi dobrý protizápalový a imunosupresívny účinok. Má však výrazný diabetogénny a katabolický účinok na metabolizmus bielkovín, preto je nevhodný na liečbu autoimunitných neurologických ochorení. Dexametazón v intravenózne aj perorálnej aplikácii má intenzívny antiedematózný účinok⁽⁸⁾. Hlavná terapeutická indikácia pre dexametazón je zvýšený intrakraniálny tlak spôsobený tumorami, mts, traumami, operáciou, radiáciou. V týchto situáciách, často život ohrozujúcich, je i.v. aplikácia dexametazónu metódou prvej voľby.

BETAMETAZÓN

Betametazón - charakteristika a vlastnosti

Betametazón (Diprofos inj 1 ml) obsahuje betametazón dipropionát 6,64 mg (5 mg betametazónu) a betametazón fosfát 2,63 mg (2 mg betametazónu). Betametazón má rýchly terapeutický nástup účinku do 2-4 hodín, vďaka rozpustnosti a rýchlej absorpcii solubilného betametazón fosfátu⁽⁹⁾. Má dlhé trvanie účinku, biologický polčas 54 hodín, vďaka prolongovanému účinku betametazón dipropio-

nátu. Mikrokryštály betametazón dipropionátu sú slabšie rozpustné a stávajú sa depozitom pre pomalú absorpciu, čím kontrolujú príznaky v dlhom časovom období⁽⁹⁾. Betametazón má niekoľko výrazných terapeutických efektov – protizápalový, antiexudatívny, antiproliferatívny, protialergický a účinok znižujúci permeabilitu membrán. Najvýznamnejšie účinky betametazónu sú výrazný protizápalový účinok a intenzívny sekundárny analgetický účinok. Z týchto vlastností betametazónu vyplývajú jeho hlavné indikácie^(9,10):

- akútne bolestivé zápalové stavy,
- akútne exacerbácie chronických bolestivých stavov.

Betametazón - využitie v ortopédii a reumatológii

Intenzívne protizápalové a analgetické účinky betametazónu sú dobré známe v ortopédii a reumatológii pri liečbe osteoartrózy, reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, burzitíd, tendinitíd, tendosynovitíd, synovitíd a epikondylitíd. V ortopedických indikáciách sa betametazón aplikuje *intraartikulárne* pri osteoartróze, reumatoidnej artritíde alebo *lokálne* pri léziách mäkkých tkanív⁽¹¹⁻¹³⁾. Hlavnou indikáciou pre intraartikulárnu aplikáciu betametazónu je dekompenzovaná osteoartróza⁽¹¹⁾. Intraartikulárne podaný betametazón blokuje fosfolipázu, a tým tvorbu kyseliny arachidónovej – prekursoru prostaglandínov. U pacientov trpiacich na artrózu betametazón významne znižuje intenzitu bolesti, znižuje stuhnutosť kĺbov a zlepšuje funkčnú schopnosť pacientov. Betametazón zmierňuje bolesť a stuhnutosť u väčšiny pacientov na obmedzenú dobu, približne na 4 týždne. Častejšia intraartikulárna aplikácia betametazónu (3-4-krát ročne) je zaťažená významným rizikom vzniku nežiaducich komplikácií – predčasná degradácia chrupky, tvorba chondrálnej nekrózy, vývoj artropatie podobnej „deštruktívnej“ Charcotovej artropatii, riziko vzniku infekčných komplikácií^(13,14).

Betametazón - využitie v neuroológii

Základné indikácie pre využitie terapeutických účinkov betametazónu sú primárny a sekundárny zápal a algické stavy. Patria k nim algické vertebrogénne radikulárne syndrómy, úžínové lézie periférnych nervov, nešpecifické myalgie, entezopatie, artralgie, fokálne myozitídy, bolestivé reaktívne (sekundárne) zápalové stavy rôznej a často kombinovanej etiológie, dekompenzovaná osteoartróza, spondylartróza. V neurologických indikáciách sa betametazón aplikuje injekčne dvomi spôsobmi:

- *Cielená lokálna aplikácia betametazónu* sa používa pri liečbe lumbálnej radikulárnej bolesti, najmä pri herniácii intervertebrálnych diskov, pri spinálnej stenóze, pri postlaminektonických syndrómoch, pri fazetových syndrómoch, pri úžínových léziách periférnych nervov (kompresia nervus medianus v karpálnom kanáli, meralgia paresthetica) a okcipitálnej neuralgii. O problematike cielenej lokálnej, epidurálnej, periradikulárnej, fazetovej aplikácii glukokortikoidov často v kombinácii s lokálnym anestetikom sú k dispozícii práce špecializovaných odborníkov v oblasti vertebrológie⁽¹⁵⁾.

• *Intramuskulárna aplikácia betametazónu* je indikovaná pri bolestivých muskuloskeletálnych ochoreniach rôznej etiológie, ku ktorým patria^(10,16):

1. Vyššie uvedené ochorenia, u ktorých je využívaná aj cieľená lokálna aplikácia betametazónu, ktorá však vyžaduje špecialistu a pri aplikáciách spinálnych injekcií je spravidla potrebná CT navigácia. Intramuskulárna aplikácia v týchto indikáciách dosahuje tiež významné zmiernenie bolesti a zlepšenie funkčného stavu pacienta. Výhodou intramuskulárnej aplikácie je, že betametazón môže podať každý ambulantný neurológ. Priaznivé výsledky sa dosahujú u bolestivých radikulárnych syndrómov, aj u ďalších vertebrogénnych ochorení, vrátane lumbaga, torticolis. Významný ústup subjektívnych ťažkostí po intramuskulárnej aplikácii betametazónu udávajú aj pacienti so syndrómom karpálneho tunela.
2. Dekompenzované osteoartrózy a spondylartrózy s výraznými bolesťami a funkčným obmedzením, u ktorých zlyhávajú nesteroidné antiflogistiká aj ďalšia symptomatická liečba. Najčastejšie ide o pacientov s pokročilými štádiami gonartrózy a koxartrózy, ktorí sú kandidátmi na operačnú liečbu. Vzhľadom na intenzívne bolesti a možnú kombináciu s vertebrogénnymi ťažkosťami sú títo pacienti častými návštevníkmi v neurologických ambulanciách. Obvykle sú u nich už vyčerpané možnosti liečby intraartikulárnou aplikáciou kortikoidov, aj vzhľadom na riziko nežiaducich kĺbových komplikácií. Podľa našich skúseností intramuskulárne aplikovaný betametazón prináša týmto pacientom úľavu, zmiernenie bolesti⁽¹⁰⁾. U väčšiny týchto pacientov je definitívnym riešením operačná liečba.
3. Sekundárne entezopatie, myalgie a synovitídy/artralgie. Entezopatie môžu vzniknúť u zdravých jedincov pri opakovanom preťažovaní oblasti šľachového úponu. U pacientov s rôznymi neuromuskulárnymi ochoreniami a funkčnou insuficienciou svalstva vznikajú sekundárne entezopatie, myalgie a synovitídy/artralgie aj pri bežnom zaťažení. Niekedy sú účinné lieky a masti s antiflogistickým účinkom. Relatívne často sa lokálne aplikuje kortikoid⁽¹⁴⁾. Kortikoid nikdy nesmie byť aplikovaný do šľachy, lebo môže vzniknúť ťažká tendopatia alebo kortikoidná atrofia šľachy s jej následnou ruptúrou^(13,14). Na našom pracovisku máme priaznivé skúsenosti s intramuskulárnou aplikáciou betametazónu u pacientov s entezopatiami, vrátane sekundárnych entezopatií pri primárne myogénnych ochoreniach⁽¹⁰⁾.
4. Fokálne myozitídy.
5. Sekundárne reaktívne bolestivé stavy rôznej, často kombinovanej etiológie.

Účinnosť intramuskulárneho betametazónu v neurologických indikáciách

U algických muskuloskeletálnych ochorení betametazón 7 mg v intramuskulárnej aplikácii dosahuje významné zníženie intenzity bolesti a zlepšenie funkčných schopností. Úľava je najvýraznejšia v 1. týždni po aplikácii betametazónu a zlepšenie pretrváva zvyčajne 3-4 týždne^(9,10,16).

Dávka a frekvencia prípadného opakovaného podávania betametazónu závisí od závažnosti stavu pacienta a od intenzity terapeuticko-odpovede. U niektorých stavov a pacientov stačí jednorazová i.m. aplikácia betametazónu k úplnému ústupu subjektívnych ťažkostí. U ťažších stavov alebo u chronifikovaných stavov je indikované periodické podávanie 7 mg betametazónu v cca 4-5 týždňových intervaloch. Okrem ústupu bolesti a funkčného zlepšenia pacienti často pozitívne hodnotia vplyv betametazónu na zlepšenie kvality ich života a celkovej aktivity.

Intramuskulárny betametazón a vedľajšie účinky

• *Lokálne nežiaduce účinky betametazónu* ako hyperpigmentácia alebo hypopigmentácia kože, subkutánna alebo kutánna atrofia a sterilný absces sa vyskytujú vzácné^(13,14). Pri intramuskulárnej aplikácii betametazónu je nutné striktné dodržiavať zásady asepsy. Injekcia betametazónu sa za sterilných podmienok aplikuje hlboko do svalu (obvykle m. gluteus maximus).

• *Systémové komplikácie* po jednorazovom intramuskulárnom podaní betametazónu sú zriedkavé a nevýrazné. Vplyv betametazónu na hypotalamo-hypofyzárno-nadobličkovú os bol testovaný v placebom kontrolovanej štúdiu, ktorou sa zistili normálne výsledky bez laboratórnych známkov supresie hypotalamo-hypofyzárno-nadobličkovej osi⁽¹⁷⁾. V odbornej literatúre nie je popisovaná súvislosť medzi intramuskulárnou aplikáciou betametazónu a vznikom sekundárnej osteoporózy⁽¹⁴⁾. U niektorých pacientov s diabetes mellitus boli po injekčnom podaní betametazónu zaznamenané prechodné zvýšenia hladiny glykémie⁽¹⁸⁾. K ordinácii injekčného podania betametazónu u pacientov so závažnejším diabetom je potrebné pristupovať uvažlivo, posúdiť závažnosť indikácie, očakávaný benefit a možnosť zhoršenia diabetu.

Zhang a spol. (2014) nedávno publikovali štúdiu, ktorá porovnávala účinnosť jednorazovej intramuskulárnej aplikácie 7 mg betametazónu s účinnosťou perorálnej liečby diklofenakom (2-krát denne 75 mg) u pacientov s akútnou dnovou artritídou⁽¹⁶⁾. 30 pacientov, ktorí dostali i.m. betametazón, mali rýchlejší nástup účinku a na 3. a 7. deň po podaní signifikantne výraznejšiu úľavu bolesti a menej nežiaducich prejavov v porovnaní s 30 pacientmi, ktorí užívali diklofenak⁽¹⁶⁾. Pacienti, ktorí mali aplikovaný i.m. betametazón, nemali žiadne vedľajšie gastrointestinálne príznaky na rozdiel od 9 pacientov (30%), ktorí užívali diklofenak.

Cieľmi liečby osteoartrózy sú: úľava bolesti, redukcia zápalu a funkčné zlepšenie. Nonsteroidálne anti-intiinflamatory (NSAIDs) sú celosvetovo, vrátane Slovenska, najčastejšie predpisované lieky na liečbu osteoartrózy, bolestivých a zápalových stavov^(13,19). Ročná preskripcia nesteroidových antiflogistiká a neopioidových analgetík neurológmi v SR tvorí až 35 % z ich celkovej preskripcie liekov⁽²⁰⁾. Perorálna aplikácia NSAIDs, najmä pri dlhodobom užívaní, je spojená s rizikom závažných nežiaducich účinkov postihujúcich gastrointestinálny, kardiovaskulárny a renálny systém^(19,21,22). Tieto údaje vedú k určitému

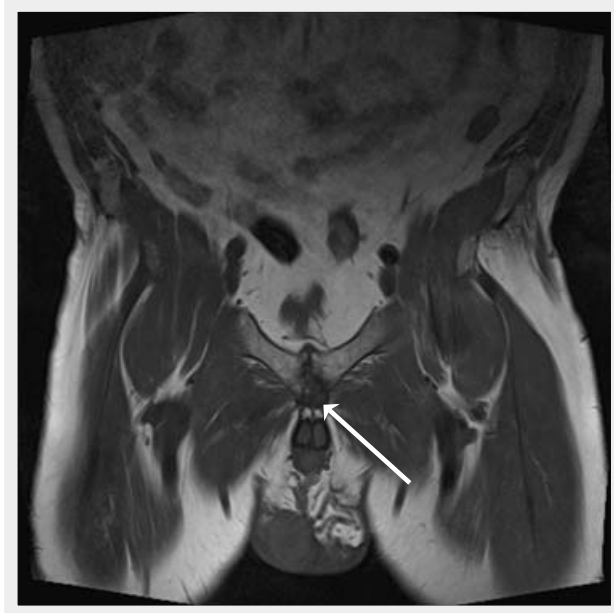
prehodnocovaniu odporúčani na liečbu osteoartrózy⁽¹⁹⁾. V liečbe osteoartrózy rúk a nôh môžu byť alternatívou účinné a dobre tolerovateľné topické NSAIDs⁽¹⁹⁾. Z liečby i.m. betametazónom, ktorý má intenzívne terapeutické účinky a zriedkavé nežiaduce účinky, môžu profitovať pacienti s viacerými algickými muskuloskeletálnymi ochoreniami.

Kazuistiky pacientov liečených i.m. betametazónom

Entezopatia šľachy m. adductor longus l. sin.

64-ročný pacient zdravý, v minulosti aktívny športovec, pravidelne hrával golf. V 08/2012 vznik bolesti v ľavej inguine s vyžarovaním do ľavej DK po vnútornej strane stehna po koleno. Rajónny neurológ indikoval MR L/S chrbtice s nálezom hernie disku L5/S1, stav záverovaný ako LIS diskogénnej etiológie. Ordinované analgeticko-myorelaxačné infúzie bez efektu, pregabalín bez efektu. V 12/2012 vyšetrený v Centre pre NMO. V pokoji sa bolesti zmierňovali, zhoršovali sa a limitovali ho pri fyzickej záťaži, nebol schopný hrať golf. Objektívne stato-dynamika L/S chrbtice v norme, Lassegue vľavo bolestivý až pri doťahovaní, RŠP a RŠA sym. výbavné, rotácie v ľavej koxe voľné, ale bolestivé, bolestivý hyperabdukčný fenomén. V popredí klinického obrazu bola výrazná palpačná bolestivosť v oblasti symfýzy vľavo v mieste úponu m. adductor longus. MR vyšetrenie panvy – symfýza vykazuje artrotické zmeny s čerstvou eróziou ventrokaudálnej subchondrálnej zóny, s edematóznym lemom v úrovni inzercie m. adductor longus vľavo (**obrázok 1**). Záver: Entezopatia šľachy m. adductor longus vľavo s eróziou subchondrálnej zóny symfýzy vľavo. 12/2012 aplikovaný Diprophos 1 amp. (7 mg betametazónu) i.m. Po niekoľkých hodinách subjektívne výrazná úľava a neskôr úplný ústup bolesti. Po 3 týždňoch začal pociťovať

Obrázok 1. MR koronárny rez na pánvu: Entezopatia šľachy m. adductor longus l. sin. s eróziou ventrokaudálnej subchondrálnej zóny symfýzy vľavo s artrotickými zmenami symfýzy (šípka)

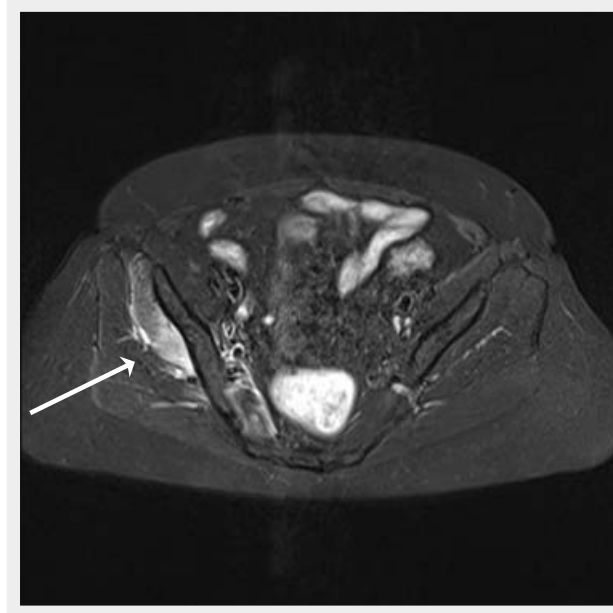


mierne bolesti v oblasti úponu m. adductor longus l. sin., ordinovaná druhá i.m. aplikácia 7 mg betametazónu opäť s promptným efektom, vymiznutím bolesti. Pre mierne bolesti v oblasti úponu m. adductor longus l. sin. bol betametazón i.m. aplikovaný ešte 02/2013 a 06/2013. Od júna 2013 je pacient 9 mesiacov bez subjektívnych ťažkostí, toleruje fyzickú záťaž, pravidelne cvičí a hrá golf.

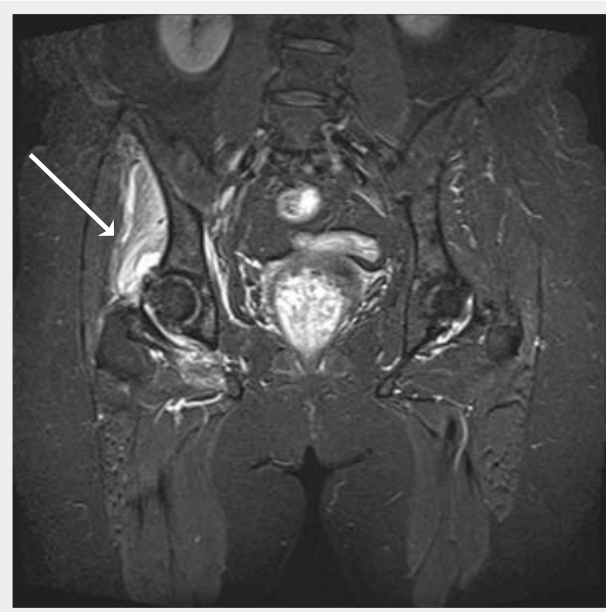
Fokálna myozitída m. gluteus minimus l. dx.

62-ročná žena v 03/2013 akútny vznik výrazných bolesti v gluteálnej oblasti vpravo. Ortopéd stav hodnotil ako primárna koxartróza II-III a odporučil nesteroidové antiflogistiká. Začiatkom 04/2013 výrazné zhoršenie bolesti, vzostup teploty. Praktický lekár ordinoval Augmentin, bez efektu. 11. 4. 2013 bola pacientka vo výrazne algickom stave hospitalizovaná na našom pracovisku. Mala výrazné bolesti v pravej DK s maximom v gluteálnej oblasti, pre bolesti nebola neschopná chôdze. Objektívne bola prítomná extrémna palpačná bolestivosť gluteálneho svalstva vpravo a výrazná palpačná citlivosť veľkého trochanteru vpravo, rotácie v pravej koxe boli voľné, ale výrazne bolestivé. Laboratórne vyšetrenia: CRP 183,75 (norma do 5,0), Le:13.450, FW 67/96 CK:3,1; ANA, ANCA, RF negat. 12. 4. 2013 realizované MR panvy s nálezom difúzne zvýšenej intenzity signálu v m. gluteus minimus l. dx. typu myozitídy (**obrázok 2 a 3**). Dg. Záver – fokálna myozitída m. gluteus minimus l. dx. a burzitída veľkého trochanteru vpravo. 12. 4. 2013 aplikovaný betametazón 7 mg i.m. s promptným účinkom, výrazným ústupom bolesti. Po dvoch dňoch schopná chôdze, minimálna palpačná bolestivosť v pravej gluteálnej oblasti a v oblasti veľkého trochanteru vpravo. Laboratórne vyšetrenia 15. 4. 2013 – pokles zápalových markerov CRP 27, 5; Le 11.450; 18. 4. 2013 – úprava zápalových markerov – CRP 4,3; Le 8.260. 9. 5. 2013 druhá

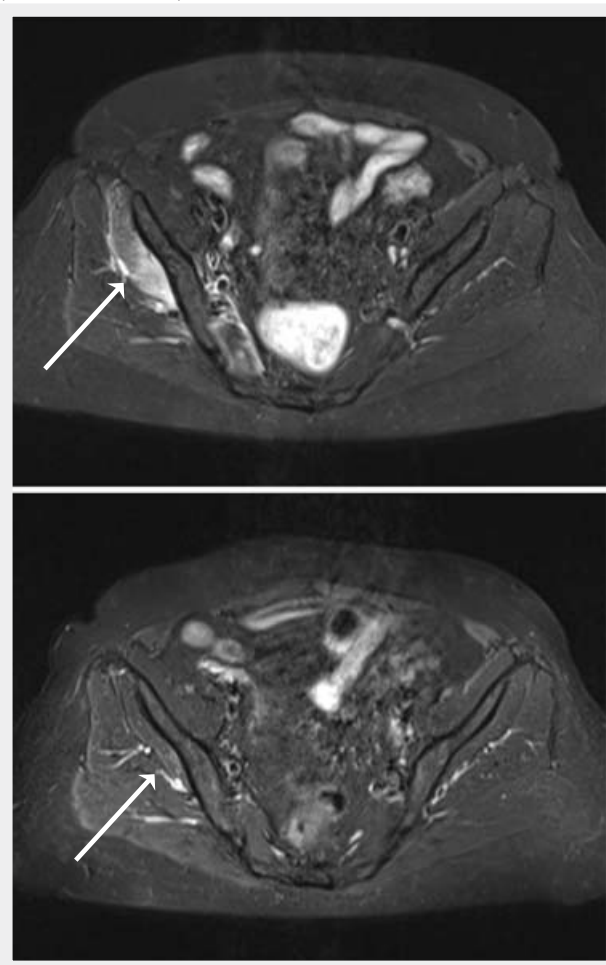
Obrázok 2. MR transverzálna projekcia na pánvu: Difúzne zvýšená intenzita signálu v m. gluteus minimus vpravo – difúzne postihnutie svalu typu fokálnej myozitídy (šípka)



Obrázok 3. MR koronárna projekcia na pánavu: Difúzne zvýšená intezita signálu v m. gluteus minimus l. dx. – difúzne postihnutie svalu typu fokálnej myozitídy (šípka)



Obrázok 4. MR transverzálna projekcia na pánavu: Hore MR nález fokálnej myozitídy m. gluteus minimus l. dx. (šípka) z 12. 4. 2013 pred i.m. aplikáciou betametazónu. Dole normálny MR nález m. gluteus minimus l. dx. s úplným ústupom fokálnej myozitídy (šípka) z 23.5.2013 po dvoch i.m. aplikáciach betametazónu (12. 4. 2013 a 9. 5. 2013)



aplikácia 7 mg betametazónu i.m. Kontrolným MR vyšetrením (23. 5. 2014) sa zistila úplná úprava fokálnej myozitídy, normálny nález na m. gluteus minimus l. dx. (**obrázok 4**). Pacientka je trvalo bez subj. ťažkostí, objektívny nález a výsledky kontrolných laboratórnych vyšetrení sú v norme.

Chronický algický stav kombinovanej etiológie

V r. 2011 bola hospitalizovaná na našom pracovisku 63-ročná pacientka s dlhoročnou polymorbiditou – reumatoidná artritída, HLA B27 pozitivita, spondylolistéza, stav po stabilizačnej operácii v priestore L4/L5, hernia disku L5/S1, diabetes mellitus na PAD, stav po bilat. operácii katarakty, koxartróza, osteoartróza, hypotyreóza na podklade autoimunitnej tyreoiditídy. Počas hospitalizácie bola u pacientky molekulárno-genetickým vyšetrením potvrdená diagnóza myotonického dystrofie typ MD2. Pacientka dlhoročne trpela na výrazné bolesti – myalgie, entezopatie, artralgie kombinovanej etiológie pri *a)* autoimunitné ochorenia – reumatoidná artritída, tyreoiditída, *b)* vertebrálne ochorenia – spondylolistéza, hernia disku, *c)* osteoartróza, *d)* myotonická dystrofia. Od r. 2011 pacientke aplikujeme betametazón 7 mg i.m. v 4-5 týždňových intervaloch s výrazným ústupom bolesti. Pacientka veľmi pozitívne hodnotí zlepšenie kvality života a aktívny vplyv betametazónu. Pacientka si po i.m. aplikácii betametazónu glukomerom monitoruje hladiny glykémie, ktoré bývajú prechodne zvýšené po dobu 4-5 dní.

Mediálna epikondylitída, entezopatie, myalgie a pozitivita reumatoidného faktora

50-ročná žena, nikdy nebola chorá, neužívala žiadne lieky, roky pravidelne cvičí. V 01/2012 náhle silná bolesť v pravom predlaktí. 23. 3. 2012 vyšetrená na Ortopedickej klinike s dg. mediálna epikondylitída vpravo. Realizovaný obštrukčný mezokaínom, bez efektu. V 10/2012 sa pridružili intenzívne zneschopňujúce bolesti obojstranne v proximálnom svalstve HK a oboch trapézov. 11/2012 RF 804,30 IU/ml (norma do 12,5). Ostatné laboratórne parametre – CRP, ASLO, CK, myoglobín, KO boli v norme. Reumatológ odporučil nesteroidové antiflogistiká a sledovanie zápalových markerov. NSAID boli bez efektu a mali nežiaduce gastrointestinálne ťažkosti. 12/2012 bola pacientka odoslaná do Centra pre NMO. Prítomná palpačná citlivosť úponov m. deltoideus, výrazná palpačná citlivosť oboch trapézov a extrémna palpačná citlivosť v oblasti pravého mediálneho epikondylu. Laboratórne vyšetrenia – RF 790,8 IU/ml, ostatné laboratórne výsledky v norme. Rtg C, Th chrbtice a ramenných kĺbov – v norme. 12/2012 aplikovaný betametazón 7 mg i.m. s promptným ústupom úponových bolesti a myalgií. Po 3 týždňoch sa objavili mierne bolesti v proximálnom ramennom svalstve a v oblasti pravého mediálneho epikondylu. V nasledujúcom období bol betametazón podávaný v cca 4 týždňových intervaloch, ktoré sa postupne predĺžili na 8-9 týždňov. Pri poslednej kontrole 5. 3. 2014 bola pacientka bez subj. ťažkostí a RF klesol z úvodnej vysokej hladiny 804,30 IU/ml na 28,5 IU/ml.

Sekundárne entezopatie, artralgie a myalgie pri progresívnej svalovej dystrofii

59-ročný pacient s vývojom pletencevej svalovej dystrofie od 3. dekády života. Objektívne slabosť a hypotrofia stehenného svalstva, iliolumbálneho svalstva, kačacia chôdza, schopný chôdze len s oporou FB, nedokáže vstať zo sedu, hypotrofické PVS, lumbálna hyperlordóza. Pacient dlhoročne trpí na sekundárne úponové bolesti, myalgie, bolesti bedrových a kolenných kĺbov bez RTG známok artrózy. Od apríla 2013 má aplikovaný i.m. betametazón (7 mg) s výraznou subj. úľavou. Priaznivý efekt betametazónu trvá cca 3-4 týždne, potom sa pacient dožaduje ďalšieho i.m. podania betametazónu, ktorý mu podáva manželka – zdravotná sestra.

Koxartróza a myasténia gravis

69-ročný pacient od r. 2002 s generalizovanou séropozitívnou myasténiou gravis, ktorá je vo farmakologickej remisii na udržovacej imunosupresívnej liečbe Imuranom (150 mg/deň). Dlhoročný vývoj obojstrannej koxartrózy, vpravo gr. III-IV. Dlhodobé užívanie NSAID bez efektu, preto ortopéd r. 2013 plánoval TEP pravého bedrového zhybu. Operatívny termín TEP odložil na 9/2014. Pacient má výrazné zneschopňujúce bolesti pravej koxy so pseudoradikulárnym vyžarovaním, výrazné ťažkosti s chôdzou a bežnými dennými aktivitami. Od 10/2013 má v mesačných intervaloch aplikovaný i.m. betametazón (7 mg). Dosiahol sa zmiernenie výrazného algického stavu, mierne sa zlepšila chôdza.

Recidivujúce lumbago a sekundárna spinálna stenóza

37-ročný muž trpiaci niekoľko rokov na recidivujúce prolongované stavy zneschopňujúceho akútneho lumbaga, bez radikulárných bolestí. 11/2013 ďalšia recidíva, vyšetrený na NK SZU s ťažkou bolestivou poruchou statodynamiky L/S chrbtice, bez radikulárnej symptomatológie. MR L/S chrbtice (29. 11. 2013) difúzna asymetrická extrúzia disku L4/5 s maximom paramedioforaminálne vľavo s naliehaním na koreňovú pošvu L5 (**obrázok 5**). 30. 11. 2013 aplikovaný betametazón 7 mg i.m. s výraznou úľavou, po 4. dňoch úplné vymiznutie bolesti a výrazné zlepšenie statodynamiky L/S chrbtice. 8. 3. 2014 akútna recidíva zneschopňujúceho lumbaga, 10. 3. 2014 aplikovaný betametazón 7 mg i.m. s promptnou úľavou do 24 hodín. Pacient mal v minulosti proťahované bolestivé stavy zneschopňujúceho lumbaga. Pri posledných dvoch recidívach mal hneď v úvode podaný betametazón i.m. s promptným symptomatickým zlepšením stavu – ústup bolesti, zlepšenie funkčného stavu.

Záver

Betametazón v injekčnej forme (amp. á 7 mg) má výrazné protizápalové a analgetické účinky. Hlavnými indikáciami betametazónu sú akútne bolestivé zápalové stavy a akútne exacerbácie chronických bolestivých stavov. Rýchly terapeutický nástup účinku po aplikácii betametazónu je možný vďaka rozpustnosti a rýchlej absorpcii betametazón fosfátu. Druhá zložka betametazón dipropionát umožňuje svojim dlhým biologickým polčasom eliminácie prolongo-

vaný účinok betametazónu. V neurologických indikáciách sa betametazón aplikuje injekčne dvomi spôsobmi. Cílená lokálna aplikácia sa používa pri algických kompresívnych koreňových syndrómoch (hernie i.v. diskov, sekundárna spinálna stenóza), fazetových syndrómoch a pri úžinovných léziách periférnych nervov. Intramuskulárna aplikácia sa môže použiť pri algických kompresívnych radikulárných syndrómoch, pri syndróme karpálneho tunela, pri sekundárných myalgiách, entezopatiách, artralgiách, pri dekompenzovanej osteoartróze, spondylartróze, fokálnej myozitíde, sekundárných reaktívnych algických stavoch rôznej a kombinovanej etiológie. Betametazón po intramuskulárnej aplikácii dosahuje významné zníženie intenzity bolesti a zlepšenie funkčných schopností. Úľava je najvýraznejšia v 1. týždni po aplikácii betametazónu. Frekvencia prípadného opakovaného i.m. podávania betametazónu (7 mg) závisí od závažnosti stavu pacienta a od terapeutického odpovede. Lokálne nežiaduce účinky, ako hyper- alebo hypopigmentácie kože, subkutánna a kutánna atrofia alebo sterilný absces sa vyskytujú vzácné. Systémové komplikácie sú tiež zriedkavé, u niektorých pacientov s diabetes mellitus boli po aplikácii betametazónu zaznamenané prechodné hyperglykémie. Výrazné benefity (ústup bolesti, zlepšenie funkčného stavu) po i.m. podaní betametazónu vysoko prevyšujú nízke riziko nežiaducich prejavov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Obrázok 5. MR parasagitálna projekcia na L/S chrbticu. Nález difúzne asymetrickej extrúzie disku L4/5 (šípka) s maximom paramedioforaminálne vľavo s naliehaním na koreňovú pošvu L5



Literatúra

1. Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol pro praxi* 2011; 12: 384-388.
2. Špalek P, Lisý L. Myasthenia gravis – liečba Prednizonom. *Čs Neurol Neurochir* 1982; 45/60: 418-424.
3. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
4. Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
5. Špalek P. Dermatomyozitída – patogeneza, klinický obraz, diagnostické kritéria a liečba. *Neurológia* 2007; 2: 161-168.
6. Špalek P. Kortikoterapia autoimunitných neurologických ochorení – základné princípy a profylaxia nežiadúcich účinkov. *Neurol pre prax* 2010; 11(S1): 26-27.
7. Špalek P, Kurča E. Imunoterapia CIDP. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106(4): S 468-469.
8. Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery* 2010; 67: 1799-1815.
9. Simon A, de Almeida Borges VR, Cabral LM, et al. Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension. *AAPS Pharm Sci Tech* 2013; 14: 425-434.
10. Špalek P. Betametazon v liečbe neuromuskulárnych a muskuloskeletálnych ochorení. *Neurol prax* 2013; 14(S4): 20-21.
11. Rowand M, Chambliss ML, Mackler L. Clinical inquiries. How should you treat trachearteric bursitis? *J Fam Pract* 2009; 58: 494-500.
12. Buckwalter JA. Pharmacological treatment of soft-tissue injuries. *J Bone Joint Surg* 1995; 77: 1902-1914.
13. Šteňo B, Melníková Z, Polan P. Farmakoterapia osteoartrózy. *Via practica* 2011; 8: 62-65.
14. Cole BJ, Schumacher HR, Jr. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg* 2005; 13: 37-46.
15. Horný V, Dvorák M, Vyletelka J. Kortikosteroidy v liečbe lumbálnych koreňových syndrómov. *Moprat* 2004; 175 s.
16. Zhang YK, Yang H, Zhan JK, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract* 2014; doi: 10.1111/ijcp.12359.
17. Habib G, Artul S, Chernin M, et al. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/metamethasone sodium at the knee joint on hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a case-controlled study. *J Investig Med* 2013; 61: 1104-1107.
18. Habib G, Safia A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 85-87.
19. Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. *J Pain Res* 2014; 7: 211-218.
20. IMS data_Medical index_Slovak 22013/Q2.
21. Killinger Z, Šteňová E, Lukáč L. Úskalia v liečbe nesteroidnými antiflogistikami. *Ambulantná terapia* 2004; 2: 19-22.
22. Olsen AM, Fosbol EL, Gislason GH. The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk – insight from Danish observational data. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014 Apr 1. Doi: 10.1111/bcpt.12244. [Epub ahead of print].