

Powikłania leczenia kortykosteroidami ze szczególnym uwzględnieniem choroby wrzodowej

Dorota Cibor

Katedra Gastroenterologii,
Hepatologii i Chorób Zakaźnych

Kortykosteroidy - działanie

- Przeciwzapalne
- Przeciwalergiczne
- Immunosupresyjne
- Regulacja gospodarki węglowodanowej, białkowej, lipidowej, wodno-elektrolitowej organizmu

Kortykosteroidy - działanie

- mają zdolność wiązania się z wewnątrzkomórkowymi receptorami glikokortykosteroidowymi w tkance docelowej
- transportowane są z białkiem - transkortyną, do komórek akceptorowych tkanki docelowej, gdzie uwolniony hormon lipofilny przenika w wyniku dyfuzji do cytozolu i łączy się z receptorem hGR
- receptory steroidowe są zlokalizowane zarówno w cytozolu, jak i w jądrze komórkowym. Translokacja cytozolowego kompleksu receptor-hormon do jądra komórkowego oraz następowe wiązanie ze swoistym fragmentem nici DNA aktywuje polimerazę RNA, proces transkrypcji swoistych genów w komórkach docelowych
- hormony steroidowe wpływają głównie na transkrypcję genów, w tym również na transkrypcję genów indukowanej COX-2, indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS), licznych cytokin

Kortykosteroidy - leczenie

- działanie hormonalne (terapia substytucyjna),
- przeciwzapalne,
- właściwości przeciwwuczuleniowe
- właściwości antymitotyczne (np. w ostrej białaczce limfatycznej, niektórych chłoniakach).

Kortykosteroidy - leczenie

- działanie hormonalne (terapia substytucyjna),
- przeciwzapalne,
- właściwości przeciwozuczeniowe
- właściwości antymitotyczne (np. w ostrej białaczce limfatycznej, niektórych chłoniakach).

Kortykosteroidy w leczeniu

- 7 milionów recept rocznie w Niemczech
- 10 milionów nowych recept rocznie w USA
- 10 miliardów dolarów USA rocznie

Ryzyko objawów ubocznych

- dawka: mała (< 10 mg/dzień prednizonu), średnia (10-20 mg/dzień), duża (> 20 mg/dzień).
- rodzaj kortykosteroidu: (długo lub krótko działający)
- czas trwania leczenia: (długotrwałe leczenie > 3 miesiące)
- współistniejące choroby

Kortykosteroidy - powikłania - wpływ na skórę

- zmiany trądzikowe
- rozstępy
- ścieńczenie skóry (aż do jej zaniku), zanik błon śluzowych
- wybroczyny i wylewy podskórne
- wzmożona potliwość
- nadmierne owłosienie
- utrudnione gojenie się ran

Kortykosteroidy - powikłania - wpływ na metabolizm

- zaburzenia gospodarki węglowodanowej (10-20% wzrost glikemii), cukrzyca
- zaburzenia gospodarki lipidowej i białkowej
- zaburzenia elektrolitowe- zatrzymywanie wody i jonów sodu w organizmie prowadzące do obrzęków, hipokaliemia
- niewydolność kory nadnerczy
- otyłość typu Cushinga

Kortykosteroidy - powikłania - wpływ na układ nerwowy i psychikę

- depresja jatrogenna
- skłonność do poirytowania i agresji
- zmniejszenie objętości i upośledzenie funkcji hipokampa, także poprzez zwiększenie stresu oksydacyjnego w tej części mózgowia oraz wpływ na układ dopaminergiczny
- zawroty i bóle głowy

Kortykosteroidy - powikłania - wpływ na układ ruchu

- zaburzenia wzrostu u dzieci
- osteoporoza
- osłabienie siły mięśni, miopatia

Kortykosteroidy - powikłania - inne

- wzrost ciśnienia tętniczego
- powikłania zakrzepowo-zatorowe
- zaćma i jaskra
- zaburzenia miesiączkowania
- hipogonadyzm
- zanik i niewydolność kory nadnerczy
- upośledzenie odporności
- kandydiaza jamy ustnej

Kortykosteroidy - powikłania - wpływ na układ pokarmowy

- wrzody żołądka (bardzo rzadkie); zwiększenie ryzyka głównie w połączeniu ze stosowaniem NLPZ
- dolegliwości dyspeptyczne
- zapalenie trzustki
- stłuszczenie wątroby

Nakajima A. et al. „Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases” 2009

- hipercholesterolemia (66%),
- nadciśnienie tętnicze (62%),
- bezsenność (50%),
- hipertriglicerydemia (44%),
- zwiększone łaknienie (38%),
- podwyższony poziom glikemii (18%),
- **dolegliwości dyspeptyczne (16%),**
- twarz Cushingoidalna (13%),
- kandydiaza jamy ustnej (12%)

Fardet L. „Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion" 2007

- lipodystrofia (63%)
- zaburzenia neuropsychiatryczne (52%)
- zmiany skórne (46%)
- zaburzenia miesiączkowania (39%)
- osłabienie siły mięśniowej (32%)
- nadciśnienie tętnicze (9%)

Osteoporoza

- zmniejszenie mineralnej gęstości kości (BMD) u 40-60%
- patologiczne złamania u 16-67%
- Supresja poziomów osteokalcyny
- Redukcja szczytowej masy kostnej
- Zmniejszenie objętości kory kostnej, gęstości kości i zwiększone ryzyko złamań 5 lat po menopauzie
- Najczęstsze złamania: kręgow, żeber, bioder, mostka

Osteoporoza - mechanizmy

- Zmniejszenie absorpcji jonów wapnia
- Zwiększenie sekrecji jonów wapnia z moczem
- Zwiększona aktywność osteoklastów
- Zmniejszona aktywność osteoblastów
- Zmniejszenie hormonów płciowych
- Zmniejszenie masy mięśniowej

Osteoporoza

- największa utrata masy kostnej przy stosowaniu GKS w ciągu 6-12 miesięcy
- większe narażenie osoby < 15 r.ż., > 50 r.ż., kobiety po menopauzie
- już dawka 2.5mg prednizonu na dobę może spowodować znaczący ubytek BMD

Osteoporoza - profilaktyka

- wskazania do leczenia u pacjentów przyjmujących GKS dłużej niż 2 miesiące
- przyjmowanie wapnia 1500mg na dobę (zapobieganie wtórnej nadczynności przytarczyc)
- cholekalcyferol 800j.m. na dobę

Choroba wrzodowa - przyczyny

- zakażenie *Helicobacter pylori*
- niesteroidowe leki przeciwzapalne
- silny stres
- zespół Zollingera-Ellisona
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- **kortykosteroidy (w skojarzeniu z NLPZ)**
- mastocytoza układowa
- zespół rakowiaka
- zakażenie HSV, CMV
- leki (cholerek potasu, bisfosfoniany, mykofenolan mofetylu)
- napromienianie, chemioterapia
- sarkoidoza



Choroba wrzodowa - etiopatogeneza

- zahamowanie syntezy i zmniejszenie ochronnego działania prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka,
- obniżenie produkcji śluzu żołądkowego, a w konsekwencji spadek odporności błony śluzowej żołądka na trawiące działanie soku żołądkowego
- przerost komórek okładzinowych żołądka i wzrost produkcji gastryny
- opóźnienie gojenia się wrzodów
- częstsze występowanie wrzodów jest wynikiem nie tylko działania steroidów, ale równoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Działanie NLPZ

- Hamowanie COX-1 doprowadza do zaburzenia produkcji śluzu żołądkowego, spadku produkcji dwuwęglanów, zmniejszenia przepływu krwi, czego konsekwencją jest uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
- dodatkowo NLPZ powodują redukcję przepływu kapilarnego i niedokrwienie przez zatykanie światła kapilarów

Metaanalizy ryzyka wystąpienia wrzodu u chorych stosujących GKS

- Tox et al. „Ulcusprophylaxe bei Dauertherapie mit Glukokortikoiden? 2001 - RR 2.3
- Rodriguez et al. „The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents“ 2001 - RR 1.7

Ryzyko wystąpienia wrzodu u chorych stosujących NLPZ i GKS

- Piper et al. „Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs” 1991
 - RR wystąpienia wrzodu 1.1 podczas stosowania jedynie GKS
 - RR wystąpienia wrzodu 14.6 podczas stosowania GKS i NLPZ

Kusunoki M. et al. "Risk factors and comorbidities for NSAID associated ulcer"

2007

- starszy wiek,
- dodatni wywiad w kierunku schorzeń żołądka i dwunastnicy
- wysokie dawki NLPZ;
- jednoczesne stosowanie antykoagulantów
- **kortykosteroidy**, bisfosfoniany selektywne inhibitory wychwytu serotoniny zwiększają ryzyko krwawienia z gopp

Christensen S. et al. „Perforated peptic ulcer: use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality” 2006

- stosowanie **kortykosteroidów** wiąże się z 2x większym ryzykiem śmiertelności z powodu perforacji

Weil J. „Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory Drugs” 2000

- zidentyfikowane niezależne czynniki ryzyka krwawienia z powodu wrzodu żołądka: doustne antykoagulanty (OR 7.8), dodatni wywiad w kierunku choroby wrzodowej (OR 3.8), leczenie z powodu przewlekłej niewydolności serca (OR 5.9), stosowanie **kortykosteroidów (OR 2.7)**, leczenie z powodu cukrzycy (OR 3.1), palenie papierosów (OR 1.6).



Carson et al. „The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids” 1991

- 19 880 pacjentów z astmą leczonych GKS
- Krwawienie z gopp 2.8 przypadków na miesiąc
- Krwawienie z gopp 23 przypadków na miesiąc przy stosowaniu antykoagulantów
- Krwawienie z gopp 15.9 przypadków na miesiąc przy dodatnim wywiadzie w kierunku wcześniejszego krwawienia

Leczenie choroby wrzodowej

- Eradykacja *H pylori* - schemat 3-lekowy przez 10 do 14 dni:
 - Amoksycyлина a 1000mg 2 x 1 tabl
 - Metronidazol a 500mg 2 x 1 tabl;
 - IPP (dawka podstawowa) 2 x 1 tabl

Choroba wrzodowa żołądka kontynuacja IPP przez 4 tygodnie

Leczenie choroby wrzodowej

Alternatywa - terapia sekwencyjna:

- Amoksycylina a 1000mg 2 x 1 tabl
 - IPP (dawka podstawowa) 2 x 1 tabl przez 5 dni
- Następnie:
- Klarytromycyna a 500mg 2 x 1 tabl
 - Tynidazol a 500mg 2 x 1 tabl
 - IPP (dawka podstawowa) 2 x 1 tabl przez 5 dni

Wnioski

- Wrzodotwórcze działanie kortykosteroidów nie zostało udowodnione
- Jednoczesne stosowanie NLPZ i kortykosteroidów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wrzodowej oraz krwawienia z przewodu pokarmowego
- Równoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) zmniejsza ryzyko powikłań