

# MOŻLIWE POWIKŁANIA ŚRÓD- I POOPERACYJNE U PACJENTÓW PODDANYCH DŁUGOTRWAŁEJ KORTYKOSTEROIDOTERAPII

## Possible complications intra- and postoperative patients undergoing long-term corticosteroid



Marcin Skrobich<sup>1</sup>, Katarzyna Feliksik-Skrobich<sup>2</sup>, Wojciech Kapata<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu

<sup>2</sup>Oddział Chorób Skóry, Szpital Wojewódzki w Poznaniu

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2017; 11 (1): 1–4

Praca wpłynęła: 20.09.2016; przyjęto do druku: 25.01.2017

Adres do korespondencji:

Marcin Skrobich, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 135/147, 61-545 Poznań, e-mail: marcisk@wp.pl

### Streszczenie

W artykule omówiono zagadnienie możliwych powikłań śród- i pooperacyjnych w następstwie przewlekłej steroidoterapii. Przedstawiono najczęstsze zastosowania leków steroidowych wraz występującymi działaniami niepożądanymi. Poruszono zagadnienie konieczności suplementacji steroidów w okresie okołoperacyjnym, a także ich negatywnego wpływu na proces gojenia się ran.

**Słowa kluczowe:** steroidoterapia, działania niepożądane, powikłania.

### Summary

The article discusses the issue of possible postoperative complications following chronic steroid therapy. The most frequent use of steroid medications and common side effects were described. It was discussed the necessary supplementation of steroids in the perioperative period, as well as their negative impact on the process of wound healing.

**Key words:** steroid therapy, complications, side effects.

### Wstęp

Leki steroidowe to jedne z najczęściej stosowanych związków chemicznych w medycynie. Kortykosteroidy (glikokortykosteroidy) to hormony produkowane w warstwach pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy. Do naturalnie występujących w organizmie zalicza się: kortyzol, kortykosteron, kortyzon. Historia steroidów jako leków stosowanych w medycynie zaczęła się w 1944 r., kiedy Tadeusz Reichstein po raz pierwszy stworzył syntetyczny kortyzon, za co otrzymał Nagrodę Nobla. Szybko zauważono silne działanie przeciwzapalne kortykosteroidów, jednakże przez wiele lat nie znano mechanizmu ich działania. Wysoki koszt produkcji, tj. ok. 200 dolarów za 1 gram ograniczał szerokie stosowanie steroidów w medycynie. W latach 80. poznano dokładniej wpływ steroidów na takie związki, jak leukotrieny, prostaglandyny, fosfolipaza A2, i ich działanie przeciwzapalne. Koszt produkcji został zredukowany do 0,46 dolara za 1 gram, dzięki czemu glikokortykoidy mogły stać się jednymi z najczęściej stosowanych leków [1].

### Zastosowanie steroidów w medycynie

Kortykosteroidy są używane w leczeniu wielu schorzeń. Najczęściej wykorzystywane są w pulmonologii, alergologii, onkologii, dermatologii, ortopedii, hematologii, a także w laryngologii i okulistyce. Można je stosować w formie ogólnoustrojowej, podając doustnie lub w iniekcjach domięśniowych, czy dożylnych, albo miejscowo w postaci kremów, maści i kropli. Najczęściej stosowane leki steroidowe w Polsce to: hydrokortyzon, prednizon (Encorton), prednizolon (Encortolon), metyloprednizon (Metypred), metyloprednizolon (Solu-medrol). Steroidy w postaci doustnej są używane w wielu dziedzinach medycyny. W pulmonologii są wykorzystywane dzięki działaniu przeciwzapalnemu, aktywującemu receptory adrenergiczne. Hamowanie wytwarzania IgE i uwalniania mediatorów stanu zapalnego wpływa na rozkurczanie oskrzeli, zwiększenie klirensu śluzowo-rzęstkowego oraz zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli. Kortykosteroidy znalazły zastosowanie głównie w leczeniu ciężkich przypadków astmy oskrzelowej. Należy je stosować moż-

liwie najkrócej, włączając jak najszybciej leki wziewne lub ograniczając dawkę do minimum celem uniknięcia działań niepożądanych [2]. Wykorzystywane są również w onkologii.

Wzrost niektórych nowotworów jest uzależniony od obecności hormonów; leczenie hamujące bądź stymulujące działanie określonych hormonów wywołuje efekt przeciwnowotworowy w przypadkach raka piersi, raka prostaty czy raka tarczycy. Zastosowanie hormonów steroidowych ma ponadto wpływ anabolizujący, zmniejszający spadek masy ciała charakterystyczny dla wielu zaawansowanych nowotworów. Steroidy często używane są jako leki uzupełniające w drabinie analgetycznej, pozwalając kontrolować ból pacjenta w momencie użycia dawek maksymalnych leków przeciwbólowych. Mają także wpływ na zwiększenie produkcji płytek krwi w przypadku trombocytopenii po zastosowaniu chemioterapii [3].

Glikokortykosteroidy hamują również syntezę wielu białek, takich jak różne enzymy uczestniczące w uszkodzeniu stawów obserwowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz cytokiny, które odgrywają ważną rolę w procesach immunologicznych i zapalnych, dlatego znalazły szerokie zastosowanie w reumatologii i ortopedii [4]. Glikokortykosteroidy hamują także aktywność enzymu fosfolipazy A2, przez co uniemożliwiają uwalnianie kwasu arachidonowego z błon komórkowych. W efekcie kwas arachidonowy nie jest przekształcany do mediatorów zapalenia, a w konsekwencji proces zapalny zostaje zahamowany. Glikokortykosteroidy działają też immunosupresyjnie poprzez zmniejszanie aktywności i liczby limfocytów [5].

Glikokortykosteroidy są również podstawowym lekiem stosowanym w urazach rdzenia kręgowego dzięki swojemu działaniu przeciwobrzękowemu. W neurologii stosowane są w terapii stwardnienia rozsianego; komórki układu immunologicznego przedostają się z krwi do mózgu oraz rdzenia kręgowego i niszczą ostonki mielinowe włókien nerwowych, zaś steroidy poprawiają stan chorego. Hamują reakcję zapalną i nadmierną odpowiedź układu odpornościowego i w rezultacie przerywają proces niszczenia ostonek mielinowych włókien nerwowych [6].

Hamowanie reakcji układu odpornościowego jest wykorzystywane w transplantologii celem minimalizacji ryzyka odrzutu przeszczepu. Silne działania przeciwzapalne glikokortykosteroidów wykorzystywane jest także w dermatologii do leczenia takich chorób, jak atopowe zapalenie skóry, toczeń układowy, osutki polekowe i inne [7].

### **Powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii**

Poziom zawartości steroidów w organizmie jest ściśle regulowany. Niedobór tych hormonów prowadzi do choroby Addisona, nadmiar wywołuje hiperkortyzole-

mię i zespół Cushinga. Glikokortykosteroidy wpływają na organizm, zmniejszając zużycie glukozy w tkankach, nasilają glukoneogenezę, co prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia). Wstrzymują syntezę białek w organizmie, a nasilają ich rozkład. Pod wpływem glikokortykosteroidów rozbiciu ulegają białkowe kompleksy immunologiczne, co jest przyczyną ich działania immunosupresyjnego. Zmniejszają wchłanianie wapnia z jelit, a nasilają jego wydalanie z moczem, co może powodować zaburzenia w układzie kostnym (osteoporoza). Przebudowują tkankę tłuszczową, powodując charakterystyczne przemieszczenie się jej depozytów (bawoli kark, twarz jak księżyc w pełni, otyłość brzuszna, chude kończyny), nazywane też otyłością typu Cushinga. W większych stężeniach wywołują zatrzymanie w organizmie sodu i obrzęki. Przy długotrwałym podawaniu mogą doprowadzić do zaniku tkanki limfatycznej, osłabiania działania węzłów chłonnych i zmniejszenia liczby limfocytów, a w rezultacie do wyraźnego spadku odporności organizmu. Długotrwała terapia kortykosteroidami może doprowadzić do zaniku nadnerczy, który może utrzymywać się przez lata po wstrzymaniu podawania leku. Nagłe odstawienie kortykosteroidów może doprowadzić do ostrej niewydolności nadnerczy, spadku ciśnienia, a nawet śmierci. Silne działanie immunosupresyjne osłabia naturalną odporność organizmu i sprawia, że pacjent jest bardziej podatny na wszelkiego typu infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Niekiedy zmienia się też reakcja organizmu na zakażenie, co może powodować opóźnienie diagnozy ze względu na brak typowych objawów. W okresie stosowania glikokortykosteroidów zdarzają się zaburzenia funkcji powiązanych z hormonami płciowymi i zaburzenia miesiączkowania. Utrata wapnia, znaczne obniżenie uwapnienia kości może prowadzić do osteoporozy i złamań patologicznych. Często zauważany jest wzrost poziomu cukru we krwi prowadzący do cukrzycy. Pojawiają się zaburzenia elektrolitowe – zatrzymywanie wody i jonów sodu w organizmie prowadzące do obrzęków oraz wzrostu ciśnienia tętniczego. Stosowane w ortopedii i reumatologii iniekcje steroidowe uważane były dotąd jako alternatywa do stosowania leków przeciwzapalnych (diklofenak, ketoprofen) u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka. Niestety udowodniono, że pod wpływem steroidoterapii tworzą się wrzody żołądka powodowane zahamowaniem wytwarzania prostaglandyn, pobudzających wydzielanie ochronnego śluzu w żołądku. Częste są zmiany neurologiczno-psychiatryczne, tj. zmiany nastroju: euforia, drażliwość, bezsenność, koszmary, napady szału (zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych), depresja, myśli samobójcze, skłonność do poirytowania i agresji oraz reakcje psychotyczne. Pod wpływem stosowanych kortykosteroidów mogą pojawić się także bóle mięśniowe, zaburzenia lipidowe prowadzące do otyłości, a także jaskra [8].

## Wpływ przewlekłej steroidoterapii na okres śródoperacyjny

Przewlekła steroidoterapia wywołuje zmniejszenie wydzielania hormonów kory nadnerczy, w skrajnych przypadkach może prowadzić nawet do jej zaniku. Zabiegi chirurgiczne są dużym obciążeniem dla organizmu. W normalnych warunkach utrzymuje się zwiększone stężenie kortyzolu do kilku dni po operacji. Hormony kory nadnerczy są syntetyzowane nieprzerwanie i nie mogą być magazynowane. Regeneracja organizmu wymaga podwyższonych dawek kortyzolu – jego brak może prowadzić do poważnych powikłań, zazwyczaj niewydolności krążenia i hipotensji [9]. W 1952 r. Callum George Fraser pierwszy raz zauważył, że nagłe zgony w trakcie artroplastyk wykonywanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych doustnie kortyzonem mogą być wywołane odstawieniem steroidów przed operacjami. Objawy najczęściej pojawiające się śródoperacyjnie to tachykardia, gorączka i hipotensja [10]. Dlatego istotne jest unikanie odstawiania leków steroidowych u pacjentów stosujących je w sposób przewlekły przed planowanymi operacjami. Uważa się, że w niektórych przypadkach, u wybranych chorych, należy stosować dodatkowe dawki steroidów śródoperacyjnie. Należą do nich pacjenci stosujący równowartość 10 mg prednizolonu dziennie lub więcej, stosujący terapię od minimum 3 miesięcy lub przyjmujący steroidy wziewne w dawce powyżej 1,5 mg beklometazonu. Pacjenci, którzy odstawili leki steroidowe co najmniej 3 miesiące przed operacją, nie muszą otrzymywać dodatkowej suplementacji. W przypadku drobnych zabiegów można zastosować 25 mg dożylnie hydrokortyzonu, natomiast planując większe operacje, warto włączyć 25–50 mg hydrokortyzonu co 8 godzin przez 1–3 dni zależnie od rozległości zabiegu [11].

W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano, że steroidy mają wpływ na agregację płytek krwi, osłabiając proces krzepnięcia [12]. Dlatego uważano, że długotrwałe stosowanie doustnych leków steroidowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia śródoperacyjnego i koniecznością ewentualnych transfuzji krwi [13]. W najnowszych badaniach nie wykazano jednak istotnie statystycznie zwiększonego krwawienia u pacjentów stosujących przewlekłą steroidoterapię (grupa badana obejmowała 7760 pacjentów stosujących steroidy, grupa kontrolna – ponad 360 tys. pacjentów niestosujących glikokortykosteroidów) [14]. Stosowanie steroidów przedoperacyjnie i śródoperacyjnie u pacjentów z chorobami kręgosłupa pozwala w określonym stopniu ograniczyć konieczność podawania leków przeciwbólowych lub znacznie zmniejszyć ich dawkę. Większość z tych pacjentów stosowała przewlekłe niesteroidowe leki przeciwzapalne lub opioidy. Narastające dolegliwości wymuszały zwiększanie dawek leków, co prowadziło do pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwiistości mikrocytarnej czy uzależnienia. Dzięki włączeniu

steroidów można zmniejszyć konieczne dawki leków przeciwbólowych, a co za tym idzie – ograniczyć zakres działań niepożądanych [15].

## Wpływ przewlekłej steroidoterapii na okres pooperacyjny

Długotrwałe stosowanie steroidów ma też swój wpływ na odległy wynik przeprowadzonych operacji. Największą bazę występujących powikłań po steroidoterapii zgromadził *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP), który został powołany w Stanach Zjednoczonych w 1980 r. celem zbierania różnych danych pooperacyjnych. Jak wynika z danych tego programu, 3,2% z przeprowadzonych 635 tys. operacji dotyczyło pacjentów stosujących doustne steroidy. Najczęstszym zgłaszanym powikłaniem w tej grupie pacjentów było zakażenie rany operacyjnej i zdarzało się średnio 2 razy częściej niż w grupie kontrolnej. Zakażenia ran dotyczą wszystkich rodzajów operacji od neurochirurgicznych, przez ortopedyczne i chirurgię jamy brzusznej. Niektórzy autorzy podają, że stosowanie retinoidów zmniejsza niekorzystny wpływ steroidów na gojenie się ran [16]. Stosowanie steroidów dłużej niż 30 dni przed operacją zwiększa ryzyko infekcji 2-krotnie, a 3-krotnie możliwość rozejścia się rany [14]. Podanie steroidów nawet w dużych dawkach na mniej niż 10 dni przed operacją nie ma żadnego wpływu na gojenie się ran operacyjnych [17]. Nie wykazano także zwiększonego ryzyka infekcji w przypadku rozpoczęcia steroidoterapii 7 dni po dużych zabiegach chirurgicznych [18].

Inne częste powikłania w okresie pooperacyjnym po steroidoterapii to przedłużająca się intubacja, zapalenie płuc czy niewydolność nerek. Tacy chorzy częściej byli reoperowani i częściej zdarzały się u nich zgony okołoperacyjne. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [19].

Poza działaniami niekorzystnymi wśród pozytywnych następstw stosowania steroidów można wymienić zmniejszone zużycie środków przeciwbólowych, mniej objawów nudności i wymiotów oraz mniejszą częstość występowania zatorowości [14]. Leki steroidowe stosowane są też w przypadku małopłytkowości po zabiegach chirurgicznych celem zwiększenia liczby trombocytów – mają częste zastosowanie po operacjach splenektomii z powodu chorób autoimmunologicznych, np. małopłytkowości samoistnej [20]. Kolejnym możliwym zastosowaniem leków steroidowych w okresie pooperacyjnym jest ich suplementacja w następstwie operacji usunięcia nadnerczy. Niedobór katecholamin może prowadzić do niewydolności nerek, zapaści naczyniowej i hipotonii tętnicznej. Obecnie uważa się, że konieczność podawania steroidów występuje w przypadku obustronnego usunięcia nadnerczy lub jednostronnego z powodu zespołu Cushinga [21].

## Podsumowanie

Częstość stosowania leków steroidowych przez pacjentów wymusza dobrą znajomość ich działania, a także możliwości wystąpienia powikłań. Duża część pacjentów stosujących przewlekle doustne steroidy należy do grupy chorych potencjalnie wymagających leczenia operacyjnego. Ryzyko wystąpienia w okresie pooperacyjnym trudności w gojeniu się ran jest bardzo istotne dla lekarzy operatorów. Szczególnie niebezpieczne jest to w dziedzinie ortopedii. Corocznie wzrasta liczba kontraktowanych procedur endoprotezoplastyk biodra i kolana. W chwili obecnej dochodzi do 60 tys. takich operacji rocznie w Polsce. Są to operacje wymagające najwyższej sterylności z powodu używanych implantów. Ewentualne zakażenie rany skutkuje najczęściej koniecznością reoperacji. Pacjenci ortopedyczni często stosują przewlekle leki steroidowe, np. doustnie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów lub w postaci iniekcji dostawowych w chorobie zwyrodnieniowej. Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi pacjent, który odstawił leki steroidowe co najmniej 3 miesiące przed operacją, nie musi być traktowany jako chory podwyższonego ryzyka powikłań śródoperacyjnych. Nie wymaga też dodatkowej suplementacji steroidów w związku niewydolnością kory nadnerczy. Odstawienie steroidów na 30 dni przed zabiegiem nie zwiększa ryzyka infekcji ran pooperacyjnych. Niestety, nie zawsze możliwe jest odstawienie leków steroidowych, zwłaszcza w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przewlekłej astmie oskrzelowej czy u chorych po przeszczepach. W takich przypadkach należy pamiętać o możliwych powikłaniach nagłego odstawienia steroidów.

Od kilku lat prowadzi się badania dotyczące wyprodukowania leków selektywnie modulujących receptory steroidowe: utrzymujących maksymalne działanie przeciwzapalne i zmniejszających ryzyko wystąpienia opóźnionego gojenia się ran [22]. Jednym ze sposobów może być użycie cytokin, np. wykorzystanie insulinopodobnego czynnika wzrostu (*IGF*) [23]. W przypadku mniejszych operacji wiele przeprowadzonych badań nie wykazuje istotnie większego ryzyka infekcji, a często są opisywane pozytywne aspekty, takie jak dodatkowe działanie przeciwbólowe, przeciwwymiotne lub rozszerzające drogi oskrzelowe.

4. Metypred – charakterystyka produktu leczniczego.
5. Creed TJ, Lee RW. The effects of cytokines on suppression of lymphocyte. *J Immunol* 2009; 183: 164-171.
6. Ławniczak A. Stwardnienie rozsiane – leczenie. Sposoby leczenia stwardnienia rozsianego. [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad-nerwowy/stwardnienie-rozsiane-leczenie-sposoby-leczenia-stwardnienia-rozsianeg\\_40129.html](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad-nerwowy/stwardnienie-rozsiane-leczenie-sposoby-leczenia-stwardnienia-rozsianeg_40129.html) (dostęp z 8.09.2016).
7. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, et al. Management of difficult to treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 142-151.
8. Kompendium farmakologii. Janiec W (red). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
9. Jabbour SA, Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1311-1317.
10. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J Am Med Assoc* 1952; 149: 1542-1543.
11. Milde AS, Bottiger BW, Morcos M. Adrenal cortex and steroids. Supplementary therapy in the perioperative phase. *Anaesthesist* 2005; 54: 639-654.
12. Liverani E, Banerjee S, Roberts, et al. W Prednisolone exerts exquisite inhibitory properties on platelet functions. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 1364-1373.
13. Turan A, Dalton JE, Turner PL, et al. Preoperative prolonged steroid use is not associated with intraoperative blood transfusion in non-cardiac. *Anesthesiology* 2010; 113: 285-291.
14. Ismael H, Horst M. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *Am J Surg* 2011; 201: 305-309.
15. Miller AO. Complications of intraoperative epidural steroid use in lumbar discectomy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2015; 39: 2.
16. Abdelmalek M, Spencer J. Retinoids and wound healing. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1219-1230.
17. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013; 206: 410-417.
18. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, et al. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty* 2008; 8: e9.
19. Subramanian V. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-2381.
20. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, et al. Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Korean J Hematol* 2010; 45:197-204.
21. Shen WT, Lee J, Selective use of steroid replacement after adrenalectomy. *Arch Surg* 2006; 141: 771-776.
22. Reuter KC, Loitsch SM, Dignass AU, et al. Selective Non-Steroidal Glucocorticoid Receptor Agonists Attenuate Inflammation but Do Not Impair Intestinal Epithelial Cell Restitution In Vitro. *PLoS ONE* 2012; 7: e29756.
23. Achar RA, Silva TC, Achar E, et al. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cir Bras* 2014; 29: 125-131.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Percy JL, Cole JW, Meyer EW, Karpel WJ. Preparation of Cortisone. *U.S. Patent* 1956; 2: 752, 339.
2. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma *Ann Thorac Med*. 2014 Oct-Dec; 9(4): 187-192.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp z 8.09.2016 r.).