

# GLUCOCORTICOIZII ÎN REUMATOLOGIE – CUM PREVENIM EFECTELE ADVERSE?

## *Glucocorticoids in rheumatology – how to prevent adverse effects?*

Cristina Plăișanu, Ruxandra Ionescu

*Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sf. Maria”, UMF „Carol Davila”, București*

### Rezumat

Glucocorticoizii au revoluționat tratamentul și evoluția unor patologii cu gravitate deosebită atât în sfera bolilor reumatice cât și în alte domenii medicale. Deși au o valoare terapeutică deosebită, fiind medicația de primă intenție în multe patologii, s-a observat că terapia pe termen lung este grevată de numeroase efecte adverse explicate de multiplele influențe ale acestor substanțe la nivelul întregului organism. Având în vedere necesitatea unei mai bune prevenții a efectelor secundare în practica curentă, prezentul articol conține o trecere în revistă a indicațiilor corticoterapiei în reumatologie, prezentarea principalelor efecte secundare precum și a modalităților de prevenție a acestora. Se impune o monitorizare atentă a pacientului precum și reevaluarea constantă a dozelor și necesității administrării glucocorticoizilor în funcție de evoluția patologiei de fond. Cheia prevenției efectelor adverse este echilibrarea corectă a balanței risc/beneficiu printr-o bună cunoaștere a pacientului și a posibilelor complicații ale acestui tratament.

**Cuvinte cheie:** glucocorticoizi, efecte adverse, modalități de prevenție

### Abstract

Glucocorticoids have revolutionized the evolution and treatment of extremely severe pathology, not only in rheumatology field but also in other medical areas. While having an extraordinary therapeutic value, they also carry numerous side effects explained by their multiple influences all over the body. Considering the need for a better prevention of glucocorticoids side effects in general practice, the hereby article contains a presentation of rheumatologic indications for glucocorticoid treatment, main adverse effects as well as prevention strategies. A complex patient monitoring is mandatory alongside to a constant reevaluation of glucocorticoid dosages and treatment requirement. The key for a better prevention of glucocorticoids side effects is finding the correct balance between risk and benefit, having in mind the complexity of each patient and possible complications of this treatment.

**Keywords:** glucocorticoids, adverse effects, prevention strategies

## INTRODUCERE

Descoperirea glucocorticoizilor de sinteză și utilizarea clinică a acestora pentru prima dată în anul 1948 de către Hench în poliartrita reumatoidă a generat o nouă eră în reumatologie, revoluționând tratamentul și evoluția unor patologii cu gravitate deosebită atât în sfera bolilor reumatice, cât și în alte domenii medicale. Acest eveniment important a rămas în istoria medicinei fiind marcat prin decernarea premiului Nobel doctorilor Philip Hench, Edward C.

Kendall și Tadeus Reichstein pentru descoperirea celei mai potente substanțe anti-inflamatoare și imunomodulatoare. Glucocorticoizii sunt hormoni steroizieni esențiali în menținerea homeostaziei numeroaselor funcții vitale ale organismului. Ei constituie importanți modulatori ai răspunsului imun, sunt implicați în mobilizarea substraturilor gluconeogenezei și menținerea glicemiei, stimulează gluconeogeneza hepatică, contribuie la mobilizarea acizilor grași și degradarea lipidelor. Numeroasele procese în care

Adresă de corespondență:

Dr. Cristina Plăișanu, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul „Sf. Maria”, Bd. Ion Mihalache, nr. 37-39, sector 1, Cod 011172, București

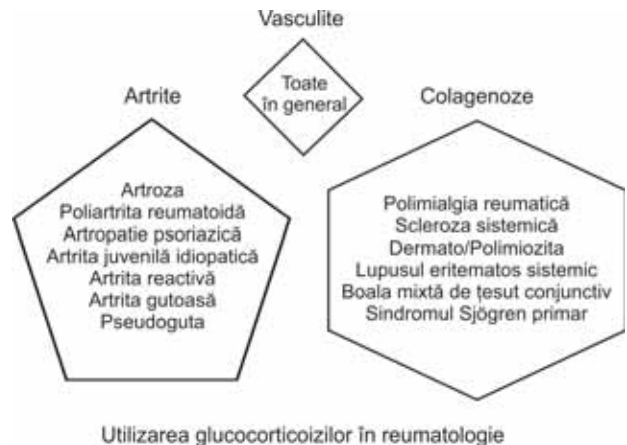
e-mail: cristef22@yahoo.com

sunt implicați devin posibile prin intermediul unor receptori ubicuitari, existând peste 16 izoforme ale acestora ce permit o amplă distribuție în toate celulele, inclusiv la nivelul creierului. Unele date sugerează că tulburările de dispoziție, insomnia, sindromul de oboseală cronică, obezitatea, sindromul metabolic, hipertensiunea, diabetul de tip 2, ateroscleroza, osteoporoza, alergiile, toate ar putea avea o componentă reglată prin intermediul glucocorticoizilor (1,2,3).

În practica medicală glucocorticoizii de sinteză sunt utilizați în special datorită proprietăților imunomodulatoare, pentru rolul lor de a suprima răspunsul imun și de a reduce inflamația. Reprezintă medicația de primă intenție în numeroase boli, incluzând scleroza multiplă, sarcoidoza, lupusul și artrita reumatoidă. Terapia pe termen scurt contribuie la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei, însă efectul benefic nu este de durată. Pe de altă parte, tratamentul îndelungat este grevat de numeroase efecte adverse dar și de generarea dependenței cu imposibilitatea renunțării ulterioare la administrare. Cu siguranță, eficiența acestor medicamente este incontestabilă, însă pe măsură ce experiența clinică a avansat s-au constatat două aspecte negative – datorită costurilor relativ reduse și instalării rapide a beneficiilor terapeutice, medicii au început să prescrie în mod intens și uneori necorespunzător aceste medicamente, ajungându-se la un real abuz în practica medicală. De asemenea, disponibilitatea pe piață a acestora a generat utilizarea lor de către pacienți chiar și fără recomandarea medicului, această situație fiind din păcate chiar și în prezent întâlnită. Aceste aspecte au conferit o aură negativă glucocorticoizilor care, deși sunt medicamente benefice și chiar salvatoare, induc acum o teamă deosebită atât în rândul medicilor, cât și a pacienților. Având în vedere numeroasele dezbatere existente în jurul lor, dar și faptul că sunt în continuare utilizați de cel puțin o treime dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă (4), este absolut necesară formularea unor ghiduri clinice pe baza cărora să poată fi corect gestionat tratamentul și potențialele riscuri asociate. Din acest motiv EULAR (European League against Rheumatism) a trasat o serie de recomandări care vizează respectarea unor reguli generale de monitorizarea a riscurilor asociate cu corticoterapia, scopul acestor recomandări fiind dezvoltarea unui cadru pe baza căruia să fie create ghidurile clinice atât de necesare în prezent (5).

## INDICAȚIILE ȘI BENEFICIILE GLUCOCORTICOIZILOR ÎN REUMATOLOGIE

La peste șase decenii de la descoperire, glucocorticoizii reprezintă în continuare cea mai importantă și frecvent utilizată clasă de agenți antiinflamatori și imunosupresivi cu eficiență deosebită în managementul numeroaselor patologii reumatice, așa cum reiese din Fig. 1. Utilizați în doze farmacologice, aceștia inhibă procesele inflamatorii exudative sau proliferative indiferent de stimulul provocator, având și efecte imunosupresoare.



**FIGURA 1.** Principalele indicații ale tratamentului cu glucocorticoizi

De remarcat că în scleroza sistemică sunt contraindicați în doză mare existând risc de declanșare a crizei renale sclerodermice, însă sunt utili în miozită sau afectare pulmonară interstițială. Ei reprezintă partea esențială a tratamentului miozitelor, polimialgiei reumatice și vasculitelor sistemice, în osteoartrite fiind administrați sub formă de injecții intra-articulare dacă există sinovită (6). Efectul antiinflamator implică inhibarea sintezei de proteoglicani, leucotriene și citokine inflamatorii, scăderea capacității neutrofililor de răspuns la stimuli inflamatori, reducerea migrării endoteliale a leucocitelor, stabilizarea membranelor lizozomale și inhibarea producerii radicalilor de oxigen. Dozele mari administrate mult timp produc scăderea nivelului de imunoglobuline, în special IgG și scăderea migrării granulocitelor la locul inflamației (7,8). Acțiunile glucocorticoizilor sunt multiple și dependente de doză, acest lucru fiind esențial în practica medicală deoarece poate avea implicații semnificative în privința potențialelor efecte adverse. Nu trebuie generalizat și considerat că dozele mici vor avea efecte similare dozelor mari, dar cu o intensitate mai mică, deoarece la doze mari apar efectele nongenomice ce nu sunt caracteristice și dozelor mici (9,10).

## EFECTELE ADVERSE ALE GLUCOCORTICOIZILOR ȘI MODALITĂȚI DE DIMINUARE A ACESTORA

Corticoterapia sistemică rămâne o strategie terapeutică importantă într-un număr vast de boli reumatice. De aceea, rolul dificil al medicului este acela de a echilibra balanța existentă între beneficiile și efectele adverse ale acestor medicamente. În acest sens se impune cunoașterea multiplelor influențe exercitate de glucocorticoizi asupra întregului organism. Ei pot cauza numeroase efecte adverse deoarece mecanismele de acțiune sunt variate la fel ca și locul în care acționează. Deși multe din efectele adverse nu pot fi influențate, trebuie știut că diminuarea dozelor și a timpului de tratament, scade riscul complicațiilor. De asemenea, există un răspuns individual al fiecărui pacient la diverse doze, unii pacienți dezvoltând efecte adverse la doze mici în timp ce alții la doze mari nu au complicații semnificative (6). Mecanismele moleculare ale efectelor adverse generate de glucocorticoizi sunt complexe și nu au fost în totalitate înțelese, însă acestea sunt mai severe în cazul administrării sistemice decât topice.

<b>Greutate corporală și redistribuția adipozității</b> – obezitate centripetă, facies în „luna plină“, „ceafă de bizon“, depozite adipoase supraclaviculare, creșterea apetitului și greutatea.
<b>Musculo-scheletale</b> – osteoporoza, osteonecroza, fracturi, atrofie musculară proximală, miopatie.
<b>Hipofizare/gonadale</b> – tulburări menstruale, scăderea libidoului, impotență, hirsutism, hipotiroidism, tulburări de creștere.
<b>Dermatologice</b> – vergeturi, striuri violacee, pletora, hiperpigmentări, hirsutism, hipertricoză, acnee, echimoze, alopecie, dermatită periorală, afectarea vindecării rănilor.
<b>Endocrinologice/Metabolice</b> – supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, intoleranță la glucoză, diabet, modificări cushingoide, hipokalemie, alcaloză metabolică, dislipidemie.
<b>Gastrointestinale</b> – gastrită, ulcer peptic, pancreatită acută, steatoză hepatică, hepatomegalie.
<b>Hematologice</b> – leucocitoză cu neutrofilie, limfocitopenie, eosinofilie, monocitopenie.
<b>Imunologice</b> – supresia sau întârzierea hipersensibilității, supresia răspunsului primar la antigen, supresia limfocitului T helper 1 și predominanta limfocitului T helper 2, predispoziție la infecții.
<b>Oftalmologice</b> – cataractă, creșterea presiunii intraoculare, glaucom.
<b>Neuropsihiatrice</b> – insomnie, tulburări de somn, iritabilitate, euforie/depresie, manie, psihoză.
<b>Renale</b> – nefrocalcinoză, nefrolitiază, uricozurie.
<b>Cardiovasculare</b> – hipertensiune arterială, infarct miocardic, AVC, insuficiență cardiacă, aritmii, modificări EKG, accelerarea aterosclerozei, retenție hidrică.

**FIGURA 2.** Principalele efecte adverse ale glucocorticoizilor

În prezent nu există un ghid de management al efectelor adverse asociate cu corticoterapia, recunoscut în mod oficial și implementat în practica curentă, însă sunt bine cunoscute numeroasele efecte adverse, prezentate în Fig. 2. Diminuarea efectelor adverse presupune investigarea extensivă a pacientului înainte de începerea terapiei, scenering-ul ținând următoarele:

- Tensiunea arterială, edeme periferice, insuficiență cardiacă.
- Factori de risc pentru osteoporoza, osteodensitometrie.
- Medicamentația pacientului, asocierea de antiinflamatoare nonsteroidiene.
- Istoric de ulcer sau alte afecțiuni gastrointestinale.
- Istoric familial de glucom, măsurarea presiunii intraoculare.
- Lipide plasmatic, glucoza urinară.

Pe parcursul tratamentului screening-ul se face în funcție de riscul individual al fiecărui pacient dar și de doza de glucocorticoizid administrată.

**Prevenția osteoporozei, osteonecrozei și riscului de fractură** – aceste efecte negative sunt dependente de doză și pot să apară la câteva luni de la administrarea corticoterapiei, chiar și în doze mici între 2,5-5 mg prednison sau echivalent. La oprirea tratamentului riscul de fractură scade rapid, mai puțin în cazul celor cu corticoterapie îndelungată. Aportul de calciu la doza de 1.000-1.500 mg/zi și vitamina D3 între 500-1.000 ui/zi este recomandat pentru prevenția demineralizării și diminuarea riscului de fractură. Bisfosfonații, alendronatul sau risendronatul, previn aceste efecte adverse la cei cu tratament cronic cu glucocorticoizi, iar suprapunerea cu vitamina D potentează beneficiile acestora. La cei care nu tolerează bisfosfonații oral, se pot administra forme parenterale – pamidronat, acid zoledronic. Femeile în postmenopauză au cel mai mare risc de osteoporoză și fractură vertebrală deci profilaxia trebuie avută în vedere în special pentru acestea, la ceilalți pacienți se impune doar dacă corticoterapia va fi de durată și au deja modificări ale densității minerale osoase (12). În 2010 American College of Rheumatology (ACR) a formulat o serie de recomandări referitoare la prevenirea și tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi. În Fig. 3 sunt prezentate recomandările de tratament pentru femeile în postmenopauză respectiv bărbații peste 50 ani (13).

Recomandări de tratament pentru femei postmenopauză și bărbați peste 50 de ani la care se inițiază/s-a inițiat terapia cortizonică cu durată > 3 luni	
Riscul	Tratament
Risc scăzut	– Alendronat, Risedronat, Acid Zoledronic la peste 7,5 mg prednison/zi
Risc mediu	– Alendronat, Risedronat la orice doză de glucocorticoid – Acid Zoledronic la peste 7,5 mg prednison/zi
Risc înalt	– Alendronat, Risedronat, Acid Zoledronic – Teriparatide la > 5 mg prednison/zi sub 1 lună sau orice doză de glucocorticoid > 1 lună

**FIGURA 3.** Profilaxia osteoporozei la pacienții cu tratament cortizonic

Se consideră că riscul de osteoporoză în contextul terapiei cortizonice crește la persoanele cu un indice de masă corporală scăzut, istoric familial de fractură de șold, fumători, consumatori de alcool, cu doze mari zilnice/cumulative de glucocorticoid, cu puls-terapie sau cu o scădere semnificativă a densității minerale osoase. Pe baza acestor factori de risc, Organizația Mondială a Sănătății a dezvoltat un instrument pentru estimarea riscului de fractură osteoporotică pe 10 ani denumit FRAX, astfel: 10% – risc scăzut, 10-20% risc mediu, peste 20% risc înalt. (14)

Recomandările ACR la categoria femei în premenopauză, respectiv bărbați sub 50 de ani, vizează doar pacienți cu istoric personal de fractură prin fragilitate, astfel:

- Între 1-3 luni corticoterapie, femei fără potențial de sarcină: Alendronat sau Risedronat la > 5 mg prednison/zi, Acid Zoledronic la > 7,5 mg prednison/zi
- Între 1-3 luni corticoterapie, femei cu potențial de sarcină – date inadecvate.
- Peste 3 luni corticoterapie, femei fără potențial de sarcină: Alendronat, Risedronat, Acid Zoledronic, Teriparatide – la orice doză de corticoterapie

Peste 3 luni corticoterapie, femei cu potențial de sarcină: Alendronat, Risedronat, Teriparatide la > 7,5 mg prednison/zi

Deși au fost publicate numeroase ghiduri de prevenție și tratament al osteoporozei cortizonice, majoritatea dovezilor existente susținând utilizarea bisfosfonaților și teriparatidei ca primă linie de tratament la adulți (15), aceasta rămâne o afecțiune insuficient tratată care generează consecințe sociale și financiare negative. În ceea ce privește osteonecroza, datele existente sunt contradictorii în privința beneficiului unui tratament cu bisfosfonați, însă se reco-

mandă prevenția avansării acestei afecțiuni prin scădere ponderală, odihnă, analgezice și antiinflamatoare non-steroidiene. În cazul unei osteonecroze avansate se impune chirurgie ortopedică cu decompresie și artroplastie.

**Prevenția miopatiei cortizonice** – Glucocorticoizii au un efect catabolic asupra musculaturii, generând atrofia mușchilor scheletici prin scăderea dimensiunii fibrelor musculare. Atrofia musculară este cauzată de scăderea sintezei proteice, dar și de creșterea degradării anumitor proteine. Există studii care sugerează că stimularea unor factori de creștere a fibrelor musculare ar putea avea implicații terapeutice în prevenirea acestui efect nedorit. Administrarea de glutamină, taurină, creatină și alți aminoacizi ar putea avea efecte benefice, însă sunt necesare cercetări suplimentare. Administrarea unor androgeni, cum ar fi testosteronul sau nandrolonul, previne scăderea masei și forței musculare induse de glucocorticoizi, iar clenbuterolul, un agonist de receptor B2-adrenergic, a fost testat experimental și se pare că diminuează efectele musculare ale dexametazonei. Administrarea vitaminei D se poate realiza atât pentru prevenția osteoporozei, cât și pentru prevenția miopatiei, ultimele studii arătând că pacienții cu afectare musculară prezintă un nivel scăzut al acesteia, sugerând un potențial rol în patogeneză, prevenția și/sau tratamentul miopatiilor (16,17,18). O modalitate non-farmacologică de prevenție este suplimentarea dietei cu proteine și efectuarea constantă de exerciții fizice de rezistență și duranță (19, 20).

**Prevenția complicațiilor oftalmologice** – Cele mai frecvente complicații sunt cataracta și creșterea presiunii intraoculare cu glaucom, mai rar keratite, embolii retiniene, maculopatii, infecții. Pacienții aflați pe doze mici sau moderate de corticoterapie sistemică cu durată peste 6-12 luni trebuie să efectueze un consult oftalmologic anual. La pacienții care relatează tulburări de vedere se impune examinare promptă de către oftalmolog. La pacienții cu risc crescut de a dezvolta glaucom indus de corticoterapie – cei cu istoric personal sau familial de glaucom cu unghi deschis, diabet zaharat, miopie severă sau boli de collagen, în special poliartrita reumatoidă, se recomandă monitorizare prealabilă și constantă a presiunii intraoculare. La pacienții cu tratament cortizonic de durată se recomandă control oftalmologic la 6 luni. Oprirea tratamentului cortizonic nu duce la remiterea cataractei, dar poate să prevină avansarea acesteia. În cazurile cu afectare semnificativă a acuității vizuale se impune tratament chirurgical (11,15).

**Prevenția complicațiilor gastrointestinale** – La pacienții care asociază corticoterapie sistemică și antiinflamatoare non-steroidiene, se impune administrarea de inhibitori de pompă protonică pentru protecția gastrointestinală. De asemenea, aceeași recomandare este valabilă și pentru cei cu risc crescut de sângerare digestivă, ulcer peptic, cei cu istoric personal de afectare digestivă, ulcer, gastrită sau la cei cu alte comorbidități, de exemplu neoplazii avansate etc. Dacă suspectăm apariția complicațiilor digestive se impune confirmare prin endoscopie digestivă superioară și administrarea tratamentului, eventual consult gastroenterologic.

**Prevenția efectelor secundare dermatologice** – Deși tratamentul afectării dermatologice asociate corticoterapiei nu a realizat rezultate deosebite, totuși s-a observat ameliorarea striaițiilor violacee prin administrarea topică de vitamina A. Se recomandă aplicarea regulată a unor creme hidratante și controlul greutateii corporale printr-o dietă hipocalorică, variațiile ponderale favorizând apariția vergeturilor. Nu se vor aplica creme ce conțin cortizon la nivelul feței, acestea cauzând acnee sau dermatită. Unele efecte secundare (hipertricoza, acneea) sunt reversibile la oprirea tratamentului.

**Prevenția complicațiilor neuropsihiatrice** – Riscul complicațiilor psihiatrice se mărește pe măsura creșterii dozelor, de aceea se impune utilizarea dozelor minim necesare pentru a trata boala de fond. Problemele psihiatrice preexistente pot fi agravate sub corticoterapie astfel că se impune investigarea atentă a pacientului în acest sens, eventual un consult psihiatric prealabil. Cele mai frecvente efecte adverse sunt insomnia, iritabilitatea, anxietatea; acestea se remit de obicei la încetarea tratamentului. Mai rar pot apărea simptome severe ca depresie, euforie, psihoză, tentative de suicid – acestea necesitând tratament psihiatric, eventual oprirea corticoterapiei. Se pot utiliza antidepressive triciclice în paralel cu corticoterapia sau noile antidepressive – sertalină, fluoxetină, venlafaxină. Tulburările de dispoziție răspund la medicația specifică tulburărilor bipolare, iar anti-psihoticele olanzapină, quetiapină și alte neuroleptice s-au dovedit a fi eficiente. Studii restrânse sugerează beneficii și la administrarea de litiu, valproat, carbamazepină, gabapentin, clonazepam. Se mai poate administra medicație anxiolitică, somnifere. (21)

**Prevenția complicațiilor infecțioase** – Dozele mai mici de 10 mg prednison sau echivalent/zi sunt asociate cu riscul cel mai mic de infecții. Infecțiile pot afecta orice organ și pot fi de natură bacteriană,

virală, parazitară, fungică. Riscul de infecții rare în mod normal este mai mare la pacienții cu corticoterapie – strongiloidoză, aspergiloză. Datele despre infecțiile virale sunt discutabile, însă anumite infecții sunt favorizate cum ar fi herpesul zoster. Se impune examinarea atentă a pacientului, tratarea infecțiilor dentare, cutanate, genitale/urinare preexistente, vaccinarea antigripală, înainte de corticoterapie. Se recomandă radioscopie pulmonară și intradermoreacție la tuberculină pentru a exclude infecția TBC, urocultura pentru a exclude infecțiile urinare. Orice infecție observată în timpul corticoterapiei trebuie tratată prompt cu medicație antibiotică, antivirală, antifungică. De asemenea, preventiv se recomandă o igienă corespunzătoare și evitarea zonelor aglomerate. (22)

**Prevenția supresiei axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale** – Cortizonicile cu timpul de înjumătățire cel mai lung, cum ar fi dexametazona, sunt asociate cu cel mai mare risc de supresie a axei. De asemenea, având în vedere că vârful secreției endogene este în cursul dimineții, administrarea în timpul nopții suprimă cel mai puternic axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană. Cea mai severă complicație este insuficiența adrenală. Această complicație rară apare în situații de stres deosebit și poate fi observată la mult timp de la retragerea cortizonicului. Nu există elemente de predicție, se impune urmărirea atentă a pacientului și când se suspectează se recomandă administrarea de glucocorticoizi. Titrarea dozelor mari de glucocorticoizi trebuie făcută progresiv, pentru a permite reglarea producției endogene. Se va trece de la doza terapeutică la doza fiziologică, apoi la retragerea completă a cortizonicului. La pacienții cu tratament pe termen scurt, sub 10 zile, indiferent de doză, întreruperea va fi imediată cu intenția de a reduce durata, dar și posibilitatea efectelor adverse. La tratamentele cu durată medie, între 10-30 de zile, reducerea dozelor se va face pe o perioadă de 2 săptămâni, la fiecare 4 zile. În scopul reducerii dozelor mari se trece pe glucocorticoizi cu acțiune scurtă/intermediară, se va face o singură administrare pe zi și se vor reduce gradual dozele. Reducerea graduală presupune, pentru doze peste 20 mg, scăderea cu maxim 25% din valoarea dozei la fiecare 4 zile, la doze între 10-20 mg reducerea va fi de maximum 2,5 mg/zi la fiecare 7 zile, iar la doze sub 10 mg reducerea va fi de maximum 2,5 mg la 15 zile. (9, 11)

**Prevenția complicațiilor metabolice și cardiovasculare** – în prezent nu există ghiduri clare bazate pe dovezi pentru monitorizarea riscului cardiovas-

cular și dislipidemieii la pacienții cu terapie cortizonică sistemică. Pacienții care primesc corticoterapie ar trebui să efectueze un profil al lipidelor serice înainte de inițierea corticoterapiei și apoi la 6-12 luni, în funcție de riscul cardiovascular asociat determinat pe baza Framingham Risk Score, iar tratamentul se va face pe baza ultimelor ghiduri cardiovasculare în acest sens (23,24). Prevenția hipertensiunii impune limitarea aportului de sodiu, scădere ponderală în caz de obezitate, exerciții fizice regulate, monitorizarea regulată a valorilor tensionale, medicație antihipertensivă. Deoarece unele studii arată creșterea riscului de insuficiență cardiacă la pacienții cu corticoterapie (25), se impunea urmărirea atentă în special a pacienților cunoscuți cardiaci. Pentru prevenția complicațiilor endocrine și metabolice se recomandă monitorizarea glicemiei serice și a hemoglobinei A1c pe parcursul tratamentului. La pacienții cu antidiabetice orale este posibil să fie necesară administrarea de insulină pe perioada tratamentului cu glucocorticoizi, iar la cei insulino-necesitați se va impune ajustarea/creșterea dozelor de insulină. Se impune o dietă hipocalorică, hiposodată, hipolipidică la pacienții cu corticoterapie de durată pentru a preveni apariția hipertensiunii, dislipidemieii, obezității. În cazul dislipidemiilor se recomandă modificarea dietei, scădere ponderală, medicație hipolipemiantă. Pentru prevenția hipokaliemiei se poate suplimenta aportul de potasiu fie dietetic, fie medicamentos.

Având în vedere necesitatea unor reguli în monitorizarea și prevenția efectelor adverse, în anul 2013 EULAR a întrunit o serie de experți – reumatologi, endocrinologi, epidemiologi – dar și pacienți, pentru a formula câteva recomandări esențiale în acest sens și referitoare la dozele medii/mari de glucocorticoizi: (5)

- Scopul și riscurile asociate corticoterapiei vor fi explicate pacientului/familiei/îngrijitorilor acestuia.
- Prezentarea măsurilor de diminuare a riscurilor, inclusiv dieta, exercițiile fizice regulate, îngrijirea corespunzătoare a rănilor;
- Pacienții cu osteoporoză sau cei cu risc de osteoporoză trebuie să beneficieze de profilaxie sau tratament;
- Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie să fie informați asupra riscului de supresie a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale;
- Medicul de familie trebuie să fie informat în privința supravegherii pacienților cu corticoterapie;

- Înainte de începerea unei doze medii – mari de corticoterapie trebuie avute în vedere comorbiditățile pacienților, cum ar fi diabetul, toleranța alterată la glucoză, ulcerul peptic, infecțiile recurente, imunosupresia, factorii de risc pentru glaucom și osteoporoză. Acești pacienți necesită supraveghere strictă pentru a echilibra raportul risc/beneficiu.
- Selectarea dozei adecvate de glucocorticoid pentru a obține răspunsul terapeutic, dar și ținând cont de riscul de tratament insuficient, respectiv efecte secundare;
- Necesitatea de corticoterapie trebuie reevaluată constant și corectate dozele de răspuns terapeutic pentru a preveni riscul de tratament insuficient și dezvoltarea efectelor adverse;
- Toți pacienții trebuie monitorizați pentru apariția efectelor adverse – diabet, hipertensiune, creștere în greutate, infecții, fracturi osteoporotice, miopatie, complicații oftalmologice, complicații dermatologice și efecte adverse neuropsihiatrice.

În privința dozelor mici de glucocorticoizi nu au fost formulate indicații speciale de monitorizare a efectelor adverse în practica medicală curentă, în afara elementelor generale de urmărire a pacientului. Deoarece sunt necesare studii suplimentare care să ofere date bazate pe dovezi în privința efectelor secundare ale cortizonicelor în doze mici, EULAR a formulat recomandări de monitorizare speciale pentru studii clinice, punând astfel în evidență necesitatea unor cercetări viitoare în acest domeniu (26).

## CONCLUZII

Glucocorticoizii au revoluționat tratamentul și evoluția unor patologii cu gravitate deosebită atât în sfera bolilor reumatice, cât și în alte domenii medicale. Deși au o valoare terapeutică deosebită, fiind medicația de primă intenție în multe patologii, s-a observat că terapia pe termen lung este grevată de numeroase efecte secundare negative explicate de multiplele influențe ale acestor substanțe la nivelul întregului organism.

Cheia prevenției acestor efecte adverse este găsirea unui punct de echilibru al balanței risc/beneficiu, aspect realizabil doar prin prisma atenției monitorizării a pacientului atât din punct de vedere al medicului curant, cât și al medicului de familie și aparținătorilor. Trebuie vizate toate posibilele complicații, iar profilaxia, respectiv tratamentul medica-

mentos al acestora, trebuie în mod obligatoriu completate cu mijloace dietetice, scădere ponderală, activitate fizică etc.

Selectarea dozelor de glucocorticoizi va avea la bază principiul minimumului necesar pentru a obține

efectul terapeutic, acest aspect fiind valabil și pentru durata tratamentului, necesitatea corticoterapiei trebuind reevaluată în mod constant pentru a preveni administrarea inutilă pe termen îndelungat.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Rohini Handa.** Corticosteroids în Rheumatology: Use, Misuse or Plain Abuse? *JAPI* april 2012, VOL. 60, www.japi.org/april\_2012
2. **Draper R.** Corticosteroids and Corticosteroid Replacement Therapy, www.patient.co.uk/doctor/corticosteroids-and-corticosteroid-replacement-therapy, Egton Medical Information Systems Limited, 2010
3. **George P. Chrousos, Tomoshige Kino.** Glucocorticoid Signaling în the Cell: Expanding Clinical Implications to Complex Human Behavioral and Somatic Disorders, *Ann N Y Acad Sci.* 2009 October; 1179: 153-166, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
4. **Caplan L., Wolfe F., Russell A.S., Michaud K.** Corticosteroid use în rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes, *J Rheumatol* 2007; 34:696-705.
5. **Duru N., van der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Andrews T., Boers M.** EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy în rheumatic diseases, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, ard.bmj.com, *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-203249
6. **Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J.** Glucocorticoid therapy. In: Firestein G.S et al., *Kelley's Textbook of Rheumatology. Vol I, 8th edition, Elsevier Saunders* 2009; pp. 863-879.
7. **Mahajan A., Tandon V.R.** Corticosteroids în Rheumatology: Friends or Foes, *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* Vol. 6, No. 4, October-December, 2005, *JIACM* 2005; 6(4): 275-80
8. **Ionescu R.** Esențialul în Reumatologie, Editura Medicală Amaltea, 2006
9. **Kirwan J.R., Power L.L.** Glucocorticoids în Rheumatic Diseases Reports on the Rheumatic Diseases Series 5, Topical Reviews, nr. 13, october 2007 www.arthritisresearchuk.org
10. **Buttgereit F., Straub R.H., Wehling M., Burmester G.R.** Glucocorticoids în the Treatment of Rheumatic Diseases, An Update on the Mechanisms of Action, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 50, No. 11, November 2004, pp 3408-3417, DOI 10.1002/art.20583, 2004, American College of Rheumatology
11. **Longui C.A.** Glucocorticoid therapy: minimizing side effects, *Jornal de Pediatria*, 2007, *J Pediatr* (Rio J). 2007; 83 (5 Suppl): S163-171. doi 10.2223/JPED.1713, www.scielo.br
12. **Romas E.** Corticosteroid – induced osteoporosis and fractures, *Aust Prescr* 2008; 31:45-9, *Australian Prescriber*, vol. 31, nr. 2, aprilie 2008
13. **Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K., Deal C., Caplan L., Chen W., Curtis J.R., Furst D.E., McMahon M., Patkar N.M., Volkmann E., Saag K.G.** American College of Rheumatology, 2010, Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2010; 62:1515-1526.
14. **FRAX–WHO Fracture Risk Assessment Tool.** World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=41
15. **Liu et al.** A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013, www.aacjournal.com/content/9/1/30
16. **Azali P., Helmers S.B., Kockum I., et al.** Low serum levels of vitamin D în idiopathic inflammatory myopathies, *Ann Rheum Dis* 2013 72: 512-516 originally published online September 19, 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201849
17. **Rasheed K., Sethi P., Bixby E.** Severe vitamin D deficiency induced myopathy associated with rhabdomyolysis. *N Am J Med Sci.* 2013; 5:334-6.
18. **Glueck C.J., Conrad B.** Severe Vitamin D Deficiency, Myopathy, and Rhabdomyolysis, *North Am J Med Sci* 2013; 5:494-5.
19. **Schakman O., Gilson H., Thissen J.P.** Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy, doi: 10.1677/JOE-07-0606 *J Endocrinol* April 1, 2008, 197 1-10
20. **Gupta A., Gupta Y.** Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocr Metab* 2013; 17:913-6.
21. **Brown E.S.** Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009
22. **Ruysen-Witrand A. et al.** Infections induced by low-dose corticosteroids în rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2010, doi:10.1016/j.jbspin.2010.02.009
23. **Framingham Risk Score (FRS)**, https://www.cvdriskchecksecure.com/FraminghamRiskScore.aspx
24. **Anderson T.J., et al.** 2012 update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease în the adult. *Can J Cardiol* 2013, 29:151-167.
25. **Souverain P.C., Berard A., Van Staa T.P., et al.** Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease în a population based case - control study, *Heart* 2004; 90:859-65
26. **Van der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Boers J.W.G, et al.** Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice, *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1913-1919. doi:10.1136/ard.2009.124958