

## Antinksčių nepakankamumas sergant astma

ADRENAL INSUFFICIENCY IN ASTHMA PATIENTS

BIRUTĖ ŽILAITIENĖ

LSMU MA Endokrinologijos klinika ir Endokrinologijos institutas

**Santrauka.** Ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais sukelia pagumburio-hipofizės ašies slopinimą ir antrinių antinksčių nepakankamumą. Sisteminiai gliukokortikoidai skiriami ir sunkios astmos gydymui, nors pastaruoju metu kontrolė dažnai pasiekama taikant biologinę terapiją. Straipsnyje apžvelgiamas antrinio antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas pacientams, gydomiems sisteminiiais gliukokortikoidais, ankstyvo antinksčių nepakankamumo nustatymas, optimali saugaus gliukokortikoidų nutraukimo strategija. Antinksčių nepakankamumas gliukokortikoidais gydomiems pacientams dažnai neįtariamas ir nediagnozuojamas dėl nespecifinių simptomų, todėl tikslinga vertinti riziką, jei sisteminiai gliukokortikoidai skiriami ilgiau nei keturias savaites. Jei prednizolono ekvivalentinė dozė yra daugiau nei 20 mg, pradedama nuo greitos mažinimo schemos, jei 20 mg ir mažiau – mažinama lėtai. Pasiekus prednizolono 5 mg ekvivalentinę dozę, tikrinamas pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymas. Taigi, gliukokortikoidų nutraukimo procesas yra ilgas ir gana sudėtingas, kartais reikalaujantis ir gydytojo pulmonologo, ir gydytojo endokrinologo dalyvavimo.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki astma, gydymas gliukokortikoidais, antinksčių nepakankamumas.

**Summary.** Long-term glucocorticoid use suppresses the hypothalamus-pituitary axis and induces secondary adrenal insufficiency. Systemic glucocorticoids are used in severe asthma management, though recently asthma control has more frequently been achieved using biological therapies. This review includes risk for secondary adrenal insufficiency evaluation in patients treated with systemic glucocorticoids, early diagnostics of adrenal insufficiency, optimal steroids discontinuation strategy. Adrenal insufficiency is frequently underdiagnosed in patients treated with glucocorticoids because of non-specific symptoms thus, adrenal insufficiency risk should be evaluated in all cases when systemic glucocorticoids are used for longer than 4 weeks. If prednisolone equivalent doses are higher than 20 mg, a more rapid discontinuation scheme can be used; if 20 mg or less – discontinuation should be slower. When prednisolone equivalent dose of 5 mg is reached, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function should be evaluated. In summary, the glucocorticoid discontinuation process is long and rather complicated, so sometimes, both pulmonologists and endocrinologists should be involved.

**Keywords:** severe asthma, use of glucocorticoids, adrenal insufficiency.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.961>

### ĮVADAS

Antrinio antinksčių nepakankamumo priežastys yra susijusios su įvairiais procesais, sutrikdančiais pagumburio ir (arba) priekinės hipofizės dalies funkciją, dėl to sumažėja steroidinių hormonų gamyba antinksčių žievėje. Dažniausia antrinio antinksčių nepakankamumo priežastis – egzogeninis gliukokortikoidų (GK) vartojimas suprafiziologinėmis dozėmis vieną mėnesį ir ilgiau. GK dažnai vartojami pulmonologijoje, ne išimtis yra ir astmos gydymas. Sunkios astmos (5–10 proc. visų astmos atvejų) kontrolė gali būti pasiekama taikant biologinę terapiją ir nutraukiant ilgalaikį gydymą geriamaisiais GK. Tačiau optimali saugaus GK nutraukimo strategija, antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas, ankstyvas nustatymas ir optimalus valdymas vis dar diskutuojami literatūroje. Ši problema dažnai nepakankamai vertinama ir kasdieniame klinikiniam darbe.

### LITERATŪROS APŽVALGA

#### Gliukokortikoidų vartojimo sukeliama antinksčių nepakankamumo rizika

Pagumburio-hipofizės ašies slopinimą ir antrinių antinksčių nepakankamumą gali sukelti GK, vartojami net ir fiziologinėmis dozėmis, bet rizika ypač didėja, vartojant suprafiziologines dozes. Tiesioginį ryšį tarp GK dozės, vartojimo trukmės ir antinksčių nepakankamumo bei Kušingo sindromo išsivystymo patvirtino ne vienas mokslinis tyrimas [1, 2]. Vis dėlto, rizika išsivystyti antinksčių nepakankamumui yra individuali. Tyrimai rodo, kad gydymo režimas taip pat susijęs su antinksčių nepakankamumo rizika. Rizika didėja, kai GK vartojami kelis kartus per dieną arba nakčiai, kai skiriamos suprafiziologinės dozės –  $\geq 5$  mg prednizolono, ilgai veikiančių GK vartojimas, sisteminiai GK, keliais būdais skiriami GK, pvz., geriamieji ir įkvepiamieji arba tepami ir intrasąnariniai (1 lentelė)

**1 lentelė. Gliukokortikoidų vartojimo sukeltos antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas**

Rizika	Bet koks GK skyrimo būdas	Sisteminiai GK (geriamieji, i/v, i/r)	Įkvepiamieji GK
Labai didelė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika	Pacientai, kuriems yra antinksčių krizė Pacientai, kuriems yra GK vartojimo anamnezė ir kušingoidinė išvaizda		
Didelė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika	Pacientai, kuriems yra GK vartojimo anamnezė ir antinksčių nepakankamumo simptomai (ne krizė ir be kušingoidinės išvaizdos)	Prednizolono $\geq 5$ mg ekvivalentas kasdien $> 4$ sav. (suaugusiems asmenims)	Didelės dozės, nepriklausomai nuo vartojimo trukmės. Flutikazono propionatas – ypač didelė rizika
		Prednizolono $\geq 2-3$ mg/m <sup>2</sup> ekvivalentas kasdien (hidrokortizonas 8–10 mg/m <sup>2</sup> ) $> 4$ sav. (vaikams)	Gydymas $> 12$ mėn., nepriklausomai nuo dozės
	Kartu vartojami CYP3A4 inhibitoriai	Ilgai besitęsiantis vartojimas vakarais (išskyrus modifikuoto veikimo preparatus)	Kai kartu vartojami kiti GK
Vidutinė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika	Pacientai be simptomų, kurie nutraukė ilgai vartotus GK mažiau nei prieš vienerius metus	Prednizolono $\geq 5$ mg ekvivalentas kasdien 2–4 sav. (suaugusiems)	Mažų, intermituojančių GK dozių vartojimas 6–12 mėn.
		Prednizolono $\geq 2-3$ mg/m <sup>2</sup> ekvivalentas kasdien (hidrokortizonas 8–10 mg/m <sup>2</sup> ) 2–4 sav. (vaikams)	
		Prednizolono $< 5$ mg ekvivalentas kasdien (suaugusiems)	
		Prednizolono $< 2-3$ mg/m <sup>2</sup> ekvivalentas kasdien (vaikams)	
		Pakartotiniai kursai, trumpesni nei 2 sav.	
		Intermituojantis ilgalaikis skyrimas	
Maža GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika	Pacientai be simptomų, kurie nutraukė ilgai vartotus GK daugiau nei prieš vienerius metus	Trumpesnis nei 2 sav. kasdienio GK vartojimo kursas	Mažos, intermituojančios dozės $< 6$ mėn.
		Pulsterapija (bet kokia dozė)	

GK – gliukokortikoidai; i/r – į raumenis; i/v – į veną.

[1, 3–5]. Mažesnė antinksčių nepakankamumo rizika yra vartojant dozes, neviršijančias fiziologinių pakaitinių dozių, skiriant GK vieną kartą per dieną arba kas antrą dieną, trumpo veikimo kortikosteroidų vartojimas (pvz., hidrokortizonas), vietškai skiriami GK [1]. Rizika nepageidaujamiems reiškiniams ir įvykiams didėja, esant 1 g kumuliacinei geriamųjų GK dozei per vienerius metus, o kai kuriems nepageidaujamiems reiškiniams esant ir mažesnei – 0,5– $<1,0$  g – kumuliacinei dozei.

Dažniausiai skiriamų sisteminių GK ekvivalentinės dozės pateikiamos 2 lentelėje [1]. Ekvivalentinės dozės taikomos tik geriamiesiems arba intraveniniams GK, jų mineralokortikoidinis veikimas nevertinamas.

### Gliukokortikoidų vartojimo pasekmės

Pacientai, ilgą laiką gydomi GK, turi būti stebimi dėl nepageidaujimų reiškinų. 2021 m. įvykusio Delphi tyrimo ekspertų susitikimo sutarime nurodoma keletas parametrų, kurių stebėsenai ekspertai pritarė, tačiau nuomonės išsiskyrė dėl būtinumo skirtingam nei bendrojoje populiacijoje širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos vertinimui, dislipidemijos ir edemų vystymosi stebėsenai [6].

Pacientas, nutraukus suprafiziologinių GK dozių skyrimą, gali turėti jatrogeninio antinksčių nepakankamumo ir jatrogeninio Kušingo sindromo simptomus

**2 lentelė. Sisteminių gliukokortikoidų veikimo trukmė ir ekvivalentinės dozės**

Gliukokortikoidai pagal veikimo trukmę	Vaistinis preparatas	Ekvivalentinė dozė
Trumpo veikimo (pusperiodis $< 12$ val.)	Hidrokortizonas	20 mg
	Kortizono acetatas	25 mg
	Deflazakortas	6 mg
Vidutinio veikimo trukmė (pusperiodis – 12–36 val.)	Prednizonas	5 mg
	Prednizolonas	5 mg
	Metilprednizolonas	4 mg
Ilgą veikimo (pusperiodis – 36–54 val.)	Deksametazonas	0,5 mg
	Betametazonas	0,5 mg

**3 lentelė. Minimalus nepageidaujamų reiškinų patikros sąrašas pacientams, gydomiems gliukokortikoidais. Delphi tyrimo ekspertų sutarimas**

Pritarta	Kontroversiška nuomonė
<ul style="list-style-type: none"> <li>Augimas (vaikams)</li> <li>Glikemija</li> <li>Kaulų mineralų tankis</li> <li>Arterinis kraujospūdis</li> <li>Patikra dėl kataraktos ir glaukomos</li> <li>Svorio pokyčiai</li> <li>Kaulų lūžių rizikos vertinimas (pvz., FRAX skalė)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos vertinimas</li> <li>Lipidograma</li> <li>Skysčių kaupimasis, edemos</li> </ul>

# Pulmonologija ir alergologija

vienu metu [1, 2] (2 lentelė). Jatrogeninio Kušingo sindromo požymiai rodo, kad šių pacientų pagumburio-hipofizės ašis yra užslopinta ir jų antinksčių nepakankamumo rizika (įskaitant antinksčių krizę) labai didelė, jei GK nutraukiami staiga arba per greitai sumažinami iki dozės, mažesnės už pakeičiamąją.

Antinksčių krizė – tai sunki, gyvybei pavojinga antinksčių nepakankamumo komplikacija, kuri galima tiek pacientams, turintiems jatrogeninių antinksčių nepakankamumą, tiek jatrogeninių Kušingo simptomų. Kiekvienais metais 6–8 proc. pacientų, sergančių antinksčių nepakankamumu, patiria antinksčių krizę, iki 6 proc. antinksčių krizių baigiasi mirtimi. Antinksčių krizę predisponuojantys veiksniai ir diagnostiniai kriterijai pateikiami 3 lentelėje [1].

## Sisteminių gliukokortikoidų nutraukimo rekomendacijos [1, 2]

Sisteminių GK nutraukimo pradžia – greitas dozės mažinimas:

- Prednizolono ekvivalentas > 40 mg per dieną – mažinti dienos dozę 5–10 mg kas savaitę iki 20 mg per dieną.
- Prednizolono ekvivalentas 20–40 mg per dieną – mažinti dienos dozę 5 mg kas savaitę iki 20 mg.
- Prednizolono ekvivalentas 10–20 mg per dieną – pereiti iš karto prie lėto mažinimo schemos.
- Pacientams, vartojantiems prednizoloną du kartus per dieną arba vakarais, pereiti prie vartojimo vieną kartą ryte.
- Pacientams, vartojantiems deksametazoną, pereiti prie ekvivalentinės prednizolono dozės.

Tolesnis GK dozės mažinimas iki nutraukimo, pasiekus 20 mg prednizolono ekvivalento dozę, yra lėtas:

- Prednizolono ekvivalentas 10–20 mg per dieną – mažinti dienos dozę 1,0–2,5 mg kas savaitę iki 10 mg per dieną. Jei išreikšti GK nutraukimo simptomai, mažinti kas dvi savaites.
- Prednizolono ekvivalentas 5–10 mg per dieną – mažinti dienos dozę 1 mg kas savaitę iki 5 mg. Jei išreikšti GK nutraukimo simptomai – mažinti kas dvi savaites.
- Prednizolono ekvivalentas 5 mg per dieną – ne nutraukti GK, kol bus dokumentuotas pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymas.
- Jei antinksčių funkcijos atsistatymas užsitęsęs – tikslinga pereiti prie 20 mg hidrokortizono skyrimo (15 mg ryte ir 5 mg po pietų).

Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymo patikra:

- Tikrinama tik pasiekus prednizolono ekvivalentinę dozę 5 mg arba vartojant hidrokortizoną 15 mg ir 5 mg 1–4 savaites. Jei rytinė kortizolio koncentracija < 100 nmol/l, išlieka antinksčių nepakankamumas, 100–270 nmol/l – galimas antinksčių

## 4 lentelė. Gliukokortikoidų vartojimo sukulto antinksčių nepakankamumo klinika

Jatrogeninis antinksčių nepakankamumas	Jatrogeninis Kušingo sindromas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bendras negalavimas, silpnumas, nuovargis</li><li>• Svaigimas, gali būti ortostatinis</li><li>• Virškinimo simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, apetito netekimas, spazmai</li><li>• Galvos skausmai, ypač rytais</li><li>• Atralgijos (ypač rankų sąnarių), mialgijos</li><li>• Besikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, lėtas sveikimas</li><li>• Blyški oda</li><li>• Hiponatremija, hipoglikemija (dažniau vaikams)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Raumenų silpnumas</li><li>• Svorio augimas, centrinis nutukimas</li><li>• Supraklavikulinis ir dorso-cervikalinis riebalų susikaupimas (buivolo kupra)</li><li>• Veido ir viršutinės kaklo dalies pletora</li><li>• „Mėnulio“ veidas</li><li>• Atrofiška oda, lengvai atsiran-dančios mėlynės, petechijos</li><li>• Aknė</li><li>• Nemiga</li><li>• Padidėjęs apetitas</li><li>• Hipertenzija</li><li>• Angliavandenių apykaitos sutrikimai</li><li>• Dirglumas, atminties sutrikimai, depresija</li></ul>

## 5 lentelė. Ūminis antinksčių nepakankamumas (antinksčių krizė)

Klinikiniai kriterijai (bent 2 iš 5)	Veiksniai, predisponuojantys antinksčių krizės išsivystymą
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotenzija arba hipovolemijos šokas</li><li>• Pykinimas arba vėmimas</li><li>• Didelis bendras silpnumas</li><li>• Karščiavimas</li><li>• Sąmonės sutrikimas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infekcijos</li><li>• Chirurginės intervencijos, ūminės ligos</li><li>• Karščiavimas</li><li>• Didelis stresas ir skausmas</li><li>• Fizinė trauma</li><li>• Didelis fizinis krūvis</li><li>• Odontologinės procedūros</li><li>• Staigus gliukokortikoidų nutraukimas, sumažinimas mažiau pakaitinės dozės</li></ul>

nepakankamumas. Abiem atvejais tikslinga tęsti GK, rekomenduojama keisti į hidrokortizoną 15 mg ir 5 mg per dieną. Jei kortizolio koncentracija > 350 nmol/l, galima saugiai nutraukti GK.

- Patikros dažnis – kas 2–3 mėn. Jei antinksčių funkcija neatsistato 1–2 metus, toliau tikrinti kas 3–6 mėn. Tiriama kortizolio koncentracija ryte, 24 val. nevarojus GK. Papildomi testai atliekami tik tais atvejais, kai kortizolio koncentracija „pilkojoje zonoje“ – Sinakteno (sintetinio adrenokortikotropinio hormono) mėginys, naktinis metyrapono mėginys, insulino mėginys. Jei atsakas mėginių metu yra ribinis, palikti tik rytinę hidrokortizono dozę arba skirti hidrokortizoną tik stresinėms situacijoms ir toliau stebėti antinksčių funkcijos atsistatymą.

Vidutinės antinksčių nepakankamumo rizikos pacientai, negydomi GK:

- Jei paciento rizika antinksčių nepakankamumui vidutinė, bet jis patiria didelį stresą – sepsis,

trauma, skubi chirurginė intervencija, esant galimybei, tikslinga atlikti atsitiktinį kortizolio tyrimą. Jei  $> 450$  nmol/l, antinksčių nepakankamumo nėra.

- Jei nėra galimybių atlikti kortizolio tyrimą, skirti stresinę GK dozę, esant antinksčių nepakankamumo įtarimui.
- Planinis chirurginis gydymas – atlikti rytinio kortizolio tyrimą, esant įtarimui, dinamiškus mėginius.

## APIBENDRINIMAS

Antinksčių nepakankamumas GK gydytiems pacientams dažnai neįtariamas ir nediagnozuojamas dėl nespecifinių simptomų, todėl tikslinga vertinti riziką, jei sisteminiai GK skiriami ilgiau nei keturias savaites. Ilgalaikio GK vartojimo nutraukimas – lėtas, kartais sudėtingas procesas, todėl jis bus sklandesnis ir mažiau paveiks paciento gyvenimo kokybę, glaudžiai

bendradarbiaujant ir gydytojams pulmonologams, ir gydytojams endokrinologams.

## LITERATŪRA

1. **Prete A, Bancos I.** Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ.* 2021;374:n1380.
2. **Gurnell M, Heaney LG, Price D, Menzies-Gow A.** Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. *J Intern Med.* 2021;290(2):240–56.
3. **Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al.** Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):633–42.
4. **Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P.** The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J.* 2013; 42:79–86.
5. **Ahmet A, Kim H, Spier S.** Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:13.
6. **Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al.** Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):871–81.