

**lek. Katarzyna Pelewicz**

**WPLYW LECZENIA GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W POSTACI  
DOŻYLNEJ NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

## Streszczenie w języku polskim

Glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*, GCs) to leki powszechnie stosowane w terapii chorób przewlekłych ze względu na ich przeciwzapalne i immunosupresyjne działanie. Możliwym działaniem niepożądanym leczenia GCs jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA), co może prowadzić do niedoczynności kory nadnerczy (ang. *adrenal insufficiency*, AI). Posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (ang. *glucocorticoid-induced adrenal insufficiency*, GI-AI) to powikłanie występujące u chorych leczonych GCs mogące skutkować zagrażającym życiu przełomem nadnerczowym. Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia GI-AI obejmują czas trwania terapii GCs, formę podawania, dawkę i siłę działania GCs, a także stosowanie leków wpływających na metabolizm GCs.

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*, EUGOGO) w leczeniu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej (ang. *Graves' orbitopathy*, GO) należy stosować dożylny puls metyloprednizolonu (ang. *intravenous methylprednisolone*, ivMP) podawane co 7 dni przez 12 kolejnych tygodni w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego w przebiegu GI-AI należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie tej choroby jest niezwykle istotne. W dotychczas opublikowanych analizach nie stwierdzono występowania AI po zakończeniu leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem ivMP według wytycznych EUGOGO. Natomiast uwagę zwraca fakt, że badania te zostały przeprowadzone na małej liczbie pacjentów, z zastosowaniem jednej metody diagnostycznej.

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl publikacji, celem których była ocena wpływu ivMP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g na funkcję kory nadnerczy. Analizę wykonano na podstawie danych 35 pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO zgodnie z zaleceniami EUGOGO. Przeprowadzone badania miały na celu: 1) analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g na czynność kory nadnerczy z użyciem testu stymulacyjnego z syntetycznym analogiem hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) w dawce 250 µg; 2) ocenę częstości występowania GI-AI w trakcie stosowania 30 mg

prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce po zakończeniu terapii ivMP 3) analizę wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na funkcjonowanie kory nadnerczy z użyciem testu stymulacyjnego z syntetycznym ACTH w dawce 1 µg; 4) szczegółowe podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat epidemiologii, patofizjologii, diagnostyki i leczenia GI-AI z uwzględnieniem dostępnych schematów odstawiania przewlekłej terapii GCs.

W **pracy nr 1** dokonano analizy wpływu leczenia pulsami ivMP na funkcję kory nadnerczy. Ocenie poddano stężenie kortyzolu w surowicy, kortyzolu w ślinie, siarczanu dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*, DHEA-S) w surowicy i ACTH w osoczu. Czternaścioro pacjentów otrzymało leczenie ivMP w skumulowanej dawce 4,5 g w 12 cotygodniowych, dożylnych wlewach. Następnie zastosowano prednizon w początkowej dawce 30 mg zmniejszanej stopniowo przez okres trzech miesięcy. Czynność nadnerczy oceniona w teście z 250 µg syntetycznego analogu ACTH była prawidłowa u wszystkich pacjentów przed podaniem 12. pulsów ivMP. Po zakończeniu leczenia prednizonem u jednego pacjenta zdiagnozowano GI-AI. Stężenie DHEA-S było istotnie niższe przed 12. pulsem ivMP i po zastosowaniu doustnego prednizonu (odpowiednio  $p=0,015$  i  $p=0,00002$ ) w porównaniu z oceną przed rozpoczęciem terapii. Stężenia DHEA-S były poniżej zakresu referencyjnego odpowiednio u jednego i trzech pacjentów przed 12. pulsem ivMP i po terapii prednizonem. Po raz pierwszy zaobserwowano obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy ( $p=0,05$ ) i ślinie ( $p=0,011$ ) po doustnym leczeniu prednizonem w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem terapii ivMP. Przedstawione badanie potwierdziło, że leczenie ivMP w łącznej dawce 4,5 g negatywnie wpływa na funkcję kory nadnerczy, powodując upośledzenie produkcji i wydzielania DHEA-S. Ponadto zaobserwowano, iż dodatkowa terapia doustnymi GCs wprowadzona po leczeniu z zastosowaniem ivMP może prowadzić do GI-AI.

W **pracy nr 2** po raz pierwszy oceniono wpływ pulsów ivMP na rezerwę nadnerczową za pomocą testu stymulacji z użyciem dożylnych formy syntetycznego analogu ACTH w dawce 1 µg. Czynność nadnerczy oceniano u 21 pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO leczonych za pomocą ivMP w cotygodniowych pulsach w łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g. Przed podaniem 1. i 12. pulsów ivMP oceniano stężenie kortyzolu i DHEA-S w surowicy oraz ACTH w osoczu. U wszystkich pacjentów przeprowadzono test stymulacji z zastosowaniem 1 µg ACTH przed zastosowaniem 12. pulsów ivMP. U dwóch nie uzyskano wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy  $\geq 18,1$  µg/dl w 30. i 60. minucie testu i zdiagnozowano GI-AI. Chorym zalecono przyjmowanie hydrokortyzonu w sytuacjach ostrego stresu jak

infekcja czy zabieg stomatologiczny. Obaj pacjenci zostali ponownie poddani ocenie w ciągu 4-7 tygodni po zaprzestaniu leczenia i wykazali prawidłową odpowiedź w teście stymulacji z 1  $\mu$ g ACTH i nocnym teście z metyraponem. U wszystkich pacjentów zaobserwowano statystycznie istotny spadek stężenia DHEA-S ( $p=0,004$ ) przed podaniem 12. pulsu ivMP w porównaniu do wartości wyjściowych. W pracy nr 2 po raz pierwszy wykazano, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może skutkować GI-AI.

W **pracy nr 3** przedstawiono podsumowanie aktualnej wiedzy na temat GI-AI i omówiono schematy leczenia GI-AI. W sposób szczegółowy przeanalizowano dotychczasowe liczne zalecenia dotyczące metod diagnostycznych GI-AI i sposobów stopniowego zmniejszania dawki GCs. Ponadto zaproponowano schemat diagnostyki GI-AI oraz odstawiania długotrwałej terapii GCs. Przedstawione w tej pracy podsumowanie stanowi przydatne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie w obliczu rozpoznawania GI-AI u pacjentów leczonych GCs pomimo zastosowania zalecanych schematów stopniowego zmniejszania dawki GCs.

Podsumowując, powyższe badania udowodniły, że leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g negatywnie wpływa na funkcję kory nadnerczy. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może wywołać GI-AI. Na podstawie uzyskanych wyników rekomenduje się ocenę czynności kory nadnerczy po zaprzestaniu stosowania GCs u pacjentów z GO leczonych cotygodniowym pulsami ivMP. W związku z powyższym u wybranych chorych należy rozważyć wykonanie testu stymulacyjnego z 1  $\mu$ g syntetycznego analogu ACTH. Przegląd wyników prezentowanych w dostępnej literaturze przedmiotu wskazuje, iż nie tylko doustne, ale także wziewne, miejscowe, donosowe, dostawowe i dożylnie stosowanie GCs może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy. Przeprowadzona analiza potwierdza, że również krótkotrwała terapia (<3 tygodnie) oraz małe dawki (<5 mg prednizonu dziennie) GCs mogą hamować oś HPA. Powyższe doniesienia potwierdzają konieczność oceny czynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia pulsami ivMP według wytycznych EUGOGO. Z uwagi na sprzeczne doniesienia nie udowodniono jednoznacznej przewagi stosowania dawki 1  $\mu$ g nad 250  $\mu$ g ACTH w diagnostyce GI-AI.

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w szczególności o charakterze prospektywnym i porównawczym, w celu określenia częstości występowania GI-AI w przebiegu terapii ivMP oraz określenia skuteczności diagnostyki GI-AI z użyciem 1  $\mu$ g i 250  $\mu$ g syntetycznego analogu ACTH.

