

©Borgis

*Lucyna Papierska¹, Danuta Kowalska²

Leczenie substytucyjne niedoczynności kory nadnerczy – jak leczyć skutecznie i bezpiecznie

Hormonal replacement in adrenal insufficiency – how to treat effectively and safely

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

² Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Bielański, Warszawa

Ordynator Oddziału: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

niedoczynność kory nadnerczy,
Hydrokortyzon, kortykoterapia,
aldosteron

Keywords

adrenal insufficiency, Hydrocortisone,
corticotherapy, aldosterone

Adres/address:

*Lucyna Papierska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Leczenie niedoczynności kory nadnerczy wydaje się proste: jego celem jest substytucja niedoborów hormonalnych przy zastosowaniu głównie glikokortykoidów, jak również mineralokortykoidów i, opcjonalnie, androgenów nadnerczowych. Jednak gdy chcemy określić dokładnie schemat takiego postępowania, pojawiają się wątpliwości. Zbyt mała w stosunku do zapotrzebowania dawka glikokortykoidów może prowadzić do przełomu nadnerczowego, ale ich przedawkowanie powoduje rozwój licznych objawów niepożądanych kortykoterapii, w tym nadmiernego przyrostu masy ciała, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego i nietolerancji glukozy. Mineralokortykoidy w nadmiarze wywierają niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, jednak ich niedobór może być przyczyną nadciśnienia u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy.

Okres półtrwania fludrokortyzonu i dehydroepiandrosteronu przekracza 20 godzin, mogą więc być one stosowane raz dziennie, rano. Okres półtrwania Hydrokortyzonu jest znacznie niższy – około 2 godzin, i żeby odtworzyć przebieg fizjologicznej krzywej stężeń kortyzolu, pacjent musi zażywać lek 2-3 razy dziennie. Nowe preparaty Hydrokortyzonu o zmodyfikowanym uwalnianiu pozwalają na uzyskanie bardziej zbliżonego do fizjologicznego profilu kortyzolemii przy jednej lub dwóch dawkach dziennie.

W artykule omówiono potencjalne powikłania kardiologiczne i metaboliczne leczenia niedoczynności kory nadnerczy. W drugiej części przedstawiono aktualnie zaaprobowane standardy leczenia oraz kilka informacji o nowych preparatach Hydrokortyzonu.

Summary

Treatment of adrenal insufficiency appears to be easy: the aim is to replace hormonal deficiency, using mainly glucocorticoids, as well as mineralocorticoids and, optionally, adrenal androgens. However, the questions occurred if we want specify doses and schedules of such treatment. Inadequacy of glucocorticoid doses may be a cause of adrenal crisis, but overdosage leads to development of various adverse effects of glucocorticoid excess, including excessive weight gain, osteoporosis, hypertension and glucose intolerance. Mineralocorticoids in excess have in general unfavorable effect on cardiovascular system, however low level of them in Addisonian patient may be a cause of hypertension.

Mineralocorticoids and dehydroepiandrosterone have half-life time over 20 hours, so they can be administered once a day, in the morning. The half-life time of Hydrocortisone is much lower – about 2 hours, and in order to mimic physiological circadian cortisol curve patients have to take tablets two or three times daily. New preparations of Hydrocortisone with modified release allow to achieve more physiological profile of cortisol with one or two administration daily.

In article the possible impact of medication using in adrenal insufficiency on metabolic and cardiovascular outcomes is discussed. In the second part the currently approved standards of the treatment and some news about new Hydrocortisone formulations are presented.

WSTĘP

Powszechnie znane są powikłania leczenia glikokortykoidami o długim lub pośrednim okresie półtrwania, stosowanych w dawkach średnich w leczeniu wielu chorób o podłożu zapalnym. Powodują one: przyrost masy ciała, nietolerancję glukozy lub cukrzycę, retencję sodu i hipokaliemię, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, osteoporozę, jaskrę i zaćmę, zmiany skórne. Niekorzystny wpływ na psychikę przejawia się często w postaci obniżenia nastroju lub wręcz depresji, rzadziej (częściej przy dawkach wyższych rzędu kilkudziesięciu gramów prednizolonu) euforii lub manii posteroïdowej, a bardzo rzadko w postaci psychoz. Jakość życia chorych poddanych przewlekłej steroidoterapii jest więc znacząco obniżona. W ostatnich latach udowodniono, że dotyczy to również chorych leczonych bardzo małymi, substytucyjnymi dawkami glikokortykoidów (1, 2).

POWIKŁANIA SUBSTYTUCYJNEJ KORTYKOTERAPII

Leczenie substytucyjne Hydrokortyzonem było bardzo długo uważane za całkowicie bezpieczne i niewpływające na jakość życia i jego długość (3). **Jednak na początku obecnego tysiąclecia dokładna analiza danych dotyczących przeżycia chorych leczonych substytucyjnymi dawkami glikokortykoidów wykazała, że ryzyko zgonów w tej grupie jest ponad dwukrotnie większe niż w całej populacji.** Chorzy z niedoczynnością kory nadnerczy umierają głównie z powodu infekcji, nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego. Obserwowano u nich również niekorzystny profil metaboliczny (hiperlipidemia, nietolerancja glukozy) i obniżoną gęstość mineralną kości. Te powikłania można wiązać ze stosowaniem przez lata zbyt wysokich dawek glikokortykoidów (4, 5). Dobowa produkcja kortyzolu przez nadnercza, oceniana początkowo na 10-15 mg/dobę, według niektórych badaczy jest znacząco niższa i nie przekracza 10 mg/dobę (6). Wydaje się, że bezpieczne maksimum podaży stosowanego egzogennie kortyzolu to, przekraczane często w terapii, 20 mg Hydrokortyzonu, podawanego w dawkach dzielonych (7). 20 mg Hydrokortyzonu odpowiada 5 mg Prednizolonu, a nie ma wątpliwości, że już 7,5 mg Prednizolonu (30 mg Hydrokortyzonu) działa niekorzystnie na układ kostny, tolerancję glukozy i układ sercowo-naczyniowy (8). Zaletą Hydrokortyzonu jest niewątpliwie jego krótki okres półtrwania, co zapobiega działaniu glikokortykoidu w godzinach nocnych. U osoby zdrowej stężenie kortyzolu w surowicy po północy przez kilka godzin jest niemal równe zeru, a to właśnie nocna obecność kortyzolu w krążeniu może powodować niekorzystne efekty metaboliczne, jak ma to miejsce u chorych z podklinicznym zespołem Cushinga (9).

Liczne badania oceniały wpływ leczenia substytucyjnego na układ kostny. **Stwierdzono, że obniżona w stosunku do równej wiekiem grupy kontrolnej gęstość mineralna kości występuje u chorych leczonych substytucyjnymi dawkami Hydrokortyzonu po**

menopauzie lub andropauzie (10). W niektórych badaniach udało się również stwierdzić liniową korelację między stosowaną dawką Hydrokortyzonu a gęstością mineralną kości (11). Nie ulega wątpliwości, że stosowanie nawet substytucyjnych dawek glikokortykoidów hamuje kościotworzenie, czego wyrazem jest obniżenie stężenia osteokalcyny w surowicy. Stężenie osteokalcyny koreluje poza tym ze stosowaną dawką Hydrokortyzonu (12). Należy jednak pamiętać o tym, że obniżona gęstość kości i zahamowanie kościotworzenia u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy mogą wynikać także z niedoboru androgenów nadnerczowych (13).

Kolejnym problemem u chorych leczonych przewlekłe glikokortykoidami są zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jednym z objawów nieleczzonej niedoczynności kory nadnerczy jest hipoglikemia, która może wynikać też ze stosowania zbyt niskiej dawki substytucyjnej Hydrokortyzonu. Czy dawki substytucyjne wystarczające dla jej uniknięcia nie powodują pogorszenia tolerancji glukozy? Pytanie jest szczególnie istotne dla chorych, u których z niedoczynnością kory nadnerczy współistnieje cukrzyca (typu 1 w przebiegu APSII albo typu 2). Badania oceniające stężenia insuliny i glukozy w teście doustnego obciążenia glukozą potwierdzają, że pole pod krzywą dla stężeń glukozy jest znacząco większe w trakcie leczenia Hydrokortyzonem niż podczas przerwy w terapii i koreluje ze stężeniem kortyzolu we krwi (14). Jednak badanie oceniające wpływ redukcji dawki Hydrokortyzonu z 30 do 15 mg nie wykazało znamiennych statystycznie różnic w stężeniu HbA1C ani glikemii na czczo, nie stwierdzono też zmian w ciśnieniu tętniczym ani parametrach echokardiograficznych (15). W innym badaniu podawano dożylny wlew z Hydrokortyzonu, odtwarzający dokładnie fizjologiczny profil kortyzolemii, a insulinooporność mierzoną w clampingu euglikemicznym porównywano z insulinoopornością podczas leczenia Hydrokortyzonem w dawce 20 mg dziennie (15 mg rano i 5 mg o godzinie 17.00) (16). W kolejnym porównywano wpływ na insulinooporność różnych schematów leczenia doustnego (maksymalnie do 20 mg Hydrokortyzonu dziennie) (17). Wyniki powyższych badań wykluczyły niekorzystny wpływ fizjologicznych dawek Hydrokortyzonu na parametry gospodarki węglowodanowej. Maksymalne stosowane w nich dawki dobowe to 30 (a w większości 20) miligramów. 30 mg Hydrokortyzonu jest odpowiednikiem 7,5 mg Prednizolonu, a to już dawka stosowana w leczeniu przeciwzapalnym i obciążona licznymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi (18). Jednocześnie jest to dawka często przekraczana w leczeniu substytucyjnym (4). Niekorzystny efekt na gospodarkę węglowodanową może wywierać też zbyt późne zażywanie Hydrokortyzonu – już zażyty o godzinie 17.00 zmienia profil glikemii (19). Z drugiej strony w zaleceniach z 2014 roku, wydanych w podsumowaniu unijnego projektu „Euradrenal”, dopuszcza się stosowanie ostatniej dawki Hydrokortyzonu 6 godzin przed snem, a w przypadkach pracy zmianowej również bardzo ma-

łych dawek (2,5 mg) wieczorem i w nocy podczas aktywności fizycznej (20).

Powikłania sercowo-naczyniowe leczenia glikokortykoidami najczęściej rozważane są w kontekście ich wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową, przez pryzmat metabolicznych czynników ryzyka rozwoju zmian naczyniowych. Należy też pamiętać o niekorzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy mineralokortykoidów, w tym syntetycznego odpowiednika aldosteronu – Fludrokortyzonu, stosowanego przede wszystkim w leczeniu pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy. Mineralokortykoidy nasilają wchłanianie zwrotne sodu w dystalnych cewkach nerkowych, zwiększają wydalanie potasu i jonów wodorowych. Pobudzają tworzenie wolnych rodników, hamują fibrylizę, nasilają włóknienie ściany naczyniowej, a ponadto powodują przerost mięśnia sercowego i rozplętkanie tkanki śródmiąższowej nerek (21, 22). Prawdopodobnie dla procesów toczących się w mięśniu serca znaczenie ma też proporcja między stężeniem aldosteronu a DHEA w myocardium (stwierdzono przewagę androgenów w zdrowym, a aldosteronu w sercu niewydolnym) (23). Większość nowoczesnych leków stosowanych w leczeniu niewydolności krążenia i nadciśnienia tętniczego blokuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Stąd też wydaje się, że stosowanie zbyt wysokich dawek Fludrokortyzonu albo przedawkowanie posiadającego aktywność mineralokortykoidową Hydrokortyzonu może być przyczyną nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych terapii substytucyjnej niedoczynności kory nadnerczy. Z drugiej strony jednak niedobór mineralokortykoidów prowadzi do hiponatremii i hipowolemii, a te z kolei pobudzają aparat przykłębkowy do wydzielania reniny. W konsekwencji zwiększa się stężenie angiotensyny I i angiotensyny II we krwi – ta ostatnia ma działanie wazokonstrykcyjne i zwiększa ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszając jednocześnie przepływ tkankowy. Poza tym hipowolemia spowodowana niedoborem mineralokortykoidów pobudza wydzielanie wazopresyny, która zmniejsza diurezę i powoduje skurcz naczyń. Za niska dawka Fludrokortyzonu może więc, tak samo jak jego przedawkowanie, wywierać niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy (24).

Przedawkowanie dehydroepiandrosteronu – androgenu nadnerczowego – szczególnie u kobiet, również może powodować nadmierny przyrost masy ciała i, obok objawów androgenizacji, ma również niekorzystny wpływ na lipidogram. Jednakże niedobór androgenów nadnerczowych również wiązany jest ze zwiększonym ryzykiem kardiologicznym (25, 26). I znów stawia to nas przed dylematem, czy uzupełniać niedobór androgenów, i przywołać pytanie, jaką dawkę stosować, aby terapia była i skuteczna i bezpieczna.

Poniżej omówiono zasady bezpiecznego prowadzenia terapii substytucyjnej glikokortykoidami, mineralokortykoidami i androgenami nadnerczowymi.

UZUPEŁNIENIE NIEDOBORU GLIKOKORTYKOIDÓW

Wydzielanie kortyzolu rozpoczyna się między godziną 2.00 a 4.00 w nocy, po nocnym pulsie ACTH z przysadki. Najwyższe stężenia przypadają na godziny poranne (około 7.00-8.00). Następnie stężenie kortyzolu stopniowo obniża się, aczkolwiek do późnych godzin popołudniowych można jeszcze zaobserwować pulsy wydzielnicze. Pulsacja ta jest niezbędna dla prawidłowego działania kortyzolu na poziomie genomu. W godzinach wieczornych stężenia kortyzolu są niskie, a między północą a godziną 1.00 w nocy praktycznie zerowe (27). Podczas leczenia zastępczego glikokortykoidami należy dążyć do odtworzenia fizjologicznego rytmu wydzielania kortyzolu. Nie da się tego osiągnąć stosując syntetyczne glikokortykoidy o pośrednim albo długim czasie działania. Glikokortykoidy te osiągną względnie stałe stężenia w ciągu dnia, a w przypadku zastosowania leku o długim czasie działania albo dwóch dawek preparatu o czasie pośrednim aktywność glikokortykoidowa utrzymuje się w godzinach nocnych. Lekiem z wyboru w leczeniu substytucyjnym powinien być Hydrokortyzon, który jest syntetycznie uzyskanym kortyzolem. Rzadziej stosowany jest octan kortyzonu, który jest prekursorem kortyzolu; jego aktywność biologiczna zależy więc od aktywności dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β -HSD-1) i jest niezwykle zmienna osobniczo (6).

Zazwyczaj przyjmuje się, że dobową produkcję kortyzolu wynosi 5 do 10 mg/m² powierzchni ciała, czyli około 10-20 mg/dobę (ciało dorosłego człowieka ma około 1,8-2 m² powierzchni). Niektóre źródła podają jednak, że jest w rzeczywistości dwukrotnie niższa (28). Aby uzyskać taką ilość kortyzolu w krążeniu, to przy uwzględnieniu osobniczych różnic w biodostępności należy podać 15-25 mg Hydrokortyzonu dziennie (odpowiednia dawka dla octanu kortyzonu to 25-37,5 mg). Stężenia kortyzolu wolnego i całkowitego w surowicy wzrastają już w pierwszej godzinie po zażyciu Hydrokortyzonu, ale obniżają się również szybko. Okres półtrwania leku wynosi niewiele ponad 2 godziny, tak więc po 7 godzinach od zażycia tabletki stężenie kortyzolu we krwi jest skrajnie niskie. Wymaga to powtórnego zażycia leku – nie później niż 6-7 godzin po dawce pierwszej. **Najlepszym sposobem leczenia jest trzykrotne zażycie Hydrokortyzonu w ciągu dnia: rano około godziny 7.00, około południa i około godziny 16.00 (ale nie później niż 6 godzin przed udaniem się na spoczynek).** Przy zażywaniu dwukrotnym, druga dawka jest stosowana z reguły między godziną 12.00 a 14.00. Poranna porcja leku powinna być najwyższa i wynosić co najmniej 1/2 dawki dobowej przy zażywaniu trzykrotnym, a co najmniej 2/3 przy dwukrotnym. Osoby zdrowe mają rano wysokie stężenie kortyzolu we krwi (godzina 7.00 to zenit dla stężenia hormonu), pierwsza dawka leku powinna być więc zażyta natychmiast po przebudzeniu się, przed wstaniem z łóżka. Jeżeli pacjent śpi długo, na przykład po powrocie z nocnej zmiany, nie zaleca się budzenia go w celu

zażycia leku – lek należy zażyć po przebudzeniu, niezależnie od godziny. Należy jednak pamiętać o tym, że wielu chorych z niedoczynnością kory nadnerczy skarży się na poranny brak apetytu i nudności po wstaniu z łóżka. W takich przypadkach uzasadnione jest bardzo wczesne zażycie pierwszej dawki i pozostanie w łóżku przez co najmniej godzinę po tabletkę. Z reguły zalecamy chorym, żeby nie zażywali Hydrokortyzonu w późnych godzinach wieczornych, ponieważ nie jest to zgodne z fizjologicznym rytmem wydzielania hormonu i może zwiększyć ryzyko powikłań korykoterapii (29-31). Od tej reguły są jednak odstępstwa. Małe dawki – 2,5 mg – Hydrokortyzonu mogą być zażywane co 4-6 godzin wieczorem i w nocy, jeżeli pacjent pracuje na nocnej zmianie. Chorzy z cukrzycą, u których dochodzi do nocnych niedocukrzeń pojawiających się pomimo korekty dawek insuliny i modyfikacji diety, również powinni przed udaniem się na spoczynek zażyć dodatkowe 2,5 mg leku (20).

Kontrola wyrównania niedoboru glikokortykoidów opiera się przede wszystkim na ocenie klinicznej pacjenta, ponieważ nie istnieje obiektywny, miarodajny wskaźnik biochemiczny lub hormonalny, którym można by się posłużyć oceniając stopień wyrównania niedoboru glikokortykoidów. W badaniu przedmiotowym i podmiotowym szukamy objawów dawki zbyt niskiej albo zbyt wysokiej. Brak apetytu, bóle brzucha, nudności, wymioty, zwiększone łaknienie soli, osłabienie, zmęczenie, bóle mięśni, hipotonia ortostatyczna, czyli objawy niedoboru glikokortykoidów świadczą o tym, że dawka Hydrokortyzonu jest zbyt niska. Nadmierny przyrost masy ciała, zaczerwienienie i zaokrąglenie twarzy, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia tolerancji glukozy to objawy przedawkowania (20).

Dawkę Hydrokortyzonu należy co najmniej podwoić podczas chorób gorączkowych. Przy dużych obciążających stresach fizycznych lub psychicznych uzasadnione jest zwiększenie dawki o 5-10 mg. Takiej samej zmiany wymaga włączenie leczenia tyroksyną, która zwiększa klirens kortyzolu. Leki, które poprzez indukcję CYP3A4 przyspieszają metabolizm kortyzolu, to: Fenobarbital, Fenytoina, Karbamazepina, Primidon, Rifampicyna, Pioglitazon. Bardzo wysokich dawek Hydrokortyzonu (nawet powyżej 50 mg dziennie) wymagają chorzy po operacyjnym leczeniu raka nadnercza, otrzymujący chemioterapię Mitotanem. Lek zwiększa klirens kortyzolu, blokuje receptor glikokortykoidowy i pobudza syntezę globuliny wiążącej kortyzol, co dodatkowo zmniejsza wolną frakcję hormonu. Jeżeli czynnik zwiększający zapotrzebowanie na kortyzol przestaje działać, należy stopniowo zredukować dawkę do dawki stosowanej uprzednio (31).

Leczenie krótkodziałającym Hydrokortyzonem, mimo podawania kilku zróżnicowanych dawek dziennie, nie odtwarza fizjologicznego rytmu wydzielania kortyzolu. **Nowe preparaty mające zapewnić korzystniejszy profil kortyzolemii to: Hydrokortyzon o dwufazowym uwalnianiu – Duocort i Hydrokortyzon o opóźnionym uwalnianiu – Chronocort.**

Tabletka Duocortu składa się z szybko uwalniającej Hydrokortyzon otoczki i wolno uwalniającego rdzenia, co znacząco przedłuża czas działania leku. Duocort należy stosować w jednej dawce porannej 20-30 mg, tuż po przebudzeniu się, co najmniej pół godziny przed jedzeniem. W przypadku znacznego wysiłku fizycznego lub stresu w drugiej połowie dnia należy zażyć dodatkowe 5 mg Hydrokortyzonu krótkodziałającego, ponieważ stężenie kortyzolu po godzinie 16.00 jest już bardzo niskie. W przypadku choroby gorączkowej zaleca się zażycie drugiej dawki Duocortu po 8-9 godzinach po dawce porannej (można też podać trzecią dawkę po kolejnych 8 godzinach) (32). Duocort jest już zarejestrowany i dostępny w Europie. Skuteczność i działania niepożądane terapii tym preparatem porównywane są z leczeniem krótkodziałającym Hydrokortyzonem w ramach trwającego obecnie programu EU-AIR, do którego włączono już 801 chorych z Wielkiej Brytanii, Niemiec i Szwecji (33).

Innym preparatem o zmodyfikowanym uwalnianiu jest Chronocort. Modyfikacja polega w tym przypadku na zastosowaniu wolno rozpuszczającej się otoczki, która opóźnia wchłanianie leku o kilka godzin. Po połknięciu tabletki Chronocortu o godzinie 22.00, zawarty w nim Hydrokortyzon zaczyna się wchłaniać po godzinie 2.00 w nocy, a maksymalne stężenie osiąga po około 8 godzinach od zażycia tabletki. Jego przewaga nad dotychczas stosowanymi preparatami polega na tym, że chory, podobnie jak zdrowy, w momencie przebudzenia ma już wysokie stężenie kortyzolu w surowicy. Żeby zapobiec obniżeniu kortyzolemii po południu, drugą dawkę leku należy zażyć rano (proponowane dawkowanie to 15-20 mg wieczorem i 10 mg rano). Chronocort jest w trakcie badań klinicznych (34, 35).

Jeżeli przewlekłe występują zaburzenia wchłaniania jelitowego uniemożliwiające stosowanie leków doustnie, stosuje się podskórny wlew leku. Takie leczenie zastosowano dotychczas u kilkunastu chorych w Europie. Pompa podobna do insulinowej podaje kortyzol ze zmienną prędkością – od 0,05 mg/m²/h 20.00-2.00 do 1,0 mg/m²/h w godzinach 2.00-8.00 (36).

UZUPEŁNIENIE NIEDOBORU MINERALOKORTYKOIDÓW

Uzupełnienie niedoboru mineralokortykoidów jest najczęściej konieczne w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, w niedoczynności wtórnej dotyczy znacznie mniejszego odsetka chorych. Syntetycznym mineralokortykoidem przeznaczonym do tej substytucji jest Fludrokortyzon, który podaje się raz dziennie, doustnie, w dawce 50-200 µg (31). Fludrokortyzon można zażywać co drugi dzień, ponieważ ma bardzo długi (> 20 godzin) okres półtrwania. Hydrokortyzon również działa na receptor mineralokortykoidowy – podanie 20 mg Hydrokortyzonu jest równoważne 50 µg Fludrokortyzonu. Jeżeli ciśnienie tętnicze w trakcie terapii Fludrokortyzonem wzrasta, stopniowo redukuje się dawkę leku, monitorując skład elektrolitowy krwi. Nie należy leku odstawiać całkowi-

cie – obecnie zaleca się równoczesne podawanie leków antyhipertensyjnych. Lekami z wyboru u chorego leczonego z powodu niedoczynności kory nadnerczy są antagoniści receptorów dla angiotensyny II (sartany), inhibitory konwertazy angiotensyny oraz, jako leki trzeciego rzutu, blokery kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny (nitrendypina, amlodypina, lerkaniidypina). Nie zaleca się podawania leków moczopędnych, a zdecydowanym błędem jest jednocześnie stosowanie Fludrokortyzonu i antagonistów receptora aldosteronowego (24).

Podczas wyrównywania niedoboru mineralokortykoidów należy monitorować: stan kliniczny chorego, ciśnienie tętnicze krwi, natremię, kaliemię i aktywność reninową osocza. Nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego, obrzęki, hipokaliemia wynikają najczęściej z przedawkowania Fludrokortyzonu. Hipotonia (czasem jedynie ortostatyczna), hiponatremia, niekiedy też hiperkaliemia świadczą o zbyt małej dawce leku. Mierzalnym wskaźnikiem wyrównywania niedoboru mineralokortykoidów jest aktywność reninowa osocza (ARO), której wartości powinny utrzymywać się w górnych granicach lub nawet nieco powyżej normy (37, 38).

UZUPEŁNIENIE NIEDOBORU ANDROGENÓW NADNERCZOWYCH

Jeżeli, mimo optymalnego wyrównania niedoboru glikokortykoidów i mineralokortykoidów, chory zgłasza złe samopoczucie, obniżenie nastroju i libido, mogą to być objawy niedoboru androgenów. Podstawowym androgenem syntezowanym w warstwie siatkowatej kory nadnerczy jest dehydroepiandrosteron (DHEA). Jest to słaby androgen o krótkim okresie półtrwania. Jego rezerwę w krążeniu stanowi siarczan (DHEAS). Oba te hormony są prekursorami dla tkankowej syntezy silniejszych androgenów. U chorych z pierwotną niedoczynnością kory

nadnerczy stężenia DHEA i DHEAS w surowicy są bliskie zeru. Stwierdzono, że suplementując niedobory androgenów u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy można uzyskać poprawę samopoczucia, nastroju i samooceny (39, 40). W niektórych badaniach udało się wykazać, że leczenie to zwiększa gęstość mineralną kości i beztłuszczową masę ciała (41). Lecząc DHEA należy mieć świadomość tego, że korzyści z terapii nie są jeszcze jednoznacznie potwierdzone i postępowanie takie wymaga dalszych badań (42).

Zalecane dawki to 10-25 mg dla kobiet i do 50 mg dla mężczyzn, zażywane rano. Monitorując leczenie dehydroepiandrosteronem należy oznaczać stężenie DHEAS w surowicy 24 godziny po zażyciu DHEA – powinno utrzymywać się ono pośrodku normy (27). U kobiet podczas leczenia mogą wystąpić objawy androgenizacji (trądzik, łojotok, hirsutyzm). W razie wątpliwości odnośnie dawki warto oznaczyć stężenie silniejszych androgenów (testosteronu i androstendionu), ponieważ nadmierna konwersja do nich może być powodem objawów niepożądanych nawet przy prawidłowych stężeniach DHEAS we krwi (43).

PODSUMOWANIE

Chociaż w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy stosowane są glikokortykoidy obciążone licznymi metabolicznymi działaniami niepożądanymi oraz mineralokortykoidy o ustalonym niekorzystnym wpływie na układ krążenia, to leczenie nimi może być bezpieczne pod warunkiem nieprzekraczania zalecanych dawek i schematów podawania. Należy dążyć do stosowania jak najmniejszych dawek leków i niepodawania ich w godzinach wieczornych. Nowe preparaty Hydrokortyzonu dające zbliżony do fizjologicznego profilu hormonu we krwi prawdopodobnie pozwolą u wielu chorych na zmniejszenie dobowej dawki Hydrokortyzonu.

PIŚMIENNICTWO

1. Øksnes M, Bensing S, Hulting AL et al.: Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 568-576.
2. Alonso N, Granada ML, Lucas A et al.: Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *Endocrinol Invest* 2004; 27(5): 449-454.
3. Mason AS: Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 744-747.
4. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G: Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4849-4853.
5. Bensing S, Brandt L, Tabarof F et al.: Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 697-704.
6. Crown A, Lightman S: Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 483-492.
7. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haeggstroem M et al.: The Impact of Glucocorticoid Replacement Regimens on Metabolic Outcome and Comorbidity in Hypopituitary Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3954-3961.
8. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E et al.: Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1119-1124.
9. Terzolo M, Bovio S, Pia A et al.: Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *EJE* 2005; 153: 307-315.
10. Valero M-A, Leon, M, Valdepenas R et al.: Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone and Mineral* 1994; 26: 9-17.
11. Zelissen P, Crougts R, van Rijk P, Raymakers J: Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 207-210.
12. Jeffcoate W: Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Annals of Clinical Biochemistry* 1999; 36: 151-157.
13. Szatmari M, Fehér T, Holló I: Dehydroepiandrosterone Sulphate and Bone Mineral Density. *Osteoporosis* 1994; 4: 84-88.
14. Al-Shoumer K, Beshyah S, Niththyananthan R, Johnston D: Effect of glucocorticoid replacement therapy on glucose tolerance and intermediary metabolites in hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology* 1995; 42: 85-90.
15. Dunne F, Elliot P, Gammage M et al.: Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 1995; 43: 623-629.

16. McConnell E, Bell P, Ennis C et al.: Effects of low-dose oral hydrocortisone replacement versus short-term reproduction of physiological serum cortisol concentrations on insulin action in adult-onset hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 195-201.
17. Suliman A, Freaney R, Smith T et al.: The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 380-387.
18. Magiakou MA: Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression Pavlaki. Chapter 14. <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal14/adrenalframe14.htm>.
19. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M et al.: Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 3082-3092.
20. Husebye ES, Allolio B, Arlt W et al.: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275(2): 104-115.
21. Odedra K, Ferro A: Neurohormones and heart failure: the importance of aldosterone. *Folia Cardiologica Excerpta* 2006; 1: 411-424.
22. Hyla-Klekot L, Pulcer B, Kokot F: The renin-angiotensin-aldosterone system – new pathogenetic and therapeutic aspects. *Arterial Hypertension* 2007; 11(4): 357-363.
23. Nakamura S, Yoshimura M, Nakayama M et al.: Possible Association of Heart Failure Status With Synthetic Balance Between Aldosterone and Dehydroepiandrosterone in Human Heart Circulation 2004; 110: 1787-1793.
24. Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ: Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82(6): 789-792.
25. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM et al.: DHEA-S Levels and Cardiovascular Disease Mortality in Postmenopausal Women: Results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4985-4992.
26. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E et al.: Low Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Predict All-Cause and Cardiovascular Mortality in Elderly Swedish Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4406-4414.
27. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A et al.: Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1548-1554.
28. Esteban N, Loughlin T, Yergey A et al.: Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 71: 39-45.
29. Ten S, New M, Maclaren N: Addison's Disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-2922.
30. Arlt W: The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059-1067.
31. Stewart PM, Krone NP: The Adrenal Cortex. [In:] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition, Elsevier, Philadelphia 2011.
32. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J: Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 719-729.
33. Ekman B, Fitts D, Marelli C et al.: European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 40.
34. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N et al.: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Delayed and Extended-Release Hydrocortisone (Chronocort™) versus Conventional Hydrocortisone (Cortef™) in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(4): 441-447.
35. Whitaker MJ, Debono M, Huatan H et al.: An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(4): 554-561.
36. Løvås K, Husebye ES: Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(1): 109-112.
37. Hahner S, Allolio B: Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(14): 2407-2417.
38. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ: The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 529-534.
39. Hunt P, Gurnell EM, Huppert FA et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease improved mood and decreased fatigue. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4650-4656.
40. Johannsson G, Burman P, Wirén L et al.: Low Dose Dehydroepiandrosterone Affects Behavior in Hypopituitary Androgen-Deficient Women: A Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2046-2052.
41. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE et al.: Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Controlled Trial. *JCEM* 2008; 93: 400-409.
42. Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S: Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(1): 25-32.
43. Legrain S, Massien Ch, Lahlou N et al.: Dehydroepiandrosterone Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3208-3217.

otrzymano/received: 30.10.2015
 zaakceptowano/accepted: 23.11.2015