

**PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER**

## Zasady postępowania u chorych z rozpoznaniem astmy ciężkiej leczonych glikokortykosteroidami systemowymi – zalecenia ekspertów dotyczące redukcji dawek i odstawiania tych leków

Principles of management of severe asthma patients treated with systemic glucocorticosteroids – Experts' recommendations on dose reduction and discontinuation of these drugs

Aleksandra Kucharczyk<sup>1</sup>, Lucyna Bednarek-Papierska<sup>2</sup>, Adam Barczyk<sup>3</sup>, Piotr Kuna<sup>4</sup>, Marita Nittner-Marszalska<sup>5</sup>, Andrzej Obojski<sup>5</sup>, Paweł Śliwiński<sup>6</sup>, Maciej Kupczyk<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław, Polska

<sup>6</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, II Klinika Chorób Płuc, Warszawa, Polska

<sup>7</sup>Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii z Odcinkiem dla Dzieci, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, Łódź, Polska

### STRESZCZENIE

Zgodnie z obowiązującymi standardami (GINA 2021) u chorych na astmę ciężką przewlekła terapia doustnymi glikokortykosteroidami jest leczeniem ostatniego wyboru. Musi być ograniczona wyłącznie do osób, u których wykluczono możliwość zastosowania terapii biologicznych, a inne interwencje okazały się nieskuteczne, ponieważ zastosowanie nawet pojedynczych dawek glikokortykosteroidów systemowych wiąże się z ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych. Dlatego też w każdym przypadku należy dążyć do optymalnej kontroli astmy, a każdy chory powinien być monitorowany pod kątem oceny liczby zaostrzeń i stosowania glikokortykosteroidów systemowych. Pozwoli to na identyfikację pacjentów nieleczonych optymalnie, którzy powinni być kierowani do ośrodków specjalistycznych w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej i ewentualnego włączenia terapii biologicznej. U większości pacjentów umożliwia to redukcję liczby zaostrzeń, a także istotne zmniejszenie lub odstawienie przyjmowanych przewlekłe doustnych glikokortykosteroidów, których stosowanie powinno być znacząco ograniczane z uwagi na liczne działania niepożądane. Dużym problemem jest odstawianie doustnych glikokortykosteroidów, ponieważ u ponad połowy chorych po dłuższym czasie stosowania tych leków pojawiają się objawy niewydolności kory nadnerczy. Są to pierwsze rekomendacje dotyczące propozycji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

## SŁOWA KLUCZOWE

ciężka astma, glikokortykosteroidy systemowe, glikokortykosteroidy doustne, leki biologiczne.

## ABSTRACT

According to GINA guidelines chronic therapy with oral glucocorticosteroids in patients with severe asthma must be limited to those who have been excluded from biological therapies, and other interventions have proved unsuccessful, as the use of even single doses of systemic glucocorticosteroids is associated with the risk of severe side effects. Therefore, optimal asthma control should be pursued in all cases, and each patient must be monitored for the number of exacerbations and the use of systemic corticosteroids. This will allow the identification of patients who are not optimally treated, who should be referred to specialist centers in order to deepen the differential diagnosis and possibly initiate biological therapy. In most patients, this enables a reduction in the number of exacerbations, as well as a significant dose reduction or withdrawal of long-term oral glucocorticosteroids, the use of which should be significantly limited due to numerous side effects. Discontinuation of oral glucocorticosteroids is a major problem, as symptoms of adrenal insufficiency develop in more than half of patients after prolonged use of these drugs. These are the first recommendations regarding the proposed diagnostic and therapeutic management in this group of patients.

## KEY WORDS

severe asthma, systemic glucocorticosteroids, oral glucocorticosteroids, biologics.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Aleksandra Kucharczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska, e-mail: olakucharczyk@gmail.com

## WPROWADZENIE

Astma to jedno z najczęstszych schorzeń przewlekłych. Dotyczy ponad 340 milionów ludzi na świecie, przy czym w dalszym ciągu, pomimo szerokiego dostępu do nowoczesnych, skutecznych leków wziewnych, u około 20–25% nie udaje się uzyskać kontroli choroby, co prowadzi do stopniowego pogarszania się funkcji płuc i zwiększonego ryzyka pojawiania się zaostrzeń. Jest również powodem znacznego obciążenia socjo-ekonomicznego społeczeństwa. Jak podają dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w Polsce finansowanie z powodu astmy obejmuje około 2 milionów osób, a u 5% rozpoznawana jest ciężka postać choroby [1].

Zgodnie z definicją GINA (*Global INitiative for Asthma*) astma ciężka to taka postać choroby, w której, pomimo stosowania się chorego do zaleceń i wykluczenia przyczyn, które mogłyby mieć wpływ na jej przebieg, nie udaje się uzyskać kontroli w trakcie leczenia na 4. lub 5. stopniu [duże dawki wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym astmę (zwykle długo działającym  $\beta_2$  agonistą; *long acting beta agonists* – LABA) lub przewlekle stosowanym glikokortykosteroidem doustnym (dGKS)] albo dochodzi do

pogorszenia kontroli przy próbie redukcji intensywnego leczenia [2].

W latach 50. i 60. XX wieku podstawą leczenia astmy były GKS systemowe. Stosowanie tych leków związane jest jednak z występowaniem wielu działań niepożądanych dotyczących praktycznie każdego narządu. Obserwuje się między innymi otyłość z charakterystycznym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej (kark bawoli, sylwetka cushingoidalna), cukrzycę, osteoporozę i miopatię, przyspieszony rozwój miażdżycy, zaciemnienie i jaskrę, nadciśnienie tętnicze, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: euforię lub niepokój, stany hipomaniakalne, depresję, psychozę czy zaburzenia snu. Nieco rzadziej występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki czy stłuszczenie wątroby. Bardzo charakterystyczne są zmiany atroficzne dotyczące skóry i tkanki podskórnej, objawiające się sinoczerwonymi rozstępami skóry, ale mogą się również pojawiać wybroczyny, zmiany trądzikowe i łagodny hirsutyzm. Stwierdza się też zaburzenia gojenia ran i przerzedzenie włosów. Długotrwałe stosowanie GKS prowadzi do hamowania wydzielania hormonów przysadkowych, w tym ACTH, a u co najmniej połowy chorych do wtórnej, polekowej niedoczynności kory

nadnerczy [3]. Wyniki badań dotyczących przewlekłego stosowania dGKS zarówno przewlekłe, jak i doraźnie, w trakcie zaostrzeń u chorych na astmę potwierdzają, że ryzyko rozwoju zdarzeń niepożądanych zależy od skumulowanej dawki przyjętych przez pacjenta GKS. W jednym z nich, obejmującym grupę ponad 72 tysięcy chorych na astmę wykazano, że u osób, które w ciągu roku otrzymały 4 lub więcej recept na dGKS, istotnie wzrosło ryzyko pojawienia się osteoporozy, nadciśnienia tętniczego, otyłości, cukrzycy typu 2, owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, złamań i zaćmy (OR: 1,21–1,44) [4]. W innej pracy stwierdzono, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych narasta wraz ze zwiększaniem się skumulowanej i średniej dziennej ekspozycji na GKS systemowe i już 0,5 g dawki skumulowanej (w czasie całego życia) zwiększa na przykład ryzyko rozwoju cukrzycy, a przy czterech cyklach dGKS przyjętych w ciągu życia, co oznacza skumulowaną ekspozycję na dGKS wynoszącą zaledwie 0,5– < 1,0 g, rośnie szansa wystąpienia już niemal wszystkich powikłań leczenia GKS systemowymi [5]. Z przedstawionych powodów obecnie obowiązujące standardy GINA jednoznacznie podkreślają konieczność unikania przewlekłego stosowania dGKS, jeśli dostępne są inne opcje terapeutyczne.

Mimo to w Polsce systematycznie zwiększa się liczba chorych stosujących dGKS nie tylko z powodu zaostrzeń, lecz także przewlekłe. Wyniki opracowane na podstawie danych NFZ pokazują, że w latach 2013–2019 w grupie chorych z rozpoznaną astmą lub nakładaniem astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) przynajmniej jedną dawkę dGKS w ciągu roku otrzymało od 75 041 (2013 rok) do 95 139 chorych (2019 rok), a przewlekłe, przez cały rok (łączna dawka prednizolonu > 1,8 g) leczonych było od 10 344 (2013 rok) do 17 533 (2019 rok) osób [6]. Podobnie duża grupa chorych włączanych do programu lekowego B.44 [7] leczenia ciężkiej astmy przed otrzymaniem leczenia biologicznego była przez długi czas poddawana przewlekłej terapii GKS systemowymi (43%, 45% i 38%, odpowiednio dla omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabu) [8].

Dlatego też ważne jest ustalenie, dlaczego pomimo istnienia tak wielu dowodów na szkodliwość ich działania, stosowane ogólnie GKS nadal są tak bardzo nadużywane w leczeniu chorych na astmę. W próbie odpowiedzi na to pytanie zidentyfikowano następujące błędy, których efektem jest zbyt częste, przewlekłe stosowanie tych leków:

- 1) traktowanie dGKS jako taniej i wygodnej alternatywy dla leków wziewnych;
- 2) zbyt szybkie włączanie przewlekłej terapii dGKS przed próbą zmiany czynników modyfikowalnych, takich jak:
  - a) nieprawidłowa technika inhalacji,
  - b) niestosowanie się chorego do zaleceń,

- c) obecność czynników ryzyka wystąpienia napadów astmy oskrzelowej (ekspozycja na alergeny, dym tytoniowy, narażenie na drażniące substancje w miejscu pracy lub w domu, przyjmowanie przez osoby wrażliwe niektórych leków, np.  $\beta$ -blokerów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych),
  - d) obecność lub niewłaściwe leczenie innych schorzeń, które mogą mieć wpływ na brak kontroli astmy (towarzyszące choroby atopowe, otyłość, GERD, przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zaburzenia psychiatryczne);
- 3) nieoptymalne leczenie dGKS:
    - a) w zaostrzeniach astmy obserwuje się tendencję do stosowania za wysokiej dawki GKS podawanych przez zbyt długi czas,
    - b) niepodejmowanie prób redukcji dawek lub odstawiania dGKS przyjmowanych przewlekłe;
  - 4) nieinformowanie pacjentów o ryzyku wynikającym z samodzielnego, niepodlegającego kontroli lekarskiej włączania lub przedłużania terapii dGKS;
  - 5) niewystarczająca wiedza lekarzy na temat leczenia biologicznego;
  - 6) niekierowanie chorych do ośrodków specjalistycznych zajmujących się astmą ciężką w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej i optymalizacji leczenia.

Błędy te prowadzą do nieoptymalnego leczenia chorych, którzy zamiast skutecznego i bezpiecznego leczenia biologicznego otrzymują GKS systemowe.

To powoduje, że konieczne jest stworzenie zaleceń dotyczących stosowania GKS u chorych na astmę ciężką. Zapobiegają one nadużywaniu tych leków, ułatwią chorym dostęp do leczenia biologicznego, a także dostarczą wskazówek dotyczących metod redukcji, a następnie odstawienia GKS systemowych u pacjentów, którzy przyjmują te leki przewlekłe.

## REKOMENDACJE DOTYCZĄCE STOSOWANIA DOUSTNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW U CHORYCH NA ASTMĘ

W tej części przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania dGKS u chorych na astmę (tab. 1). U chorych, u których GKS włączane są z powodu zaostrzenia astmy, należy pamiętać, że leczenie to powinno trwać jak najkrócej (u osób dorosłych 5–7 dni) w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 50 mg), przy czym preferuje się doustną drogę podawania. Przy wyborze leku trzeba pamiętać, że w przypadku włączenia terapii deksametazonem leczenie nie powinno przekraczać 2 dni ze względu na największe ryzyko rozwinięcia się powikłań metabolicznych po tym preparacie. Trzeba zaznaczyć, że każdy chory, u którego w ciągu roku wystąpiły przynajmniej dwa

**TABELA 1.** Rekomendacje i komentarze ekspertów dotyczące stosowania doustnych glikokortykosteroidów w zaostrzeniach astmy i w leczeniu przewlekłym chorych na astmę ciężką

Wskazanie do leczenia	Rekomendacja	Komentarz ekspertów
zaostrzenia astmy	<p>w leczeniu zaostrzeń astmy oskrzelowej dGKS należy stosować jak najkrócej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęściej 5–7 dni u osób dorosłych i nastolatków</li> <li>• 3–5 dni u dzieci w wieku 6–11 lat</li> </ul> <p>w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg m.c./dobę, do maksymalnie 50 mg/dobę u dorosłych i nastolatków lub</li> <li>• 1–2 mg/kg m.c./dobę; maksymalnie 40 mg/dobę u dzieci [2]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu zaostrzeń astmy preferuje się doustną drogę podawania GKS, przy czym leki te powinny być stosowane przez możliwie krótki czas [10]</li> <li>• gdy włączone zostanie leczenie doustnym deksametazonem, terapia tym lekiem nie powinna trwać dłużej niż 2 dni ze względu na możliwość rozwinięcia się powikłań metabolicznych</li> <li>• każdy chory wymagający w ciągu roku dwóch lub więcej kursów leczenia dGKS powinien być skierowany do oceny specjalisty</li> </ul>
terapia przewlekła astmy	<p>w leczeniu przewlekłym astmy ciężkiej dGKS są terapią ostatniego wyboru i powinny być stosowane jedynie wtedy, gdy nie można zastosować terapii biologicznej, a inne interwencje okazały się nieskuteczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowane przewlekłe dGKS powinny być stosowane w możliwie najmniejszej dawce, a chory powinien być systematycznie monitorowany pod kątem pojawienia się działań niepożądanych i możliwości optymalizacji terapii (redukcji lub odstawienia dGKS)</li> <li>• każdy chory przyjmujący przewlekłe dGKS powinien być poddawany systematycznej ocenie specjalistycznej</li> <li>• w leczeniu przewlekłym astmy ciężkiej nie zaleca się leczenia preparatami deksametazonu, solu-medrolu i domięśniowymi preparatami <i>depot</i> ze względu na szczególnie silny potencjał wywoływania niepożądanych działań ogólnoustrojowych i hamowania czynności kory nadnerczy</li> <li>• zasady redukcji dawki dGKS u chorych leczonych przewlekłe są opisane na rycinie 2</li> </ul>

zaostrzenia wymagające włączenia GKS przez okres dłuższy niż 3 dni, powinien być skierowany albo do specjalisty (alergolog lub pulmonolog), albo bezpośrednio do ośrodka zajmującego się diagnostyką i leczeniem biologicznym chorych na astmę ciężką (ryc. 1).

W przypadku leczenia przewlekłego dGKS chorych na astmę ciężką należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującymi standardami (GINA 2021) przewlekła terapia dGKS jest leczeniem ostatniego wyboru i musi być ograniczona wyłącznie do osób, u których wykluczono możliwość zastosowania terapii biologicznych, a inne interwencje okazały się nieskuteczne. Przy wyborze preparatu trzeba pamiętać, że w tym przypadku zdecydowanie nie zaleca się obecnie stosowania preparatów deksametazonu, solu-medrolu i domięśniowych preparatów *depot* ze względu na szczególnie silny potencjał wywoływania niepożądanych działań ogólnoustrojowych oraz hamowania czynności kory nadnerczy. Jeśli jednak przewlekłe leczenie dGKS okaże się niezbędne, przyjmowane przewlekłe dGKS powinny być stosowane w możliwie najmniejszej dawce, a chory powinien być systematycznie monitorowany pod kątem pojawienia się działań niepożądanych i możliwości optymalizacji terapii (redukcji lub odstawie-

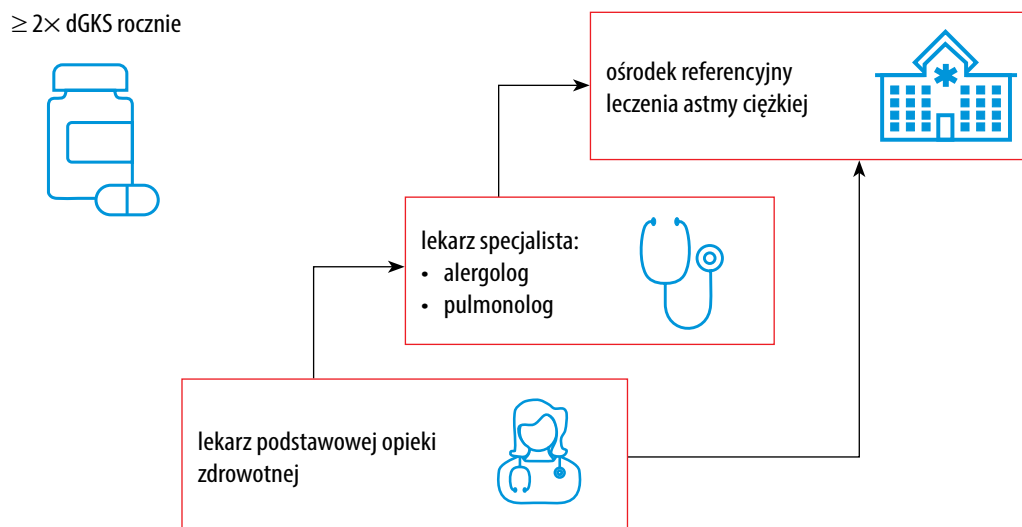
nia dGKS). Należy w związku z tym podejmować okresowo próby redukcji dawek dGKS, a każdy chory powinien być poddany ocenie specjalistycznej.

**ZALECENIA DLA LEKARZY PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ ORAZ ALERGOLOGÓW I SPECJALISTÓW CHORÓB PŁUC PRACUJĄCYCH POZA OŚRODKAMI SPECJALIZUJĄCYMI SIĘ W LECZENIU ASTMY CIĘŻKIEJ DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA Z CHORYMI NA ASTMĘ, U KTÓRYCH KONIECZNE BYŁO WŁĄCZENIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW SYSTEMOWYCH**

Każdy chory, który z powodu zaostrzenia objawów astmy otrzymał przynajmniej dwa kursy dGKS w ciągu roku lub przyjmuje te leki przewlekłe, powinien być skierowany do oceny specjalistycznej lub bezpośrednio do ośrodka prowadzącego leczenie biologiczne astmy ciężkiej w celu:

- potwierdzenia rozpoznania astmy;
- optymalizacji terapii, w tym włączenia LABA, długo działających leków antymuskarynowych (*long-acting muscarinic antagonists* – LAMA), leków antyleuko-

Każdy chory, który z powodu zaostrzenia objawów astmy otrzymał  $\geq 2$  dawki dGKS w ciągu roku lub przyjmuje te leki przewlekłe, powinien być skierowany do oceny specjalistycznej



**RYCINA 1.** Postępowanie z chorymi na astmę, u których konieczne jest doraźne lub przewlekłe leczenie systemowymi GKS

trienowych (*leukotriene receptor antagonists* – LTRA), jeśli nie były wcześniej stosowane, a także zwiększenia dawki wGKS do dużej;

- leczenia schorzeń towarzyszących i modyfikowalnych czynników ryzyka;
- przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej;
- fenotypowania astmy ciężkiej (morfologia z rozmazem, IgE całkowite, sIgE, FeNO, badanie płwociny indukowanej);
- kwalifikacji do leczenia biologicznego.

### SCHEMAT Odstawiania doustnych glikokortykosteroidów (RYCINA 2)

Jedną z trudniejszych rzeczy u pacjentów przewlekłe leczonych GKS systemowymi jest bezpieczna redukcja dawki lub odstawienie tych leków.

W niniejszym dokumencie grupa ekspertów będących autorami niniejszego opracowania (endokrynolog, alergolog i pulmonolog) przygotowała schemat odstawienia dGKS, który wg obecnych wytycznych dotyczących leczenia niedoczynności kory nadnerczy można bezpiecznie zastosować u chorych przyjmujących przewlekłą doustną glikokortykosteroidoterapię.

Początkowo, gdy dawka dGKS przekracza 5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, redukcję dostosowuje się do kontroli astmy. Przy dawce przekraczającej 10 mg/dobę proponuje się redukcję o 5 mg co tydzień do dawki 10 mg, a następnie albo po 2 tygodniach do 5 mg, albo (postępowanie alternatywne) o 2,5 mg co 7 dni do dawki 5 mg.

Po 4 tygodniach stosowania dawki 5 mg należy przeprowadzić dokładną ocenę kliniczną, a także dokonać po-

miaru stężenia porannego kortyzolu we krwi, zachowując odpowiednie warunki badania (pobranie krwi w godzinach 7:00–9:00 przynajmniej 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki GKS).

Uwaga: ocena chorych pod kątem niewydolności kory nadnerczy w trakcie odstawiania dGKS wyłącznie na podstawie objawów klinicznych jest niewystarczająca, ponieważ:

- najbardziej charakterystyczne objawy supresji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza są niespecyficzne;
- dolegliwości w trakcie odstawiania GKS nie muszą być objawem niedoczynności kory nadnerczy, tak jak w przypadku psychicznego uzależnienia od GKS, kiedy niespecyficzne objawy (osłabienie, nietolerancja wysiłku, obniżenie nastroju) pojawiają się już nawet w trakcie podawania suprafizjologicznych dawek GKS ( $\geq 5$  mg prednizonu);
- u części pacjentów bez objawów niedoczynności kory nadnerczy można stwierdzić jej cechy w badaniach hormonalnych; świadczy to o zmniejszeniu rezerwy nadnerczowej, co jest niebezpieczne w stanach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzol (urazy, operacje, choroby gorączkowe) i w tych stanach może doprowadzić do zagrażającego życiu przelomu nadnerczowego.

Dlatego w każdym przypadku przewlekłego przyjmowania dGKS chory po osiągnięciu dawki 5 mg/dobę powinien mieć przeprowadzoną kontrolę stężenia kortyzolu, co pozwala na właściwe postępowanie również w sytuacji stresu (zwiększenie dawki GKS).

Za „bezpieczne” poranne stężenie kortyzolu (czyli takie, które jednoznacznie świadczy o prawidłowej czynności nadnerczy) w większości opracowań przyjmuje się wartości powyżej 12–18  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , stąd w obecnych zalece-



Etap 1: zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) do 5 mg/dobę prednizonu\* pod kontrolą stopnia kontroli astmy

- GKS należy podawać rano
- wymagana kontrola stężenia Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

dawka > 10 mg prednizonu\* na dobę  
↓ o 5 mg prednizonu\* co tydzień do dawki 10 mg

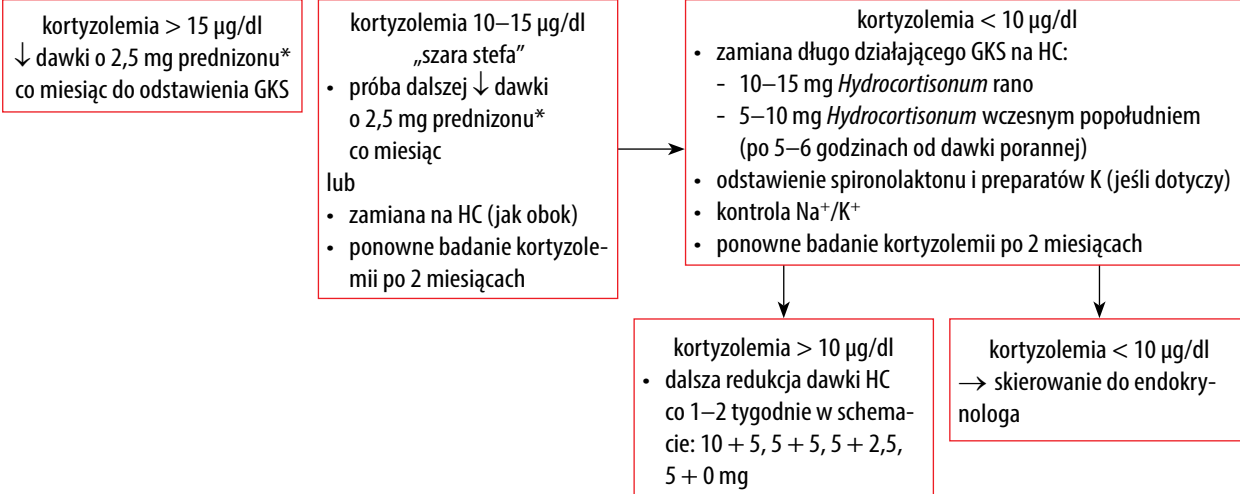
dawka = 10 mg prednizonu\* na dobę  
utrzymać przez 2 tygodnie,  
następnie ↓ o 5 mg do dawki 5 mg

alternatywnie  
↓ o 2,5 mg co tydzień do dawki 5 mg

Etap 2: ocena wydolności osi HPA przy dawce 5 mg prednizonu\* na dobę

- ocena kliniczna
- badanie stężenia kortyzolu we krwi w godz. 7.00–9.00 (± 24 godziny po ostatniej dawce GKS) po min. 4 tygodniach od osiągnięcia dawki 5 mg prednizonu\*

Etap 3: dalsza redukcja dawki i odstawienie GKS (w zależności od stężenia kortyzolu w badaniu na etapie 2.)



## RYCINA 2. Zalecane postępowanie dotyczące redukcji dawki przyjmowanych przewlekle dGKS

\*Dawka prednizonu lub dawka równoważna innego dGKS – tab. 2. HC – hydrokortyzon, HPA – oś podwzgórze–przysadka–nadnercza.

niach propozycja przyjęcia granicy odcięcia dla „stężenia całkowicie bezpiecznego” wynosząca 15 µg/dl [9–12]. W tej grupie pacjentów zalecamy dalszą redukcję dawki dGKS o 2,5 mg co 4 tygodnie do odstawienia leku.

Jeśli kortyzolemia mieści się w granicach od 10 do 15 µg/dl („szara stefa”), proponujemy podjęcie próby dalszej redukcji dawki prednizonu o 2,5 mg co miesiąc lub zamianę stosowanego dotychczas GKS na hydrokortyzon i ponowne badanie kortyzolemii po 2 miesiącach. Taka zmiana ma sprzyjać przywróceniu właściwej funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza dzięki bardziej fizjologicznemu podawaniu egzogennych GKS, które lepiej naśladuje dobowy cykl wydzielania kortyzolu.

Pacjentów, u których poranna kortyzolemia jest mniejsza niż 10 µg/dl, należy traktować jak osoby z niewydolnością kory nadnerczy. Zalecamy w każdym takim przypadku, jeśli jest to możliwe, zamianę długo działającego GKS na hydrokortyzon i kontrolę jonogramu (stężenia sodu i potasu). O tym, że stosowana dawka GKS jest zbyt mała, będzie świadczyć niskie stężenie sodu i (rzadziej występująca) hiperkaliemia. Jednocześnie z zamianą długo działającego GKS na hydrokortyzon powinno się odstawić stosowane często jako osłona glikokortykosteroidoterapii spironolakton, eplerenon i/lub preparaty potasu. Po 2 miesiącach wskazane jest wykonanie oznaczenia porannej kortyzolemii. W przypadku utrzymywania się

**TABELA 2.** Nazwy międzynarodowe i handlowe preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w leczeniu astmy – względna moc działania

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Dawka równoważna
prednizon	Encorton®	1 mg
prednizolon	Encortolon®	1 mg
metylprednizolon	Metypred®	1,25 mg
triamcynolon	Polcortolon®	1,25 mg
hydrokortyzon*	Hydrocortisonum®	0,25 mg
deksametazon**	Dexamethasone®, Dexaven®	6,7 mg
betametazon**	Diprophos®	7 mg

\*Hydrokortyzon jest stosowany przy objawach niewydolności kory nadnerczy, \*\*nie zaleca się stosowania deksametazonu i betametazonu w przewlekłej terapii astmy.

niskiego stężenia kortyzolu (< 10 µg/dl) należy utrzymać stosowane leczenie, a chorego skierować do endokrynologa w celu rozszerzenia oceny hormonalnej (przede wszystkim o test stymulacji wydzielania kortyzolu Synacthenem). Jeśli natomiast kortyzolemia będzie > 10 µg/dl, rekomendujemy dalszą redukcję dawki hydrokortyzonu aż do całkowitego jego odstawienia. Należy pamiętać, że taki chory, nawet po całkowitym odstawieniu hydrokortyzonu, może wymagać osłony sytuacji stresowych (urazy, zabiegi, choroby gorączkowe) i powinien zostać zaopatrzone w takie zalecenia oraz wykupić zapasowe opakowanie leku.

Niezależnie od pomiaru kortyzolemii, na każdym etapie redukcji dawki dGKS, należy przeprowadzać dokładną ocenę chorego pod kątem ryzyka zaostrzenia astmy oskrzelowej lub objawów niedoczynności kory nadnerczy.

W ocenie klinicznej należy brać pod uwagę następujące objawy nakazujące powrót do poprzedniej dawki dGKS:

- objawy utraty kontroli astmy:
  - nasilenie objawów astmy (napady kaszlu lub duszności) w dzień lub w nocy,
  - pogorszenie tolerancji wysiłku,
  - zwiększenie zużycia leków doraźnych,
  - pogorszenie parametrów wentylacyjnych płuc (FEV<sub>1</sub>, PEF);
- objawy niedoczynności kory nadnerczy:
  - utrata apetytu, nudności,
  - bóle stawów, kości, mięśni („paragrypowe”),
  - hipotonia, hipotonia ortostatyczna,
  - hiponatremia, hiperkaliemia, ↑ TSH, hipoglikemia poranna (niereaktywna),
  - nasilone zmęczenie, często w drugiej połowie dnia.

Hipotonię ortostatyczną diagnozuje się, porównując wynik pomiaru ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wyjściowe ciśnienie krwi mierzy się u pacjenta pozostającego przez 5 minut w pozycji leżącej, a następnie ponownie po trwającej 2–5 minut pionizacji. Hipotonię

ortostatyczną rozpoznaje się przy utrzymującej się redukcji skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mm Hg lub rozkurczowego ciśnienia krwi o 10 mm Hg [13].

## PODSUMOWANIE

Należy uznać, że ponieważ zastosowanie nawet pojedynczych dawek GKS systemowych jest związane z ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych [14], należy dążyć do optymalnej kontroli astmy, a każdy chory powinien być monitorowany pod kątem oceny liczby zaostrzeń i stosowania GKS systemowych (tab. 2) [15]. Pozwoli to na identyfikację pacjentów nieleczonych optymalnie, którzy powinni być kierowani do ośrodków specjalistycznych w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej i ewentualnego włączenia terapii biologicznej. U większości pacjentów możliwa jest redukcja liczby zaostrzeń, a także istotne zmniejszenie lub odstawienie przyjmowanych przewlekle dGKS, których stosowanie powinno być znacząco ograniczone z uwagi na liczne działania niepożądane.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Mapa Potrzeb Zdrowotnych MPZ ((Health Need Maps). Available from [mz.www.gov.pl](http://mz.www.gov.pl). Accessed May 30, 2020.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Yasir M, Goyal A, Bansal P. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2021 Jul 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
- Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. 2018. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 110-6.e7.
- Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 193-204.

6. [https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2021/05/Analiza\\_kosztow\\_leczenia\\_pacjentow\\_z\\_astma.pdf](https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2021/05/Analiza_kosztow_leczenia_pacjentow_z_astma.pdf).
7. B44\_(od\_11-2020) (1) Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82).
8. Kucharczyk A, Wiesik-Szewczyk E, Poznanska A, Jahnz-Rozyk K. Clinical determinants of successful omalizumab therapy in severe allergic asthma patients: 4-year-long, real-life observation. *J Asthma Allergy* 2020; 13: 659-68.
9. Guerrero Perez F, Marengo AP, Villabona Artero C. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1175-81.
10. Pokrzywa A, Ambroziak U, Foroniewicz B, et al. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129: 874-82.
11. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol* 2017; 78: 495-511.
12. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoidwithdrawal> (accessed on 1Feb 2022).
13. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21: 69-72.
14. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
15. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, 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: 871-81.