

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Postępowanie w przewlekłej niewydolności kory nadnerczy – rola lekarza rodzinnego

Management of chronic adrenal insufficiency – the role of the general practitioner

ALEKSANDRA ZDROJOWY-WEŁNA^{B, D-F}, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA^{B, D, F}

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Istotą niedoczynności kory nadnerczy jest niedobór glukokortykosteroidów, mineralokortykosteroidów i androgenów nadnerczowych. Rola lekarza rodzinnego w postępowaniu z pacjentem z tym schorzeniem jest wyjątkowo istotna. Lekarz pierwszego kontaktu niejednokrotnie wysuwa podejrzenie niedoczynności kory nadnerczy, co bywa trudne ze względu na niespecyficzną objawów zgłaszanych przez chorego. Kolejnym etapem jest pomoc w optymalizacji przewlekłej stosowanej terapii hormonalnej, tak by uniknąć zarówno nadmiernej, jak i niedostatecznej substytucji. Ponieważ nie ma obiektywnych metod monitorowania leczenia hormonalnego niedoczynności nadnerczy, podstawą jest czujna obserwacja kliniczna. Bardzo ważną rolę odgrywa również postępowanie nefarmakologiczne. Obejmuje ono edukację chorego i jego rodziny w zakresie dostosowywania terapii do sytuacji stresowych (zapobieganie przełomowi nadnerczowemu), doradztwo dotyczące stylu życia i sytuacji wyjątkowych, jak np. podróże. Lekarz rodzinny, towarzysząc choremu z przewlekłą niedoczynnością kory nadnerczy w codziennym funkcjonowaniu, powinien przewidywać sytuacje wymagające intensywniejszego nadzoru i leczenia, jak również uwzględnić odmiennie postępowania w przypadku dołączenia się innych schorzeń (np. nadciśnienia tętniczego, leczenia przeciwgrzybiczego).

Słowa kluczowe: niewydolność nadnerczy, medycyna rodzinna, postępowanie w niedoczynności nadnerczy.

Summary The deficiency of glucocorticoids, mineralocorticoids and adrenal androgens is the essence of adrenal insufficiency. The general practitioner is an important person to deal with this problem. He is often the first physician who suspects the proper diagnosis which might be very difficult due to unspecific signs of adrenal insufficiency. After confirmation of the disease, general practitioner helps the patient to avoid excessive as well as insufficient hormonal substitution. There are no objective methods of therapy monitoring that is why the clinical observation remains crucial. Another important aspect is non-pharmacological treatment. It includes patient and his family education of adjusting the pharmacological therapy to stress-related situations (avoiding adrenal crisis), lifestyle consultancy, dealing with special situations such as journey etc. The general practitioner, who accompanies the patient in normal functioning, should predict periods regarding more intensive treatment and observation. It is also necessary to modify therapy of other diseases (such as hypertension, candidiasis) due to adrenal insufficiency.

Key words: adrenal insufficiency, family practice, disease management.

Wstęp

Niedoczynność kory nadnerczy polega na niedostatecznej produkcji glukokortykosteroidów, mineralokortykosteroidów i androgenów nadnerczowych. Może być ona skutkiem destrukcji lub zaburzeń funkcji nadnerczy (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy – choroba Addisona) albo niewystarczającego wydzielania ACTH przez przysadkę mózgową (wtórna niedoczynność nadnerczy), a także niedostatecznego wydzielania CRH przez podwzgórze (trzeciorzędowa niedoczynność nadnerczy). Przed erą wprowadzenia glukokortykosteroidów do leczenia choroba ta była śmiertelna – obecnie, dzięki substytucji hormonalnej, pacjenci mogą prawie normalnie funkcjonować, prowadząc aktywne życie. W opiece nad tą grupą chorych rola lekarza rodzinnego jest szczególnie istotna. Lekarz pierwszego kontaktu, mając ciągły kontakt z pacjentem, pomaga mu dostosować terapię do różnych sytuacji życiowych. Powinien również umieć odpowiednio wcześniej rozpoznawać zagrożenia, wymagające intensywniejszego nadzoru i leczenia w przebiegu choroby. Przede wszystkim jednak lekarz rodzinny jest często tym, który jako pierwszy wysuwa podejrzenie niedoczynności kory nadnerczy.

Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy

Częstość występowania pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy jest oceniana od 40 do 144 osób na mln [1, 2]. W Polsce określa się liczbę chorych na około cztery tysiące. Niedoszacowaniu choroby sprzyjają niespecyficzne objawy w postaci przewlekłej, a w przypadku przełomu nadnerczowego – śmierć pacjenta przed postawieniem diagnozy [1]. Uważa się, że ze względu na wzrost częstości chorób autoimmunologicznych, a także z powodu zwiększonej przeżywalności pacjentów z AIDS czy przerzutami nowotworowymi do nadnerczy, należy się liczyć ze wzrostem częstości tej choroby.

Przyczyny pierwotnej niedoczynności nadnerczy zostały wymienione w tabeli 1. W krajach rozwiniętych dominuje autoimmunologiczne tło niewydolności (70–90% przypadków zachorowań). Szacuje się, że połowa tej grupy chorych ma jednocześnie inne zaburzenia endokrynologiczne, najczęściej: choroby tarczycy, cukrzycę typu 1, przedwczesne wygasanie funkcji gonad [3]. Stwierdzono, że szczególnie wysokie ryzyko rozwoju kilku schorzeń autoimmunologicznych jednocześnie występuje w przypadku dodatniego miana przeciwciał przeciw 21-hydroksylazie steroidowej oraz predyspozycji genetycznej [4]. Niektóre ze-

społy współwystępowania zaburzeń endokrynologicznych na tle autoimmunologicznym o wskazanym typie dziedziczenia zostały określone jako autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogrzuczołowej – APS (najczęstszy jest typ II, w którym współwystępuje niedoczynność nadnerczy z chorobą autoimmunologiczną tarczycy, cukrzycą typu 1, hipogonadyzmem, bielactwem i innymi zaburzeniami) [5]. Gruźlica, która była niegdyś najważniejszą przyczyną choroby Addisona, ma obecnie znaczenie głównie w krajach rozwijających się. Uszkodzeniu nadnerczy przez czynniki zakaźne, szczególnie rozsiałą grzybicę, sprzyja zakażenie HIV, które może również bezpośrednio atakować nadnercza. Istotne jest również uwzględnienie roli leków, które hamują steroidogenezę (popularne leki przeciwgrzybicze, metytrapon, aminoglutetymid, etomidat), przyspieszają metabolizm kortyzolu (fenytoina, barbiturany, ryfampicina), uszkadzają śródbłonek i powodują krwawienia do nadnerczy (sunitinib) [5]. Przewlekłą niewydolność nadnerczy mogą również powodować przerzuty nowotworowe, którym sprzyja bogate unaczynienie nadnerczy, a także choroby uwarunkowane genetycznie – szczególnie adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X, dotycząca do 35% mężczyzn z idiopatyczną chorobą Addisona.

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy występuje częściej niż postać pierwotna (150–280 na mln osób) [6]. Najważniejszą przyczyną jest zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza przez długotrwałe przyjmowanie glukokortykosteroidów. Schorzenia układu ruchu czy układu oddechowego wymagają często przewlekłego stosowania preparatów sterydowych (szacuje się, że przyjmuje je 1% populacji, a po 70. r.ż. – 3%). Leki te powodują stopniowy zanik kory nadnerczy, szczególnie jeśli stosowane są w postaci ogólnej, a ich nagłe odstawienie może doprowadzić do przełomu nadnerczowego. Jeśli jednak zmniejsza się dawkę glukokortykosteroidów stopniowo, to niewydolność nadnerczy zwykle jest odwracalna (trwa od 2 do 12 miesięcy po zakończeniu terapii) [5]. Podobny mechanizm powoduje niewydolność kory nadnerczy po wyleczeniu zespołu Cushinga (po operacji guza nadnercza powodującego endogenną hiperkortyzolemię). Kolejną przyczyną wtórnej niedoczynności nadnerczy jest uszkodzenie przysadki przez guzy (pierwotne lub przerzutowe), operację, naświetlania, krwotoki, niedokrwienie, urazy, zapalenie limfocytowe lub nacieki zapalne w przebiegu chorób ogólnoustrojowych (tab. 2). Rzadziej zdarzają się zaburzenia genetyczne powodujące niedoczynność przysadki lub defekty syntezy proopiomelanokortyny.

Objawy niewydolności nadnerczy

Przebieg choroby może być różny, w zależności od czasu trwania i nasilenia niewydolności nadnerczy. Na początku obniżona może być jedynie tzw. rezerwa nadnerczowa, co charakteryzuje się nieobecnością objawów klinicznych w stanie normalnego funkcjonowania, przy niewystarczającej odpowiedzi hormonalnej w sytuacjach stresowych. Gdy wystąpi dodatkowy czynnik wyzwalający, jak np. choroba infekcyjna, biegunka, hipertyreoza, to przebieg choroby może być gwałtowny – występuje przełom nadnerczowy. Charakteryzuje się on ciężką hipotonią lub wstrząsem hipowolemicznym, bólem brzucha, wymiotami, gorączką. Zdarza się, że chorzy są z tego powodu operowani (jako tzw. ostry brzuch) [6]. Jednakże u większości pacjentów niewydolność nadnerczy rozwija się podstępnie i stopniowo dołączają się kolejne objawy. W przypadku 50% chorych od czasu pierwszych objawów do postawienia diagnozy niedoczynności nadnerczy mija ponad rok [6].

Najczęstsze objawy kliniczne choroby Addisona to (w nawiasie podano szacowaną częstość) [7]:

- zmęczenie, nadmierna senność, apatia (100%);
- brak apetytu, ubytek masy ciała (100%);
- hiperpigmentacja skóry (94%) – szczególnie okolic eksponowanych na słońce, narażonych na ucisk, linii zgięciowych dłoni, stóp, ciemnienie blizn i brodawek sutkowych; hiperpigmentacja błon śluzowych, niekiedy bielactwo (jako składowa zespołu autoimmunologicznego – 5%);
- nudności, wymioty, biegunki (92%);
- niskie ciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, zaślabnięcia, zawroty głowy (90%);
- bóle mięśni, stawów (6–13%);
- zwiększone łaknienie soli (16%);
- depresja, zaburzenia pamięci, psychozy (do 40%);
- brak miesiączek (25%), utrata owłosienia łonowego, obniżenie libido;
- hiperkaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipoglikemia, anemia, eozynofilia (razem 92%);
- zwapnienia małżowin usznych (5%).

W przypadku wtórnej niewydolności nadnerczy występuje kilka istotnych różnic w obrazie klinicznym w stosunku do postaci pierwotnej. Ze względu na niski poziom ACTH nie obserwuje się hiperpigmentacji, skóra jest raczej blada, szczególnie w okolicach brodawek sutkowych. Wydzielanie aldosteronu pozostaje zwykle niezaburzone, dlatego mniej nasilone są zaburzenia elektrolitowe, hipotonia i dolegliwości gastryczne. Mniejsza jest także utrata masy ciała (często współistnieje hipotyreoza). Objawy choroby są więc głównie skutkiem niedoboru glukokortykosteroidów, stąd częściej niż w postaci pierwotnej występuje hipoglikemia (sprzyja jej niedobór hormonu wzrostu oraz dłuższy czas rozwijania się objawów). Ponadto należy zwrócić uwagę na cechy charakterystyczne dla poszczególnych przyczyn niewydolności nadnerczy, np. bóle głowy i zaburzenia widzenia przy gruczolakach przysadki.

Diagnostyka niewydolności nadnerczy

Najtrudniejszym etapem diagnostyki niewydolności nadnerczy jest wczesne wysunięcie podejrzenia tej choroby. Rola lekarza rodzinnego jest w tym przypadku kluczowa, bowiem od niego często zależy, jak dużo czasu upłynie, zanim chory rozpocznie skuteczne leczenie. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę niedoczynność nadnerczy w diagnostyce przewlekłego zmęczenia, omdleń (hipotonii ortostatycznej) czy hipoglikemii (niewyjaśnione hipoglikemie w przebiegu cukrzycy typu 1 – mogą składać się na obraz APS), szczególnie przy współistniejącym ciemnym zabarwieniu skóry. Również lekarze innych specjalności mogą spotkać się z objawami niedoboru hormonów nadnerczy, są to np. dermatolodzy (zmiany na skórze i błonach śluzowych w przebiegu choroby Addisona), chirurdzy (objawy gastryczne w przełomie nadnerczowym), gastrologi (przewlekłe nudności, wymioty, utrata masy ciała), lekarze SOR-u (odwodnienie, utraty przytomności, zaburzenia elektrolitowe), psychiatry (depresja).

Kolejnym etapem jest potwierdzenie rozpoznania i skierowanie chorego do endokrynologa. Trzeba jednak pamiętać, że diagnostyka nie może opóźnić leczenia w przypadku stanów przedprzełomowych – należy wtedy podać glukokortykosteroidy na podstawie samego podejrzenia klinicznego i zabezpieczyć krew na badania hormonalne w warunkach podstawowych (kortyzol, ACTH, aldosteron, ARO, DHEA-S). Testy hormonalne należy wykonać po ustabilizowaniu stanu chorego. Pierwszym z nich jest krótki test z ACTH, oceniający rezerwę nadnerczową (ocena wzrostu stężenia kortyzolu w 30 i 60 min. po podaniu 250 µg syntetycznego ACTH). Prawidłowy wzrost stężenia kortyzolu (≥ 18 do 20 µg/dl lub 550 nmol/l) wraz z prawidłowymi wynikami podstawowymi wyklucza niewydolność nadnerczy. Wysokie stężenie ACTH wraz z niskim stężeniem kortyzo-

Tabela 1. Przyczyny pierwotnej niewydolności nadnerczy (wg [8])

Zaburzenia autoimmunologiczne	– izolowana niedoczynność nadnerczy, – zespoły niewydolności wielogrzuczołowej
Choroby zakaźne	– gruźlica, – rozsiana grzybica (histoplazmoza, blastomykoza, kryptokokoza), – HIV, AIDS, – kiła, – pasożyty (<i>Trypanosoma</i>)
Nowotwory	– przerzuty raka płuca, piersi, żołądka, jelita, – chłoniaki
Krwotok do nadnerczy, zakrzepica	
Leki	– ketokonazol, flukonazol, – rifampicyna, – fenytoina, – barbiturany, – megestrol, – etomidat, – aminoglutetimid, mitotan, metyrapon, – suramina
Choroby uwarunkowane genetycznie	– adrenoleukodystrofia, adrenomieloneuropatia, – wrodzony przerost nadnerczy – wrodzony niedorozwój nadnerczy

Tabela 2. Przyczyny wtórnej niedoczynności nadnerczy (wg [12])

Leczenie glukokortykosteroidami	terapia schorzeń układu ruchu, oddechowego, alergii, schorzeń autoimmunologicznych itd.
Guzy przysadki mózgowej	gruczolaki, rzadko raki
Inne guzy podwzgórza	czaszko gardlak, oponiak, przerzuty nowotworowe i inne
Naświetlanie przysadki mózgowej	leczenie białaczek, guzów mózgu
Limfocytarne zapalenie przysadki	głównie izolowane, częściej kobiety, po ciąży
Zespół Sheehana	niedokrwienie/martwica przysadki z powodu zmniejszonego krążenia wywołanego wstrząsem (często po porodach z dużą utratą krwi)
Naciekanie przysadki mózgowej	gruźlica, sarkoidoza, histiocytoza X, aktinomykoza
Uraz głowy	wstrząśnienie, stłuczenie mózgu
Zaburzenia genetyczne	zespół niedoboru POMC, niedobór czynników transkrypcyjnych Pit1, PROP1, POU-1

Tabela 3. Leczenie substytucyjne i kryteria wyrównania w przewlekłej niedoczynności nadnerczy (wg [13])

Hormon	Dawka dzienna (mg)	Typowy schemat	Monitorowanie
Hydrokortyzon 2–3 dawki/doba	10–30	20–10–0 15–10–5 15–10–0 10–10–0 10–5–5 10–5–0 10–0–0 10–5–2,5	nieobecność klinicznych objawów przedawkowania (przyrost masy ciała, obrzęki, bezsenność, nadciśnienie, skurcze mięśni) lub niedoboru hormonu (osłabienie, zmęczenie, nudności, wymioty, ubytek masy ciała, hiperpigmentacja)
Fludrokortyzon	0,05–2–3/tydzień do 0,05–0,2/doba	0,1–0–0	prawidłowe stężenia Na, K, ARO – w górnych granicach normy, prawidłowe ciśnienie tętnicze
DHEA	25–50	25–0–0	stężenie DHEA-S – w środku normy, u kobiet dodatkowo prawidłowe stężenie androstendionu i FAI

Tabela 4. Modyfikacje dawek w sytuacjach stresowych (wg [10])

Sytuacje stresowe	Proponowana modyfikacja
Forsowny trening, wyczerpujący wysiłek fizyczny, narażenie na wysoką temperaturę otoczenia	dotatkowo 5–10 mg p.o. 1–2 h przed rozpoczęciem aktywności (u osób substytuowanych niższymi dawkami), dodatkowo większa podaż soli (szczególnie w czasie upału lub w tropikach 1–3/dzień kubek słonego bulionu mięsnego), niekiedy zwiększyć dawkę fludrokortyzonu
Zasłabnięcie, wymioty, biegunka	50–100 mg <i>i.v.</i>
Mniejszy stres – choroba gorączkowa, przeziębienie, ciężka nadczynność tarczycy	zwiększyć dawkę 2–3-krotnie przez 3 dni w infekcji („reguła 3 × 3” = 3 razy większa dawka – 3 dni – bez konsultacji lekarza), dłużej – decyzja lekarza, zależnie od przyczyny i potrzeby
Zabieg w znieczuleniu miejscowym	nie wymaga zwiększenia dawki lub 2 h wcześniej podać 20–40 mg p.o. lub 50 mg <i>i.m.</i>
Średni stres operacyjny (np. cholecystektomia, rewaskularyzacja na kończynach dolnych, wymiana stawu)	50–75 mg hydrokortyzonu <i>i.v.</i> tuż przed zabiegiem, 25–50 mg <i>i.v.</i> co 8 h w dniu zabiegu i przez 1 dobę po zabiegu, następnie powrót do stałej dawki, doustnie, w razie potrzeby <i>i.v.</i> , uzupełniać płyny
Duży stres operacyjny (np. usunięcie żołądka, jelita, zabieg kardiochirurgiczny)	100 mg hydrokortyzonu <i>i.v.</i> przed znieczuleniem, 50 mg co 8 h w dniu zabiegu i przez 1 dobę po zabiegu, połowę tej dawki przez kolejne 2–3 doby, następnie powrót do stałej dawki doustnie, w razie potrzeby <i>i.v.</i> , uzupełniać płyny

lu w warunkach podstawowych i brakiem odpowiedniego wzrostu po stymulacji potwierdza pierwotną niedoczynność nadnerczy. Wtórna niewydolność nadnerczy charakteryzuje się niskimi lub prawidłowymi stężeniami ACTH i kortyzolu, a prawidłowy wynik standardowego testu z ACTH jej nie wyklucza (szczególnie przy niewielkim obniżeniu rezerwy nadnerczowej, krótkim czasem trwania niewydolności przysadki). Dlatego za złoty standard w tym przypadku uważa się test hipoglikemii poadrenalinowej, jednak posiada on liczne przeciwwskazania (starszy wiek, padaczka, choroby sercowo-naczyniowe). Inne możliwości to stymulacja małą dawką ACTH (1 µg) – uważana za bardziej czułą przy częściowej lub krótkotrwałej niewydolności przysadki oraz test z metyraponem [8]. Ważną rolę w diagnostyce odgrywają również badania obrazowe, które mogą uwiarygodnić patologię w nadnerczach (z wyboru – TK) lub przysadce (preferowane badanie MR).

Leczenie niewydolności nadnerczy

Podstawą leczenia jest substytucja hormonalna – glukokortykosteroidowa, mineralokortykosteroidowa (w większości przypadków postaci pierwotnej niedoczynności), ewentualnie podaż androgenów.

Klasyczna substytucja glukokortykosteroidowa obejmuje 15–25 mg hydrokortyzonu dziennie, podawanego w dwóch lub trzech porcjach (tab. 3). Pierwsza dawka (1/2 lub 2/3 dziennego zapotrzebowania) przyjmowana jest tuż po obudzeniu. W przypadku dwóch dawek kolejna następuje 6–8 h po pierwszej, przy trzech – odstępy wynoszą kolejno 0–4–8 h. Nie stwierdzono jednoznacznej przewagi któregoś schematu [6], choć wydaje się, że stosowanie trzech dawek bardziej zapobiega objawom porannej hipokortyzolemii. Żaden sposób podawania hydrokortyzonu nie odtwarza idealnie naturalnego rytmu wydzielania endogenego kortyzolu (maksymalne stężenie osiągane jest przed obudzeniem). Pewne nadzieje wiąże się z wprowadzaniem preparatów dwufazowych – w badaniach stwierdzono korzystniejszy profil hormonalny i poprawę parametrów wyrównania metabolicznego u pacjentów stosujących raz dziennie preparaty dwufazowe w porównaniu do tradycyjnego hydrokortyzonu podawanego trzy razy dziennie [9].

Według najnowszych zaleceń należy stosować najniższą dawkę, która skutecznie znosi objawy niewydolności nadnerczy i nie powoduje objawów przedawkowania [10]. Wynikające z tego korzyści to mniejsze ryzyko osteoporozy, infekcji, zespołu metabolicznego, rozwoju miażdżycy i schorzeń układu sercowo-naczyniowego, które pozostają najczęstszą przyczyną zgonów chorych z niewydolnością nadnerczy. Z drugiej jednak strony podejście takie wymaga dużej świadomości pacjenta, ponieważ konieczne jest bieżące, samodzielne dostosowywanie dawek w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzol (tab. 4).

Nie ma do tej pory jednoznacznych wytycznych profilaktyki przełomu nadnerczowego u chorych na przewlekłą substytucję, jednak pomocna może być „reguła 3 × 3” [10]. Polega ona na dwu-, trzykrotnym zwiększeniu dawki samodzielnie przez chorego w razie zwiększonego stresu (np. infekcji) przez 3 dni. Jeśli po tym czasie brak jest poprawy lub następuje pogorszenie samopoczucia, należy skonsultować się niezwłocznie z lekarzem. Dodatkowa podaż zalecana jest także przed każdym większym wysiłkiem, podczas przebywania w wysokiej temperaturze (należy wtedy przyjmować więcej płynów i soli). Pacjent z niedoczynnością nadnerczy powinien również mieć przygotowany indywidualny zestaw do szybkiego podania parenteralnego steroidów (ampułka hydrokortyzonu), szczególnie w sytuacjach utrudnionego dostępu do opieki medycznej.

W przypadku konieczności operacji chorego z niedoczynnością nadnerczy należy przygotować informację dla operatora i anestezjologa na temat konieczności osłony glu-

kokortykosteroidowej w trakcie zabiegu oraz w pierwszych dobach pooperacyjnych. Przykładowe schematy zawarte są w tabeli 4.

Substytucja mineralokortykosteroidowa w pierwotnej niedoczynności nadnerczy obejmuje podaż fludrokortyzonu, zwykle w pojedynczej porannej dawce (0,05–0,25 mg). Powoduje normalizację wartości i rytmu dobowego ciśnienia tętniczego, działa korzystnie na funkcję serca. Nie stosuje się jej w wtórnej niedoczynności nadnerczy.

Włączenie do terapii androgenów zaleca się w przypadku chorych odczuwających ogólne obniżenie samopoczucia pomimo optymalnej substytucji gluko- i mineralokortykosteroidowej. Szczególnie stosuje się je u kobiet z objawami niedoboru androgenów (osłabienie mięśni, obniżenie libido) [11]. Dawkę 25–50 mg DHEA podaje się raz dziennie, rano. Korzystne efekty tej terapii nie zostały do tej pory jednoznacznie potwierdzone.

Monitorowanie

Lekarz rodzinny, który widuje chorego z niedoczynnością nadnerczy w dość regularnych odstępach czasu, powinien obserwować go czujnie pod kątem objawów hipokortyzolemii. Nie ma bowiem obiektywnych metod monitorowania terapii substytucyjnej glukokortykosteroidami. Należy zachęcać chorego do kontrolowania masy ciała i BMI oraz aktywnie dopytywać go o objawy kliniczne niewystarczającej lub nadmiernej podaży glukokortykosteroidów. Ubytek masy ciała, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, ciemnienie skóry wskazują, że dawki hydrokortyzonu są niedostateczne. Znane są przypadki – szczególnie młodych kobiet – które pragnąc schudnąć, zmniejszały dawki leków, nawet kosztem gorszego samopoczucia. Zmniejszenie masy ciała i ciemna karnacja bywają bowiem odczytywane jako wyraz atrakcyjności i dobrej kondycji fizycznej. Przewlekły niedobór glukokortykosteroidów znacznie zwiększa zagrożenie wystąpienia przełomu nadnerczowego w sytuacji zwiększonego stresu.

Z drugiej strony, objawy takie, jak: przyrost masy ciała, cushingoidalna sylwetka, czerwone rozstępki, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa tolerancja glukozy, mogą świadczyć o zbyt dużej substytucji. Stwierdzono ponadto zwiększone ryzyko osteoporozy u chorych otrzymujących 30 mg hydrokortyzonu w porównaniu do osób otrzymujących 20–25 mg [11].

Na niedobór mineralokortykosteroidów wskazuje niskie ciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, zwiększone łaknienie soli, nudności. Wskazane jest wtedy również wykonanie pomiaru ARO (powinno znajdować się w górnej granicy normy). Jeśli jednak podwyższonej wartości ARO nie towarzyszą objawy kliniczne niedoboru mineralokortykosteroidów, nie należy zwiększać dawki fludrokortyzonu. Może to bowiem doprowadzić do pojawienia się obrzęków, nadciśnienia i hipokaliemii. Jeśli zaś u chorego rozwinie się nadciśnienie tętnicze samoistne, można nieznacznie zmniejszyć dawki mineralokortykosteroidów, a w terapii hipotensyjnej należy unikać diuretyków (szczególnie spironolaktonu).

Cenną pomocą w monitorowaniu przewlekłej niedoczynności nadnerczy jest wprowadzenie książeczki sterydoterapii. Pozwala ona nie tylko na optymalizację substytucji hormonalnej (zapisywanie dawek i ewentualnych objawów klinicznych), ale stanowi pomoc dla innych lekarzy, którzy mogą mieć kontakt z chorym, szczególnie w przypadkach nagłych.

Postępowanie nefarmakologiczne

Oprócz substytucji hormonalnej w leczeniu przewlekłej niewydolności nadnerczy bardzo istotne jest postępowanie nefarmakologiczne. Obejmuje ono przede wszystkim ciągłą edukację chorego i jego rodziny. Pacjent musi znać ob-

jawy choroby, oznaki nadmiernej lub niedostatecznej substytucji. Powinien razem z lekarzem poznać strategię postępowania w przypadku sytuacji stresowych, by nie doprowadzić do zagrożenia ostrą niewydolnością nadnerczy. Niezbędne jest przeszkolenie chorego oraz jego najbliższych w zakresie prawidłowego podawania leków różnymi drogami (domięśniowo, dożylnie – jest to istotne, gdy niemożliwa jest podaż doustna, np. przy wymiotach). Należy także doradzać pacjentowi w zakresie szeroko pojętego stylu życia (np. dosalanie potraw, picie dostatecznej ilości płynów, regularne pomiary masy ciała, unikanie stresów, praca umożliwiająca odpoczynek nocny i regularny rytm dnia). Korzyst-

ne jest przygotowanie w zapasie bulionów mięsnych, które w szybki sposób pomogą uzupełnić płyny i sód. Istotne jest również poradnictwo w różnych sytuacjach życiowych, jak np. podróz. W tym przypadku należy chorego zaopatrzyć w odpowiedni zapas leków i zestaw do podaży parenteralnej, ustalić zakres zwiększenia dawek w przypadku stresu związanego z wysiłkiem czy przebywaniem w gorącym klimacie.

Ważnym elementem codziennego życia chorych z przewlekłą niedoczynnością kory nadnerczy byłyby również noszenie specjalnych bransoletek informujących o chorobie, obecnie jednak nie są one dostępne w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Erichsen M, Lřvřs K, Skiningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4882–4890.
2. Willis A, Vince F. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med Jr* 1997; 73: 286–288.
3. Nieman L. *Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease)*. Topic 166 Version 4.0. 2013 Jan. [cyt: 11.01.2013] Dostępny na: www.uptodate.com.
4. Barker JM, Ide A, Hostetler C, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 128.
5. Bednarek-Tupikowska G. *Niedoczynność kory nadnerczy*. W: Milewicz A, red. *Endokrynologia kliniczna*. Wrocław: Uniwersytet Medyczny 2013 (w druku).
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361(31): 1881–1893.
7. Nieman L. *Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults*. Topic 159 Version 6.0. 2012 Dec. [cyt: 11.01.2013] Dostępny na: www.uptodate.com.
8. Nieman L. *Diagnosis of adrenal insufficiency in adults*. Topic 154 Version 12.0. 2012 Dec. [cyt: 11.01.2013] Dostępny na: www.uptodate.com.
9. Johannsson G, Nilsson AG, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Feb; 97(2): 473–481.
10. Lynette K, Nieman L. *Treatment of adrenal insufficiency in adults*. Topic 155 Version 8.0. Dec 2012. [cyt: 11.01.2013] Dostępny na: www.uptodate.com.
11. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1059–1067.
12. Arlt W. Adrenal insufficiency *Clin Med* 2008; 8: 211–215.
13. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2009, 23: 167–179.

Adres do korespondencji:

Lek. Aleksandra Zdrojowy-Wełna
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM
Wybrzeże Pasteura 4
50-367 Wrocław
Tel.: 71 784-25-45
E-mail: aleksandrzdr@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.02.2013 r.

Po recenzji: 25.03.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 10.04.2013 r.