ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: http://www.researchgate.net/publication/276059358

Pulmonological concequences of adrenal suppression A mellékvese-szuppresszió tüdőgyógyászati vonatkozásai

ARTICLE *in* MEDICINA THORACALIS · DECEMBER 2011

READS
17

1 AUTHOR:

Paula Herke
Ambulance of Lung Diseases, Szigetszent…

36 PUBLICATIONS **2** CITATIONS

SEE PROFILE

Available from: Paula Herke
Retrieved on: 14 November 2015

A mellékvese-szuppresszió tüdőgyógyászati vonatkozásai

Herke Paula dr.
Szigetszentmiklósi Sz.R.I. – Tüdőgondozó Szigetszentmiklós

A mellékvese-szuppresszió régóta ismert nemkívánatos kísérő jelensége a szintetikus szteroid terápiának. Sajnálatos tény, hogy a szisztémás kezelés helyett megjelenő inhalációs corticosteroid (ICS) sem közömbös a hypothalamus – hypophysis – mellékvese tengely (HPA-axis) működésére. Az 1990-s évek óta megjelenő közlemények alapján nem az a kérdés, hogy nagy dózisú ICS hatására kialakul-e szuppresszió, hanem az, hogy milyen dózisoknál jelenik meg, az egyes molekulák kockázata különbözik-e és hogy ennek mi a későbbi klinikai jelentősége? Az utóbbi 15 év irodalmát áttekintve több ellentmondást találunk, ennek számos, részben metodikai oka van. Általánosságban elmondható, hogy az összes ICS okoz dózisfüggő szisztémás terhelést, legkevésbé a ciclesonide leggyakrabban a fluticasone. De a gyógyszermolekula dózisa és farmakológiai tulajdonságai mellett ma már az inhalációhoz használt eszköz szerepe is egyre jobban kirajzolódik.

Kulcsszavak: cortisol, inhalációs corticosteroid, mellékvese-szuppresszió, stressz, adrenális krízis

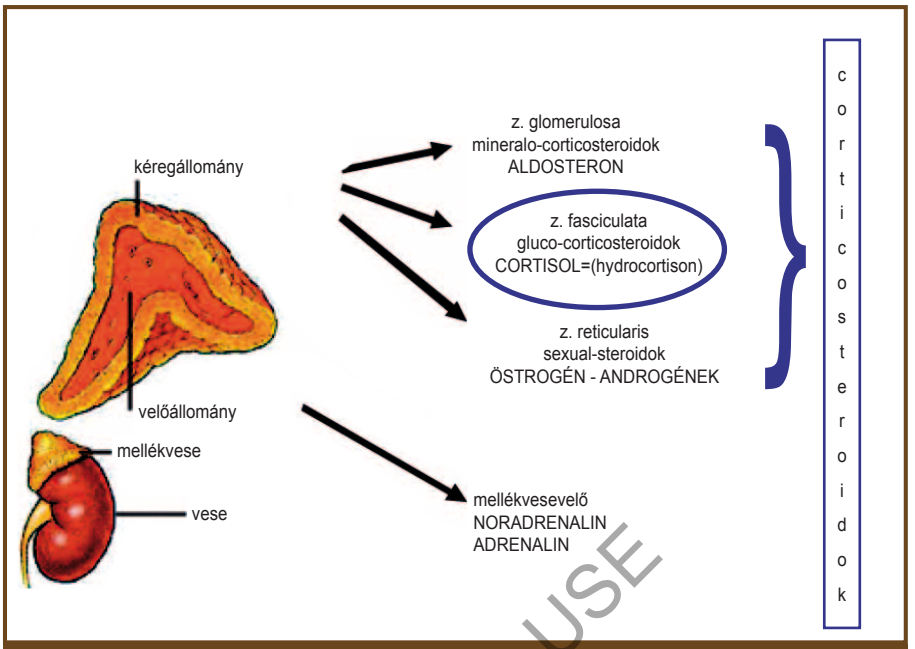
Pulmonological concequences of adrenal suppression
The adrenal suppression is a well-known side effect of the synthetic steroid therapy. Unfortunately the inhaled steroids aren't indifferent for the function of the HPA-axis. Since the 1990-years publicated trials the suppression is a fact, bat the question: in which dose can we see, is the risk of different ICS same or not, what is the later clinical importance? In the latest 15 year's publications have many contradictions, caused partly by methodically differences. Generally all of ICS causes dose-dependent systematic unwanted effects, smallest the ciclesonide most frequent the fluticasone. But beside the dose and pharmacologic properties of drugs is more important the inhaler

Key-words: cortisol, inhaled corticosteroid, adrenal suppression, stress, adrenal crisis.

ONLY FOR PERSONAL USE

A mellékvese-szuppresszió régóta ismert nemkívánatos kísérő jelensége a szintetikus szteroid terápiának. Megértéséhez alapvetően szükséges a hypothalamus – hypophysis – mellékvese rendszer (HPA-axis) élettani működésének ismerete. Sajnálatos tény, hogy a szisztémás kezelés helyett megjelenő inhalációs corticosteroid (ICS) sem közömbös a HPA-tengely működésére (1). Az 1990-s évek óta megjelenő közlemények (gyermekgyógyászati is!) alapján nem az a kérdés, hogy nagy dózisú ICS hatására kialakul-e

szuppresszió, hanem az, hogy milyen dózisoknál jelenik meg, az egyes molekulák kockázata különbözik-e és hogy ennek mi a későbbi klinikai jelentősége? Az utóbbi 15 év irodalmát áttekintve több ellentmondást találunk, ennek számos, elsősorban metodikai oka van. Ezért igen fontos a forrásokat időrendben áttekinteni: részben a vizsgáló módszerek fejlődése miatt, részben a kezdetekhez képest megjelenő számos új inhalációs eszköz okán.



1. ábra: A mellékvese felépítése

ÉLETTANI ALAPOK

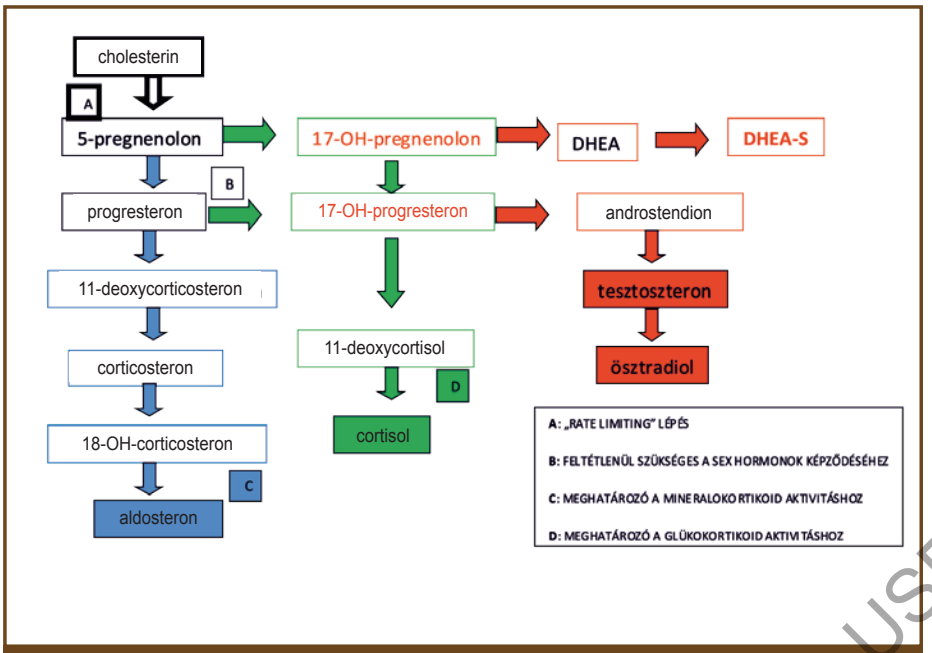
A mellékvese felépítése

A mellékvese a vesék csúcsán elhelyezkedő páros szerv, ami az adrenalint, noradrenalint termelő velőállományra és corticosteroidokat termelő kéregállományra oszlik. A témánk szempontjából fontos kéreg további három, különböző funkciójú zónára tagolódik (*1. ábra*). A különböző zónák funkcionális különbségét az szteroid-bioszintézisben résztvevő enzimek különböző expressziója okozza. Az aldosteron-bioszintézis utolsó lépéséért felelős CYP11B2 kizárólag a *z. glomerulosában* expresszálódik, tehát az aldoszteron itt képződik. A cortisolképzés zonális jellegét a CYP17 zona fasciculatában lévő szelektív expressziója szabja meg, így a cortisol csak ebben a zónában képződhet.

A mellékvese-kéreg hormonjai védelmet nyújtanak a szervezetet érő akut és krónikus stresszel, az elhúzódó víz- és tápanyaghiánnyal szemben. Az összes szteroidhormon előanyaga a koleszterin, mely vagy a mellékvesekéregben szintetizálódik, vagy a keringő vérből származik és a sejteken jelenlévő HDL-receptorokhoz való kötődést követően jut be a kéreg sejtjeibe. *A mellékvesekéregben a biológiailag aktív és inaktív szteroid hormonok összetett, több lépésből álló folyamattal képződnek (2. ábra).* A hormonképzés ütemét a *koleszterinnek a mitochondrium külső membránjáról a belsőbe jutása limitálja*, ebben egy transzport fehérjének (StAR) van szerepe, aminek expresszióját az ACTH (=adrenocorticotropic hormone) szabályozza. A mitochondriumban egy citokróm P450 oldallánc-hasító enzim hatására pregnenolon képződik. A további átalakulás részben a mitochondriumban, részben az endoplazmás retikulumban, illetve a citoplazmában zajlik. (2,3,4)

A képződő cortisol (10–20 mg/d) a keringésbe jutva ún. „binding”-fehérjéhez kötődik: 75–80%-ban transcortinhoz (CBG = α-globulin), 15–20%-ban albuminhoz. Bár a kötött hormon konjugálatlan, tehát potenciálisan aktív, amíg kötésben van, ténylegesen inaktív. A transcortin a májban termelődik, az ösztrogének által szabályozva. Ezért plazmaszintje terhességben megnő, viszont csökken májcirrhosisban. 5%: *szabad hormon, ami a biológiailag aktív hormon*. A szabad cortisol: többségét a máj lebontja és a bomlástermékek glukuronsavval konjugálódnak, majd a vizelettel ürülnek. A cortisol egy másik része vagy kiválasztódik a vizeletben vagy a vesében cortisonná alakul.

ONLY FOR PERSONAL USE



2. ábra: *A szteroidhormonok bioszintézise*

Hormon-receptorok

Ahhoz, hogy egy sejt reagáljon egy adott hormonra, rendelkeznie kell az adott hormont megkötni képes receptorral, egy speciális molekulával. Ahhoz pedig, hogy a hormonok a sejtműködést befolyásoló hatásukat kifejthessék, a receptorokhoz kell kötődniük. A lipidoldékony hormonok, pl. a szteroidok át tudnak jutni a sejtmembránon, így receptoraik a sejt belsejében találhatók: a citoplazmában.

A mellékvesekéreg hormonjai két típusú receptorhoz kötődhetnek. Az *I. típusú = mineralo-corticoid receptor* (pl. vesében, nyálmirigyben): nagy affinitással köt mineralo- és gluco-corticoidokat. A vesében a cortisol cortisonná alakul, melynek affinitása a receptorhoz nagyon kicsi. A *II. típusú = glucocorticoid-receptor* (pl. májban, izomban): nagy affinitással köt glucocorticoidokat. A limbikus rendszerben elhelyezkedő nagyszámú glucocorticoid-receptor részt vesz a szabályozásban (negatív visszacsatolás). Akut stressz esetén a magas cortisol gátolja önmaga további termelődését. (Krónikus stresszben a szabályozás megváltozik és a cortisolszint tartósan magas marad!)

A szteroidok hatásmechanizmusa

A szteroidok hatásukat genomikus és nem-genomikus módon fejtik ki. (5)

SZTEROIDOK GENOMIKUS HATÁSA= TRANSZAKTIVÁCIÓ+ TRANSZREPRESSZIÓ

- A citoplazmában a receptorokhoz kötődött szteroidok bejutnak a sejtmagba, és a DNS-hez kötődve fokozzák a sejtek enzimtermelését elősegítő hírvivő (mRNS) képződését. Az ennek következtében termelődő enzimfehérjék megváltoztatják a sejt anyagcseréjét. Ez a transzaktiváció. Így vezérlődik pl. a lipocortin, SLPI (secretory leucoprotease inhibitor), fokozódik a gluconeogenesis.
- Az aktivált hormonreceptor interakcióba léphet bizonyos transzkripciós faktorokkal, ezért azok nem érik el az eredeti cél-génjeiket. Így a GKR képesek olyan proinflammatorikus gének transzkripcióját megakadályozni, mint az IL-1B, IL-4, IL-5, IL-8, kemokinek, citokinek, GM-CSF, TNFα. Ez a TRANSZREPRESSZIÓ.

Genetikailag módosított egereken való kísérletek valószínűsítették, hogy a gyulladáscsökkentő hatás transzrepresszióval, a metabolikus hatások transzaktivációval jönnek létre.

SZTEROIDOK NEM-GENOMIKUS HATÁSA= a transzkripciótól független gyors hatás. Ilyenek:

- GR-komplex → foszfatidilinozitol-3-kináz és protein-kináz (AKT) → eNOS aktiváció → NO-függő vazorelaxáció.
- Lymphocytolisis
- PGE_2-felszabadulás gátlása
- TCR-szignál blokkolása
- Kation transzport és a mitocondrialis proton-áramlás befolyásolása.

A szteroidok hatása: lehet direkt és permisszív. (permisszív hatás: a glucocorticoid önmagában nem idézi elő az adott hatást, de kialakulásához feltétlen szükséges a jelenléte.)

ONLY FOR PERSONAL USE

Direkt hatások

Antiallergiás hatások: Csökken: a hisztamin felszabadulás, kapilláris dilatáció, kapilláris permeabilitás, eozinofil sejtszám

Az immunreakcióra kifejtett hatás: Csökkenti: T-lymphocyták számát, aktivációját, a B-lymphocyták antitest termelését, a citokinek szintézisét (IL, TNF) a PLA és a ciklooxigenáz gátlásával. A makrofágok interleukin-1 szintézisét, az endothelialis és intracelluláris adhéziós molekulák termelődését.

Fokozza: a lypocortin termelődését, ami csökkenti az arachidonsav megjelenését.

Gyulladáscsökkentő hatás:

Akut hatások: Csökken a kapilláris dilatáció és permeabilitás, a vazoaktív anyagok termelődése, a fehérvérsejtek extravasalis migrációja, a makrofágok kemotaxisa, fagociták aktivitása, a proteolítikus enzimek felszabadulása (lizoszómamembrán stabilizációja miatt), inflammatorikus proteinek, citokinek, kemotaktikus faktorok szintézise, láz.

Krónikus hatások: Csökken a fibroblasztok osztódása és aktivitása, kollagénszintézis, sebgyógyulás.

A glucocorticoidok gátolják a csontképződést: Csökkentik a D-vitamin-szintézist, a tápcsatornából a kalcium felszívódást, a kollagén mátrix lerakódását, gátolják az osteoblastok működését.

Növelik a vesén keresztül a kalciumürítést.

Izom: A bazális cortisolszint elengedhetetlen a kontrakciós folyamatokhoz, ugyanakkor cortisol túltermeléskor csökken az izomerő.

A cortisol vízforgalomra gyakorolt hatásai: Modulálja az ADH-t kódoló gén transzkripcióját. Hiánya esetén az ADH-szint magas, függetlenül a keringő vér ozmózisától és térfogatától.

Központi idegrendszeri hatások

- Cortisol-hiányban változik a szenzoros működés (íz érzés, hallás, szaglás kifejezettebb).
- Cortisol többletben kezdeti eufória, majd hirtelen depresszió, insomnia, nyugtalanság, fokozott motoros aktivitás. Epilepsziás rohamok kialakulásának gyakorisága emelkedhet.

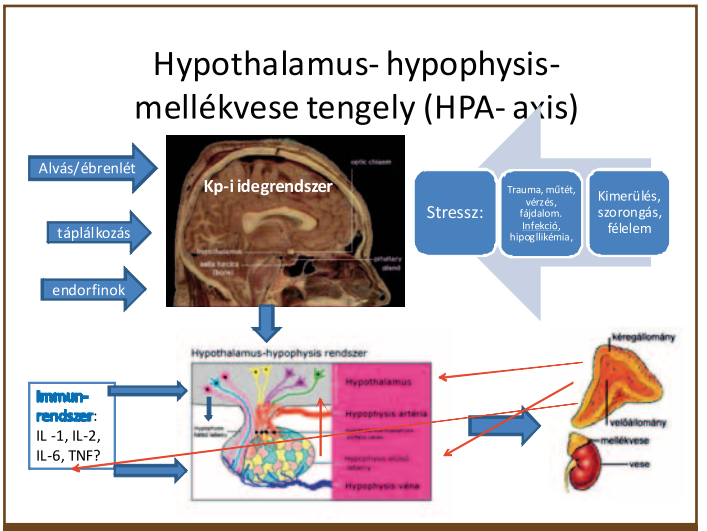
Permisszív hatások

- **Vérkeringésre kifejtett hatások:**
  - A rezisztencia erek válaszkészségének fenntartása (adrenerg receptorok érzékenysége).
  - A vértérfogat biztosítása: cortisol hiányában vazodilatáció jön létre, csökken a preload és a MAP, többletnél növekszik a vértérfogat és a MAP.
- **Fibroblastok** gátlása
- **Negatív Ca-egyensúly** → osteoporosis
- **Negatív nitrogén egyensúly** → katabolizmus
- **Központi idegrendszer:** eufória, a magatartás megváltozása
- **Gyomor:** fokozott sósav és pepszintermelés
- **Glukoneogenesis**
- **Inzulin-szekréció** és glikogén-szintézis
- **Katekolamin**ok bronchodilatator hatásához szükséges a jelenlétük.
- Az **egyedfejlődés**re kifejtett hatás

Mi a stressz-reakció?

A stressz egy ingerre adott válaszreakció, amelyet belső (kor, nem, örökletes hajlam, korai tanulás, a stresszor értékelése, személyiségjegyek) és külső (klíma, táplálkozás, gyógyszeres, hormonális kezelés) kondicionáló tényezők befolyásolnak.

Akut stressz: a belső egyensúly (homeosztázis) fenntartására irányuló folyamatok aktiválódnak; a kimenetele lehet megbirkózás, elkerülés vagy tartóssá váló stressz. Allosztázisnak nevezzük, ha a homeosztázis fenntartása változások beiktatása révén sikerül.



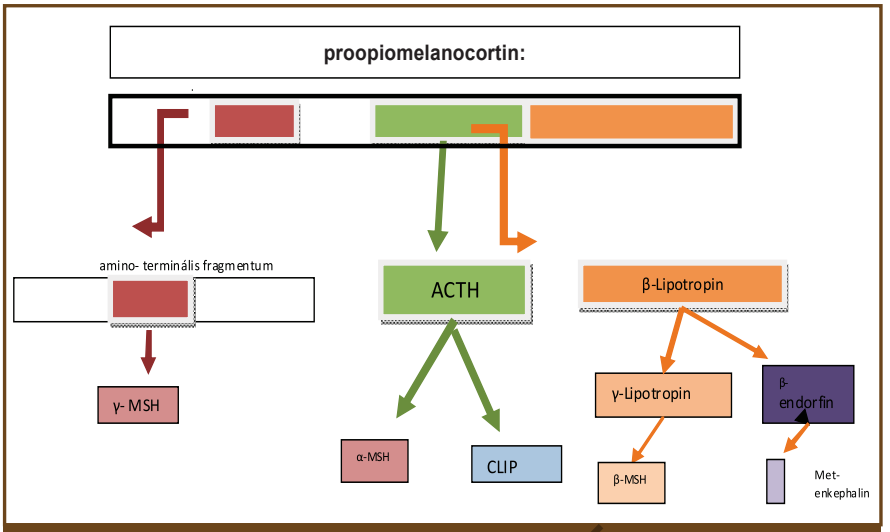
3. ábra: HPA-axis

ONLY FOR PERSONAL USE

Krónikus stressz: Ha sem menekülés, sem harc nem lehetséges. Emberben főképp pszichoszociális jellegű és nagyon általános. Ilyenkor allosztatikus terhelés jelenik meg és az akutan protektív és hasznos változások hosszú távon károsakká válnak.

A glucocorticoidok feladata a stresszre bekövetkező védelmi reakciók modulálása, mérséklése.

A **stressztengely** vázát a glucocorticoidokat termelő mellékvesekéreg, az ezt szabályzó ACTH és az ennek a termelődését irányító CRH alkotja (*3. ábra*).



4. ábra: ACTH képződése

Az ACTH-termelés legfontosabb szabályzója a hypothalamusban termelődő és a *hypothalamo-hypophysealis portalis vénákon át a hypophysisbe jutó* CRH (corticotropin-releasing hormone). A stressz a hypothalamuson (CRH) keresztül igen erőteljesen fokozza az ACTH szekrécióját. A hypopysis elülső lebenyében a corticotróp sejtek proopiomelanocortint (POMC, „Big Mama") termelnek – ebből hasad ki az ACTH és a β-LPH, melyből más sejtekben MSH és endorfin keletkezik (*4. ábra*). Tehát, ha az ACTH-szintézis fokozódik, párhuzamosan nő a melanocyta-stimuláló hormon szintje is. Az így kialakuló fokozott pigmentáció miatt lett a bronzkór az Addison-kór szinonimája. Az ACTH a cAMP-n keresztül kifejtve hatását, fokozza a mellékvesekéreg glucocorticoid (cortisol) és androgén termelését- az aldoszteronra csak elenyészően hat. A cortisol csökkenti a CRH érzékenységet és a POMC átírását. Az ACTH és a cortisol az ébredés környékén mutat maximumot, utána csökken.

ACTH kell a zona fasciculata és reticularis szerkezetének megtartásához. Túlzott ACTH szintnél a mv. kéreg hypertrophia és hyperplasia alakul ki, alacsony ACTH mellett a mv. kéreg sorvad.

ACTH akut hatása: Fokozódik a hormonszintézis, nő az LDL felvétel, nő a cholesterin észter IC hidrolízise, gyorsul a de novo cholesterinszintézis, gyorsul a cholesterin → pregnanolon átalakulás.

ACTH hosszabb hatása: Serkenti a P450, és más szteroid hormon szintézisében szerepet játszó enzim génátírását, növeli a sejtek LDL receptorának számát.

SZINTETIKUS SZTEROIDOK

A szintetikus szteroidok adásának célja lehet immunszupresszív kezelés, allergiás megbetegedések kezelése, autoimmun kórképek, az immunrendszer proliferatív megbetegedéseinek, krónikus gyulladásos folyamatok kezelése, transzplantáció, sokk-terápia, hormon-szubsztitúció.

Szintetikus szteroidok adásának hatásmechanizmusa

A géntranszkripción keresztül megvalósuló hatáshoz órákra, napokra van szükség, ehhez képest *számos glucocorticoidra adott válasz perceken, másodperceken belül bekövetkezik*. A klasszikus genomiális hatások mellett egyre több adat lát napvilágot a glucocorticoidok és receptoraik nem genomiális működéséről. *A terápiában használt glucocorticoidok genomiális és nem genomiális hatásainak egymáshoz viszonyított aránya eltérő lehet*. Például a dexametasone és betametasone genomiális hatása erősebb és nem genomiális hatása gyengébb, míg a prednyliden viszonylag erősebb nem genomiális hatással rendelkezik (6, 7). További jelentős megfigyelés, hogy a glucocorticoidok gyulladáscsökkentő hatása nagyobb részben a transzkripció gátlásán keresztül,

ONLY FOR PERSONAL USE

(transzrepresszió), míg a kezeléssel összefüggő mellékhatások nagy része a géntranszkripció aktiválásán (transzaktiváció) keresztül jön létre (5).

A glucocorticoid-terápia mellékhatásai

Akut: mentális zavarok, hyperglikaemia, folyadék-visszatartás.

Krónikus: mellékvesekéreg-szupresszió/atrófia, szteroid diabetes, fertőzések fellángolása, ulcus fájdalommentes perforációval, a „masking effect" miatt megkésett dg és th, csontritkulás, szürkehályog, glaucoma, Cushing-szindroma, myopathia,

INHALÁCIÓS CORTICOSTEROIDOK

A lokális terápia célja: A szisztémás mellékhatások kivédése.

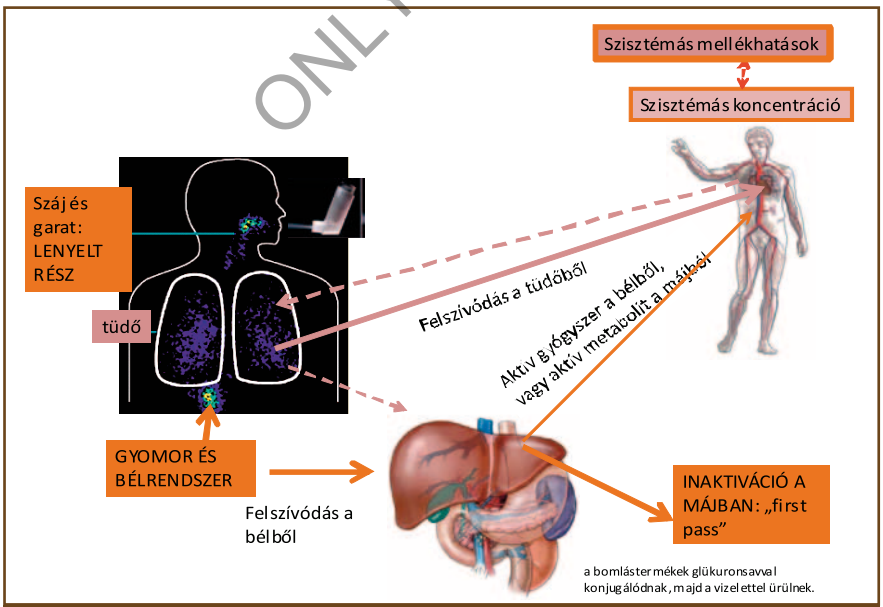
Felmerülő kérdések:

- Vannak-e a lokális terápiának lokális mellékhatásai?
- Bekerül-e az ICS a szisztémás keringésbe?
- Eléri-e azt a szintet ami már szisztémás mellékhatást okoz?
- Mennyi idő alatt jelennek meg a szisztémás mellékhatások?
- Eléri-e azt a szintet, ami a szabályozást befolyásolja, azaz létrejön-e a mellékvese-szuppresszió? Mennyi idő alatt?
- Levonható-e párhuzam a szuppresszió kialakulása és az egyéb szisztémás mellékhatások között?

A fenti kérdésekre számos közlemény keresi a választ. *A leggyakoribb száj-garatüregi mellékhatások:* rekedtség, köhögés, rossz vagy keserű szájíz, ízérzékelési zavar, szájpenész, dysphonia. Lipworth 2005-ben a ciclesonide-nál 2,5%-ban észlelt candidiasist vs. fluticasone 22% (8). *Molimard* és mtsai 2010-ben megjelent közleményükben a betegek 34,7%-nál észleltek lokális mellékhatást: gyakrabban a budesonide és a fluticasone alkalmazásakor, mint a beclometasone mellett (9).

I. táblázat: ICS-kezelés dózistartományai és az ekvipotens dózisok a GINA 2010 alapján, HFA- beclometasone-ból a fele dózis felel meg a CFC-s változatnak.

(µg)	fluticasone	budesonide	beclometasone -diprop. CFC!!	ciclesonide
Alacsony napi dózis	100-250	200-400	200-500	80-160
Közepes napi dózis	>250-500	>400-800	>500-1000	>160-320
Magas napi dózis	>500-1000	>800-1600	>1000-2000	>320-1280



5. ábra: Hogy kerül az ICS a keringésbe

ICS okozta szisztémás gyógyszerterhelés

Az összes ICS okoz szisztémás terhelést, dózisfüggő módon. Kb. napi 400µg budesonide, illetve azzal egyenértékű más ICS hatás/mellékhatás profilja az optimális: a dózis efölé emelése csak kevés terápiás hasznot hoz, viszont a szisztémás mellékhatás valószínűsége megnő.

A szisztémás corticosteroid-terápia mellékhatásainak ismeretében már korán vizsgálták az inhalatív bevitellel

ONLY FOR PERSONAL USE

kapcsolatos kockázatot, viszonylag kis beteglétszámot (százas/ ezres) bevonó tanulmányokban, vegyes eredménnyel. Az ICS kockázatelemzés reneszánsza az évek alatt óriásira duzzadt esetszám, a komputerizált biztosítói adatbázisok és a statisztikai módszerek fejlődésének köszönhető. Így új megvilágításba került az osteoporosis és a diabetes mellitus is (10, 11, 12).

GINA 2010 kimondja: *Nagy dózisú ICS megnövelheti az osteoporosis kockázatát:* Denzitometria ajánlott posztmenopauzában azoknak a nőknek, akik *>2000µg BDP-t,* vagy ezzel ekvivalens dózis ICS-t inhalálnak naponta. Ugyanakkor bizonyított, hogy a csonttörések gyakorisága napi *800µg (CFC!) beclometasone-DP* vagy ezzel ekvivalens dózis ICS mellett nem nő. Az osteoporosis nem csupán a szteroid terápia direkt hatásának következménye, hanem a HPA-axis szuppressziójáé is: A csökkent ACTH-termelés következménye a mellékvesekéregben csökkenő androgén és ösztrogéntermelés, ami megnöveli az osteoporosis kockázatát, kiváltképp posztmenopauzában (13).

Samy Suissa és mtsai (14) közel 400 ezer obstruktív légúti betegen – ez valamivel több, mint a magyar nyilvántartott állomány – átlag 5,5 éves utánkövetések során *mind az új diabétesz kialakulásának, mind a meglévő progressziójának relatív rizikóját fokozottnak találták valamennyi dózistartományban, de dózisfüggően.* Nagy dózis tartományban kb. másfélszeresére nőtt a kockázat. A tanulmány a GINA-tól eltérően, „liberálisabban" határozta meg a dózistartományokat. Itt nagy dózisú ICS: ≥1000 µg fluticasone vagy ekvivalens dózisú szteroid – azaz 1 500 µg feletti budesonide vagy 1 000 µg feletti HFA-beclometasone-DP naponta. *A GINA 2010 kimondja, hogy nagy adagú ICS hosszantartó alkalmazásakor a mellékvese szuppresszió kialakul.* Levonható-e párhuzam a szuppresszió kialakulása és az egyéb szisztémás mellékhatások között? Utóbbiak kockázata, mint láttuk, csak nagy esetszámú, több éves utánkövetéssel kalkulálható. Ezzel szemben szuppresszió 1 hét–3 hónap után már kimutatható, 10–30 fős beteganyagokon vizsgálva is. Direkt párhuzam nem vonható le a különböző vizsgálati módszerek, a genomikus és nem-genomikus mechanizmus közti különbség (a metabolikus hatások transzaktivációval jönnek létre), illetve az egyes gyógyszermolekulák genomiális/non genomiális kvóciense közti különbség miatt. Ennek ellenére, mint látni fogjuk, a terápiás stratégiára vonatkozó következtetések ugyanazok lesznek.

II. táblázat: A leggyakoribb HPA-axis működésére utaló vizsgálatok

hormonszint (általában cortisol) mérés	stimulációs tesztek
Reggel 8 órai szérum cortisol	Alacsony dózisú ACTH-teszt.
Overnight szérum cortisol	Magas dózisú cosyntropin-teszt
AUC(0-24) (area under the curve of plasma cortisol)	Inzulin-indukálta hypoglykaemia
24 órás Vizelet szabad cortisol-szint	
Vizelet cortisol/kreatinin arány (UCRR)	
Nyál cortisol	
Hajszál cortisol meghatározás: 1 cm 1 hónapot tükröz	
Szérum dehydroepiandrosteron szulfát koncentráció	

ONLY FOR PERSONAL USE

A közlemények ellentmondásai:

A tanulmányokba bevont közlemények közel 2/3-a a feldolgozás során metodikai okokból kiesik. Nem tisztázott például, hogy kapott-e szisztémás CS-t a beteg fél–1 éven belül.

Egy-egy tanulmány kis beteglétszámot vonultat fel (általában tízes nagyságrend).

A kazuisztikák a kis esetszám miatt gyakran nem vonódnak be, pedig ezek a klinikai jelentőségű esetek.

Különböző labortechnikák, módszerek és mérések eredményeit kellene összefésülni. Például a korábbi tanulmányok gyakran reggel 10 óráig vették le a vért cortisolra, később kiderült, hogy 8 óra után már kétséges az értékelhetőség, vagy gyermek/ felnőtt/egészséges/ asztmás adatok összevonása történt meg.

Rövid kezelési periódusban nézik a szuppressziót. (1 hét–3 (9) hónap, elvétve 1 év)

Retrospektív anyagban nem derül ki, hogy hosszabb követésnél milyen volt a betegek adherenciája?

Kevés a célzott tanulmány az ICS-terápia elhagyása utáni regenerációs időről.

A non-invazív nyál és hajszálcortisol meghatározást nem végzik az ICS-sel összefüggésben.

Különböző gyógyszermolekulák különböző beviteli formáját egyes tanulmányok külön vizsgálják, mások nem tesznek különbséget.

A vizsgálati módszer fontosságát az adja, hogy a cortisolszint igen érzékenyen reagál a szervezetünket érő stresszorokra. Pl. *egy 15 perces nyilvános beszéd több mint kétszeresére* (*Basset* és mtsai. 1987); várakozás tűszúrásos kezelésre közel kétszeresére (*Ben-Aryek* 1983), maratoni futás másfélszeresére (*Cook* és mtsai. 1986) növelte a nyál cortisolszintjét. Ugyanakkor néhány perces hajkurkászás, pl. fodrászat során szignifikánsan csökken a cortisolszint (15, 16).

A mellékvese szuppresszió kialakulása

A cortisol termelődésnek van egy cirkadián ritmusa, melyet negatív visszacsatolás útján önmaga szabályoz mind a hypophysis, mind a hypothalamus szintjén. Ezt egészíti ki normál módon a stresszorokra adott válasz. Hatásukra az agykéreg felől a hypothalamushoz érkező szignál indítja a CRH termelést, majd ennek hatására a hypopyhsisben ACTH képződik. Az ACTH-szint változását kb. 20 perc múlva követi a cortisol, ha a rendszer valamennyi tagja ép anatómiai és funkcionális értelemben. Amennyiben a keringésben az eredeti ritmustól elszakítva, vagy nagy dózisban, vagy a központi idegrendszer receptoraihoz nagy és tartós receptor-aktivitással kötődő molekula van jelen, a CRH- és ACTH-termelés drasztikusan és szerencsétlen esetben tartósan csökkenni fog, ami a mellékvesekéreg sorvadásához vezet(het). Iatrogén mellékvese-szuppresszió rendeződése 1 évig is eltarthat, a CRH neuronok feléledésének függvényében. Lépései: 1. ACTH-szint fokozatos növekedése. 2. Plazmacortisol normalizálódása 3. ACTH hatására létrejövő cortisolválasz normalizálódása (2).

MELLÉKVESE-SZUPPRESSZIÓT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A beteg egyéni érzékenysége: *nem mindenkinél, nem egyforma mértékben*. 2000-ben *Henzen* és mtsai. stimulációs teszttel vizsgálták az 5–30 napig per os prednisolon (min. 25 mg/d) terápiában részesülő betegek (n = 75) *válaszreakcióját* a szteroid elhagyása után. A kezelés időtartamától és a mért cortizolszinttől függetlenül a résztvevőknek közel fele mutatott csökkent válaszkészséget az 1 µg (alacsony dózisú) iv. alkalmazott corticotropinra (ACTH), ami jórészt 2 héten belül rendeződött, de két betegnél hónapokig tartott. (17)

A kezelés időtartama és a szuppresszió mértéke közötti összefüggést vizsgáló cikkekben **ellentmondó adatok** (18) olvashatók. A skála két végén van, aki 2 év után sem talált szignifikáns eltérést (19), és voltak, akik már egyszeri dózisnál kimutatták a cortisol szint csökkenését (20).

Az ICS dózisa: Az első, korábban sokat idézett, nem csak a szuppressziót vizsgáló összefoglaló közlemény az 1997-es *Pedersen S, O'Byrne P.*-féle cikk (21). 12 olyan tanulmányt elemeztek összevonva, ahol a kezelés időtartama lehetett egyszeri dózis, de alkalmazták az ICS-t 1–4–52 hétig adva is. Vegyes beteganyagon (egészséges, asztmás, gyerek, felnőtt), µg/µg bázison és nem terápiás ekvivalencia dózisokon alapulva azt találták, hogy a CFC-beclometasone-nak valamivel erősebb volt a mellékvese-szuppressziót okozó hatása, mint a budesonide-nak, bár a tanulmányok jelentős része nem talált különbséget. Fluticasone, budesonide vonatkozásában kiemelik az eszköz szerepét: pMDI- nél 3:1, DPI-nél felnőttben 1,5:1, gyermeknél 1:1 volt az arány.

1999-ben még mindig CFC pMDI és DPI-kel végzett tanulmányok alapján az alkalmazott dózisok szerinti szuppressziót vizsgálta *Lipworth* (22). Amellett, hogy a dózisokkal arányos cortisolszint csökkenést találtak a vizeletben, kimutatták, hogy a *fluticasone azonos µg-ja szignifikánsan nagyobb szuppressziót okoz, mint a BDP, triamcinolon és a budesonide*. A közlemény a GINA 2010-ben érvényes referencia! Elvégezték az inhalációs szteroidok és orális prednisolon szisztémás hatásának összehasonlítását 13 vizsgálat metaanalízise alapján is. Reggeli 8 órás szérum cortisolt mérve: 1 000 µg fluticasone kb. 8,5 mg orálisan szedett prednisolonnal megegyező mértékű kortizolszint szuppressziót okozott. Más szerzőknél ez az érték 4,4–9,2 mg prednisolonra extrapolálható (23, 24). *Martin* és mtsai. 2002-ben figyelembe véve a kimért

ONLY FOR PERSONAL USE

és a leadott dózist is, Lipworth-höz hasonló eredményt kaptak (25). 2008-ban végre *Wlodarczyk* és mtsai csak felnőtt asztmásokat hasonlítottak össze 31 tanulmány alapján (26). Nem foglalkoztak azzal, hogy konkrétan melyik ICS-t kapta a beteg, hanem a GINA szerinti dózis-tartományok és a cortisol-szuppresszió közti összefüggést vizsgálták. Azt találták, hogy az a kis dózisú ICS mellett is megjelenik, és a dózissal arányosan fokozódik.

Az inhalációhoz használt eszköz (cfc- hfa- por) szerepére utalás már a korábban idézett Pedersen-féle cikkben is megjelenik: az akkor használt *CFC-s fluticasone aeroszol nagyobb szuppressziót okozott, mint a porinhalátorban adagolt*. 1987-ben *Prahl* és *Jensen* kimutatja, hogy a *nagy dózisban alkalmazott CFC-BDP szisztémás terhelését jelentősen csökkentette a Nebuhaler használata* (27). A különböző eszközök szerepét a szisztémás terhelésben *Kelly* és mtsai. (28) az egyes eszközökben a kimért – leadott – inhalált dózisok közötti jelentős különbséggel magyarázták. 2005-ben kiderült a különböző becometasone formulációk vizsgálatakor, hogy egyrészt a BDP extrém gyorsan átalakul aktív 17-BMP-vé, másrészt tüdőbeli abszorpciót a gyógyszerszemcsék bronchialis nyákban való oldódási sebessége határozza meg. Az extrafinom BDP szignifikánsan gyorsabban megjelent a keringésben, mint az egyéb HFA-BDP. A HFA-aeroszolok a bronchialis nyákkal való érintkezés során újrakristályosodási folyamaton mennek át, kisebb felületű „kockákká" alakulnak, melyekből a gyógyszermolekulák leadása lassul, így a tüdőbeli tartózkodási idő (pulmonary residence time) megnő (29). Az in vitro kísérletekkel összhangban kimutatták (30), hogy az *extrafinom-BDP-nek fix kombinációban adva is ugyan 86%-kal magasabb pulmonalis abszorpciója, mint a 2,5-szeres dózisban adagolt CFC-beclometasone-é, de összességében 35%-kal kisebb szisztémás expozíciót okoz*. Így a következményes mellékvese-szuppresszió is kisebb. Ez rávilágít *a tüdő depozíció /oropharyngeális depozíció arányának* illetve az *orális biohasznosulás* szerepére. Ott ahol kisebb a first pass, – pl. BDP – a mellékhatások kialakulásában fontos tényező a lenyelt mennyiség.

Ismereteink szerint az **ICS molekula tulajdonságai**: receptor-, illetve fehérjekötődés, first pass, fél-életidő, vízoldékonyság, genomikus/ nem genomikus kvóciens, a tüdőből felszívódott, vagy a first passt túlélt ICS vagy aktív metabolitjainak szisztémás hatásai is meghatározóak. Az ICS fehérjekötődése mind az intra-, mind az extracelluláris térben, mind a keringésben létrejöhet, méghozzá igen gyorsan és reverzibilisen. Ez a kötődés szabályozza a keringésben a szabad hormon koncentrációját és így limitálja a szisztémás mellékhatásokat, mivel csak a szabad hormon aktív farmakológiailag. Például: A ciclesonide és az aktív de-ciclesonid fehérjekötődése a keringésben 99%, ezért csak minimális mellékvese szuppressziót okoz. (31, 32) Valószínűleg ez a magyarázata annak, hogy 2005-ben *Lipworth* (8). 2009-ben *Derom* és mtsai. (33) a fluticazone és ciclesonide közepes és nagy dózisait összehasonlítva megerősítették a fluticasone cortisol-szuppressziót okozó hatását, de nem tudták kimutatni ciclesonide-nál. A gyógyszer vízoldékonysága szükséges a bronchialis mucosában való oldódáshoz, vsz. ezzel függ össze a tüdőben/nagy légutakban eltöltött reziduális idő és következményesen a biológiai féléletidő (*3. táblázat*). Ennek hatását pedig nem nehéz belátni a cirkadián ritmusra. A nagyobb zsíroldékonyság pedig a tüdőből felszívódó, tehát a first pass effektuson át nem eső molekulák nagyobb eloszlási térfogatáért és szöveti kötődéséért felelős. Ez a kötődés pedig hosszabb eliminációs féléletidőt és akkumulációt eredményezhet. A fluticasone lipofilitása 200–300-szor nagyobb, mint a budesonidé vagy a beclometasone-monofoszfáté. Az eredmény a tizennégy órás plazma féléletidő és napi kétszeri adagolás mellett a folyamatos

III. táblázat: ICS molekulák vízoldékonysága és relatív receptor-affinitása *Pedersen* és *O'Byrne* után.

gyógyszer	vízoldékonyság	relatív receptor-affinitás
BDP/ BMP (beclometasone)	0,1/ 10	0,4/ 1,1
BUD (budesonide)	14	1
FP (fluticasone propionát)	0,04	2,3
flunisolid	100	0,2
triamcinolon acetonid	40,	0,5

ONLY FOR PERSONAL USE

mellékvese szuppresszió, nem úgy, mint pl. a kisebb lipofilitású és 1,6 órás féléletidejű flunisolid esetében, ahol ez csak szakaszos.

ADRENÁLIS KRÍZIS

Mint azt láthattuk, a HPA-tengely ICS-k által okozott szuppressziója inkább egy tünetmentes állapotnak tekinthető, melynek fő jellemzője, hogy a beteg alkalmazkodó képessége a stresszorokra csökken, esendőbbé válik. A klinikailag súlyos adrenális krízis ICS kezelést követően kivételesen ritka. Tünetei: letargia, hányinger, hányás, hasmenés, hypotensio, hasi fájdalom, hypoglikaemia, görcsök, zavartság, kóma. A végkimenet terápia nélkül halál lehet.

1999-ig (30 év használat alatt) 2 esetet publikáltak: 1 felnőtt: 6400 µg/nap BUD-t, 1 gyermek 500 µg/ nap BUD-t kapott. 2002-ben *Todd* és mtsai (UK) 2912 eset retrospektív elemzésekor 33 betegnél találták bizonyíthatónak az adrenális krízist (28 gyermek, és 5 felnőtt). A betegek napi 500–2000 µg/nap ICS-T kaptak, 94% fluticasone-t, 1 fő FP+BUD-t, 2 fő BDP-t. A többség MDI-t használt spacerrel vagy anélkül. A fluticasone-t használók között az adrenális krízis aránya jóval magasabb volt, mint az egyéb ICS-sel kezelteknél, amit a nagyobb zsíroldékonysággal és az alkalmazott nagy dózisokkal magyaráztak. (34). 2003-ban az előbbieket megerősítve *Macdessi* és mtsai 3 ausztrál gyermek kórtörténetét közölték le adrenális krízis miatt (35). Mindhárman 500µg/nap feletti fluticasone-t kaptak. A gyermekeknél fluticasone-ból a max. ajánlott dózis 400µg/nap .

ÖSSZEFOGLALÁS

A hypothalamo – hypophyseo – adrenális rendszer szuppressziója az ICS-kezelés során detektálhatóan létrejön. Általánosságban az összes inhalatív corticosteroidra igaz, hogy a jelenség a bevitt dózis növekedésével párhuzamosan gyakoribbá válik. Azonos dózistartományon belül legkevésbé a ciclesonidnál és leggyakrabban a fluticasone-nál észlelik. Egy meghatározott molekulánál a különböző inhalációs eszköz is befolyásolja a szisztémás terhelést. Az igen ritka adrenális krízis döntő mértékben a fluticasone magas/ igen magas dózisban való adagolása után lépett fel.

A mellékvesekéreg-szuppresszió pontos jelentősége nem tisztázott, *az esetek többségében nem okoz klinikai tüneteket*, bár az akut stresszre való válaszkészséget rontja. A tőle való félelem *az alacsony illetve közepes dózistartományban nem kérdőjelezi meg az inhalatív szteroidterápia* létjogosultságát asztmás betegeinknél (a jelenlegi gyógyszeres lehetőségek mellett). A magas dózis tartományban a szuppresszió mellett az egyéb szisztémás mellékhatások is megjelenhetnek. Így nagy dózisú ICS adása *erősen megfontolandó*, kiváltképp COPD-ben, ahol eleve szűkebb az indikációja. A hatásos kezelését megtalálván törekednünk kell azt a leghatékonyabban, azaz a legkisebb még effektív dózissal végezni, tekintetbe véve a szervezet önszabályzásának ritmusát is.

(A kézirat 2011 júliusban érkezett.)

ONLY FOR PERSONAL USE

Irodalomjegyzék

1. GINA 2010
2. Cecil A belgyógyászat lényege, Medicina Bp,1999
3. Kádár L, Mészáros Á, Bártfai Z. Az inhalációs szteroidok farmakokinetikája. Tüdőgyógyászat 2009.május 2-7.
4. Majnik J.Zs. A glükokortikoidok iránti érzékenység biokémiai és molekuláris biológiai vizsgálata mellékvese daganatos betegekben. Doktori értekezés, SOTE, Bp. 2006
5. Schacke,H.,A. Schottelius,at al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. Proc Natl Acad Sci USA 101 (1):227-32
6. Buttgereit F, M.D., Brand,G.M.,Burmester.Equivelent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. Biochem Pharmacol.58.(2)363-8
7. Buttgereit F. and A. Scheffold,Rapid glucocorticoid effects on immune cells" Steroids 67(6):529-34
8. Lipworth BJ, Kallner MA. LaForce CF, Baker JW at al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. Ann Alergy Asthma Immunol 2005.94 (4) 465-72
9. Molimard M et al, Prevalence and Associated Factors of Oropharyngeal Side Effects in Users of Inhaled Corticosteroids in a Real-Life Setting. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(2): 91-95.
10. Gulliver T, Morton R, Eid N., Inhaled corticosteroids in children with asthma. Pediatr. Drugs 2007.9(3) 185-194
11. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. Pulm Pharmacol Ther. 2010 Apr;23(2):65-70. Epub 2009 Nov 1
12. Suissa S, Baltzan M, Kremer R,Ernst P, Inhaled and Nasal Corticosteroid Use and the Risk of Fracture. Am J Respir Crit Care Med. Vol 169.pp 83-88.2004.
13. Kannisto S, Laatikainen A, at al. Serum dehydroepianrosterone sulfate concentration as an indicator of adrenocortical supression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patient. European J.of Endocrinology (2004)150 687-690
14. Suissa S, Kezouh A, Ernst P, Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression.The Am.J.Med.2010. 123, 1001-1006
15. Gow R, Koren G, Rieder M, Van S. Hair cortisol content in patients with adrenal insufficiency on hydrocortisone replacement therapy. Clinical Endocrinology, Vol 74, Issue 6,687-693, June 2011
16. Kocsis Á. A nyál kortizol szint változásának követése természetes hajápolási helyzetekben: kurkászás és relaxáció. DE OEC 2009/2010 TDK konferenci
17. Henzen Ch, Suter A et al. Supression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet.Vol 355.February 12,2000.
18. Meibohm B, Hochhaus G, Rohatagi S et al. Dependency of cortisol supression on the administration time of inhaled corticosteroids. J,Clin.Pharmacol 1997;37:704-710 (Erratum in J,Clin.Pharmacol 1997;37:1000)
19. Li JT, Ford L.B, at al: Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. J Allergy Clin Immun 1999_ vol.103. No.6.1062-68

20. Clark D.J,Lipworth B.J, Adrenal supression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patient. Thorax 1997;52:55-58
21. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997:52 (Suppl 39): 1-34 Munksgaard 1997.
22. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999.159(9)941-55
23. Clark D.J,Lipworth B.J, Evaluation of Corticotropin releasing factor stimulation and basal markers of hypthalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. Chest 1997; 112:1248-52
24. Lipworth B J.: Adrenal supression with inhaled steroids. Ann Allergy Asthma Immunol,87(5):359-61 (2001)
25. Martin R.J, Szefler S.J,at al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. . Am J Respir Crit Care Med. Vol 165.pp 1377-1383.2002.
26. Wlodarczyk, J.H, Gibson,P.H., Caesar,M.: Impact of inhaled corticosteroids on cortisol supression in adults with asthma: a quantitative review . Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:23-30
27. Prahl P, Jensen T., Decreased adreno-cortical supression utilizing the nebuhaler for inhalation of steroid aerosols. Clin Allergy 1987,vol.17,393-398
28. Kelly W.H, Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immun 2003. Vol 112.No3.
29. Freiwald M, Valotis A, Kirschbaum A at al. Monitoring the initial pulmonary absorption of two different beclometasone dipropionate aerosols employing a human lung reperfusion model. Respiratory Research 2005,6:21
30. Bousquet J, Poli G, Acerbi D, Monno R.,at al . Systemic exposure and implications for lung deposition with an extra-fine hydrofluoroalkane beclometasone dipropionate/ formoterol fixed combination, Clin Pharmacokinet.2009;00 (0):0-
31. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma.Eur. Resp.J. 2006:28 1042-1050
32. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H: How the lung handles drugs. Poc Am Thorac Soc Vol 1 pp 356-363, 2004 Derom E,Louis R,TieslerC,at al.Effects of ciclesonide and fluticasone on cortisol secretion in patients with persistent asthma. Eur Respir J.2009Jun,33(6):1277-86
33. Derom E, Louis R, Tiesler C, Engelstätter R, at al. Effects of ciclesonide and fluticasone on cortisol secretion in patients with persistent asthma Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1277-86. Epub 2009 Jan 22
34. Todd G, Acerini C.at al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids int he United Kingdom _Arch Dis Child 2002;87:457-461
35. Macdessi J,Randell T.L., at al. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosterois for asthma._Med J Aust 2003>178214-216
36. Chrousos G, Harris A.Hypothalamic- pituitary-adrenal axis supression and inhaled corticosteroid therapy. Neuroimmunomodulation 1998,5: 288-308
37. JT,Goldstein M.F. at al, Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo ont he hypothalamic- pituitary- adrenal axis. J Allergy Clin Immun 1999_103:622-8
38. MolemaJ. Lammers J.W. at al. Effects of inhald beclomethasone dipropionate on beta2-receptor function int he airways and adrenal responsiveness in bronchial asthma._Eur J Clin Pharmacol 1988 34:577-583
39. Sorkness Ch, La Force C at al, Effects of the inhaled corticosteroids flutcasone propionate, triamcinolone acetonide, and flunisolide and oral prednisolone ont he hypothalamic-pituitary- adrenal axis in adult patients with asthma_Clin Ther 1999.no 2..355-367
40. Szefler S.J, Martin R.J at al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma J Allergy Clin Immun 2002 Vol 109 No 3. 410-419
41. Pereg D, Gow R, Mosseri M. at al. Hair cortisol and the risk for acute myocardiac infarction in adult men. Stress, 2010. Informa Healthcare ISSN 1607-8888 online

ONLY FOR PERSONAL USE