

# Ryzyko niedoczynności nadnerczy u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi i donosowymi

## The risk of adrenal insufficiency in patients treated with inhaled and intranasal corticosteroids

MARTA KRAWIEC, ANNA ZAWADZKA-KRAJEWSKA, GRAZYNA KRAJ, MAREK KULUS

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Wprowadzenie glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) było przełomem w leczeniu astmy i pozwoliło na ograniczenie działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii systemowej. Ze względu na częste współistnienie astmy z alergicznym nieżytem nosa wielu chorych stosuje jednocześnie GKSw i donosowe (GKSn). Bezpieczeństwo systemowej terapii GKSw i GKSn zostało udowodnione w licznych badaniach z randomizacją. Pomimo to opisy przypadków wskazują na możliwość wystąpienia niepożądanych objawów ogólnoustrojowych u pacjentów stosujących te leki.

Jednym z możliwych ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów miejscowych jest zahamowanie funkcji wydzielniczej kory nadnerczy poprzez supresję wydzielania kortykotropiny przez przysadkę. Może to doprowadzić do wtórnej niedoczynności nadnerczy – stanu potencjalnie zagrażającego życiu. W artykule omówiono objawy ostrej i przewlekłej wtórnej niedoczynności nadnerczy oraz zagadnienie subklinicznej niedoczynności nadnerczy.

Artykuł omawia zagadnienie wpływu GKSw i GKSn na funkcję nadnerczy ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań, oceniających efekt jednoczesnego stosowania tych leków. Przedstawione zostały właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne miejscowych glikokortykosteroidów, mające znaczenie dla biodostępności systemowej tych leków i związanych z nią potencjalnych działań niepożądanych. Podsumowano także wyniki badań, mówiących o nieprawidłowej funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z alergią.

W artykule zaprezentowano możliwości ograniczenia ryzyka wystąpienia powikłań glikokortykosteroidoterapii miejscowej oraz wskazania do profilaktycznych badań w kierunku niedoczynności nadnerczy u chorych w trakcie leczenia GKSw.

**Słowa kluczowe:** oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, astma, alergiczny nieżyt nosa

### Summary

Introduction of inhaled corticosteroids (CS) was a breakthrough in the treatment of asthma which enabled the reduction of adverse events of systemic CS. Concurrent use of inhaled and intranasal CS becomes popular due to common coexistence of asthma and allergic rhinitis. The systemic safety of topical CS has been proven in numerous randomized trials. However, case studies indicate a possibility of systemic adverse events of this treatment.

One of the possible systemic effects of topical CS is the suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function. This may lead to the secondary adrenal insufficiency, a potentially life threatening condition. Symptoms of acute and chronic secondary adrenal insufficiency as well as the aspect of subclinical adrenal insufficiency are presented in the article.

The article discusses the influence of inhaled and intranasal CS on HPA axis, especially the effects of their concurrent use. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical CS, their influence on systemic bioavailability and correlated risk of adverse events are reviewed. The results of studies on impaired HPA axis function in allergic patients are analysed.

The article summarizes the available options of reducing systemic adverse events risk. It also presents the indications for adrenal function screening during inhaled CS treatment.

**Keywords:** *hypothalamic-pituitary-adrenal axis, asthma, allergic rhinitis*

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 52-62

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: 17.09.2015

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Dr n. med. Marta Krawiec

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa

tel.: 022 45 23 265,

e-mail: marta.krawiec@wum.edu.pl

## Wstęp

Wprowadzenie do leczenia wziewnych glikokortykosteroidów (GKSw) było przełomem w leczeniu astmy i pozwoliło na ograniczenie działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii systemowej [1]. Z kolei glikokortykosteroidy donosowe (GKSn) są aktualnie lekami pierwszego rzutu w alergicznym nieżycie nosa (ANN) [2]. Glikokortykosteroidy miejscowe pozwalają uzyskać dobrą kontrolę częstych chorób alergicznych bez konieczności stosowania leczenia ogólnego.

Bezpieczeństwo systemowe terapii GKSw i GKSn zostało udowodnione w licznych badaniach z randomizacją [3,4]. Pomimo to opisy przypadków wskazują na możliwość wystąpienia niepożądanych objawów ogólnoustrojowych u chorych, stosujących te leki [5,6]. Te kazuistyczne doniesienia oraz przypisywanie glikokortykosteroidom miejscowym działań niepożądanych terapii systemowej są powodem utrzymującego się lęku przed ich stosowaniem zarówno wśród pacjentów, jak i części lekarzy.

Z drugiej strony, dostępność GKSw i GKSn sprawia, że są szeroko stosowane nie tylko w astmie, alergicznym nieżycie nosa, czy ostrym zapaleniu zatok przynosowych, ale również poza zarejestrowanymi wskazaniami, np. w ostrym zapaleniu oskrzeli, czy przewlekłym kaszlu. Aktualne pozostaje zatem pytanie o rzeczywiste ryzyko wystąpienia objawów niedoczynności nadnerczy u chorych, stosujących GKSw i GKSn.

## Regulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Wydzielanie hormonów kory nadnerczy, do których należą mineralokortykoidy (przede wszystkim aldosteron), glikokortykosteroidy (GKS) (głównie kortyzol) oraz androgeny nadnerczowe (m.in. siarczan dehydroepiandrosteronu), jest regulowane przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Pod wpływem wydzielanego w podwzgórzu wielopeptydowego neuroprzekaźnika, kortykoliberyny (*corticotropin releasing hormone*, CRH), który dociera do przysadki drogą układu wrotnego, przysadka uwalnia do krwi hormon adrenokortykotropowy, kortykotropinę (ACTH). Pod wpływem ACTH kora nadnerczy syntetyzuje i uwalnia kortykosteroidy. Wzrost stężenia hormonów nadnerczowych w surowicy hamuje zwrótnie wydzielanie kortykotropiny i kortykoliberyny. Oprócz osi PPN wydzielanie glikokortykosteroidów jest regulowane rytmem dobowym oraz dodatkowymi czynnikami, zwiększającymi zapotrzebowanie na hormony nadnerczowe, takimi jak: stres, uraz, operacja, zakażenie. Stężenie aldosteronu jest regulowane głównie za pomocą układu renina-angiotensyna-aldosteron, a oś PPN pełni tu jedynie funkcję pomocniczą [7]. Funkcję osi PPN przedstawiono na rycinie 1.

## Wtórna niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy to stan niewystarczającego wytwarzania hormonów kory nadnerczy. Znaczenie kliniczne ma przede wszystkim niedobór GKS, wytwarzanych przez warstwę pasmowatą kory nadnerczy oraz mineralokortykosteroidów, produkowanych w warstwie kłębkowatej. Pierwotna niedoczynność nadnerczy jest efektem zaburzeń funkcji samych gruczołów nadnerczowych. Wtórna wynika z niedostatecznej przysadkowej produkcji kortykotropiny. Najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności nadnerczy jest supresja nadnerczy, spowodowana leczeniem GKS. Jest to efekt zahamowania funkcji przysadki przez obecne w osoczu egzogenne GKS [7].

Wtórna niedoczynność nadnerczy może przebiegać w sposób ostry lub przewlekły. Do objawów przewlekłych należą: osłabienie, nudności, wymioty, przewlekła biegun-

ka, ból brzucha, utrata masy ciała, słaby przyrost wysokości ciała, bóle mięśni, stawów, bóle głowy, zwłaszcza poranne, a także obniżenie nastroju [8]. W przeciwieństwie do niedoczynności pierwotnej, nie obserwuje się tendencji do hipotensji, gdyż wydzielanie aldosteronu regulowane jest głównie przez układ renina-angiotensyna-aldosteron i nie zależy od stężenia ACTH. We wtórnej niedoczynności nadnerczy nie występuje także hiperpigmentacja skóry, która w pierwotnej niedoczynności nadnerczy wynika z nadprodukcji hormonu melanotropowego, powstającego w trakcie syntezy ACTH [7].

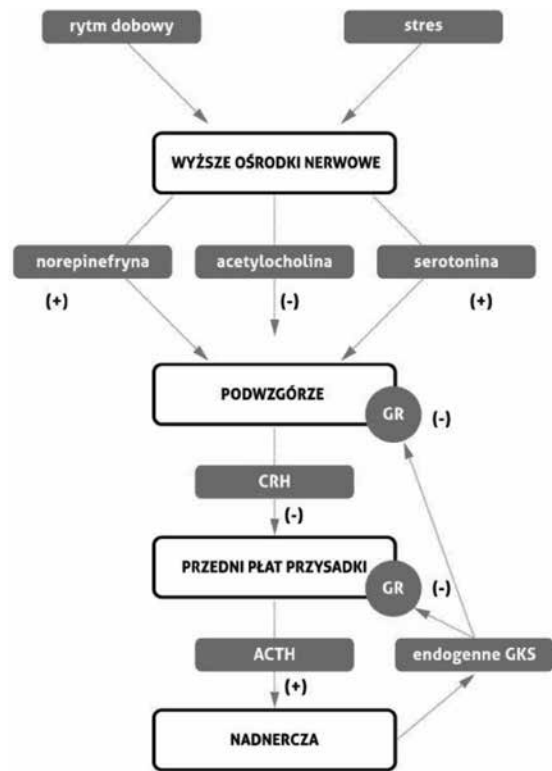
W przypadku ostrej postaci wtórnej niedoczynności nadnerczy przebieg choroby jest ciężki i stanowi zagrożenie życia. Dochodzi wówczas do hipoglikemii, prowadzącej do drgawek i śpiączki. Przełom nadnerczowy z hipotensją nie jest typowy dla wtórnej niedoczynności nadnerczy ze względu na obecność aldosteronu. Same glikokortykosteroidy mają jednak wpływ na ciśnienie tętnicze poprzez nasilenie działania adrenaliny, obkurczającej naczynia. Zatem izolowany niedobór glikokortykosteroidów może sporadycznie doprowadzić do spadku ciśnienia tętniczego i objawów przełomu nadnerczowego [8].

Znacznie częściej niż z jawną niedoczynnością nadnerczy, przebiegającą pod postacią wvv. objawów, mamy do czynienia z jej postacią subkliniczną. Subkliniczną niedoczynność nadnerczy rozpoznać można za pomocą testów diagnostycznych, oceniających rezerwy nadnerczową, czyli zdolność do wyrzutu GKS w stanie zwiększonego zapotrzebowania lub po stymulacji syntetycznym ACTH. Subkliniczna niedoczynność nadnerczy może się ujawnić w stanach zwiększonego zapotrzebowania na GKS endogenne, takich jak: ciężkie zakażenie, operacja, uraz lub po nagłym odstawieniu leczenia GKS. Za dawkę GKS powodującą supresję nadnerczy uznaje się dawkę przekraczającą 30 mg/dobę hydrokortyzonu lub jej ekwiwalent, stosowaną przez co najmniej 3 tygodnie [7]. Do supresji nadnerczy u dzieci może dojść po zastosowaniu dawki GKS, przekraczającej fizjologiczną (> 8-12 mg/m<sup>2</sup>/dobę hydrokortyzonu lub ekwiwalentu tej dawki) przez okres dłuższy niż 2 tygodnie [9]. Jatrogena supresja nadnerczy może utrzymywać się nawet rok po zakończeniu leczenia [10].

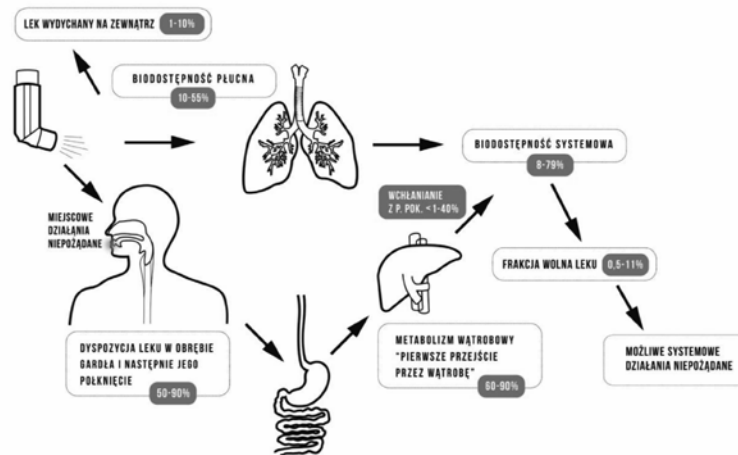
W przypadku miejscowych GKS znaczenie w wywołaniu supresji nadnerczy ma ich biodostępność systemowa, która dla GKSw zależy przede wszystkim od depozycji płucnej i wchłaniania leku z płuc do krwiobiegu. Część dawki, która dostaje się do przewodu pokarmowego, jest metabolizowana przez wątrobę i nie wywiera działań ogólnoustrojowych [11,12]. W przypadku GKSn działanie ogólnoustrojowe zależy od dawki leku wchłoniętej przez naczynia błony śluzowej nosa do krwiobiegu. Im szybszy klirens rzęskowy, tym więcej leku zostaje połknięte i zneutralizowane przez wątrobę [13]. Ta frakcja leku nie wywiera pożądanego działania leczniczego. Losy GKSw w ustroju przedstawiono na rycinie 2, a GKSn – na rycinie 3.

## Funkcja osi PPN u pacjentów z alergią

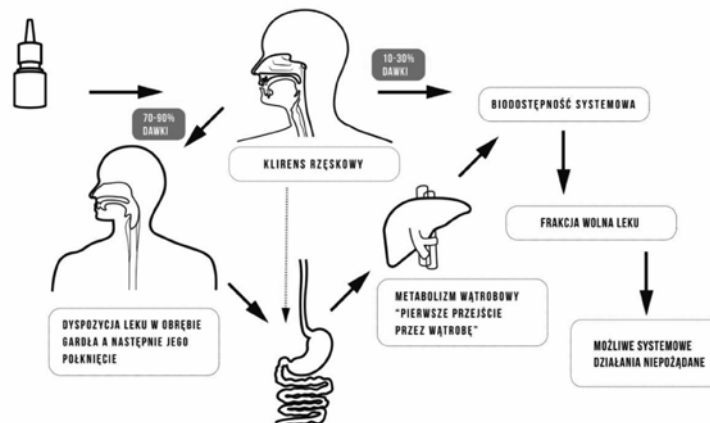
Istnieją doniesienia, wskazujące na nieprawidłowe funkcjonowanie osi PPN u dzieci z chorobami alergicznymi, nieleczonych GKS [14,15]. Przemawiają za tym dane o zaostrzeniach astmy, wywołanych stresującym wydarzeniem, za co może odpowiadać niewystarczająca produkcja kortyzolu w odpowiedzi na stres u tych pacjentów [16]. Stała aktywacja osi PPN przez stres, jakim jest przewlekły proces zapalny, wpływa na zmniejszenie odpowiedzi hormonalnej w reakcji



Ryc. 1. Funkcja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [7]



Ryc. 2. Losy glikokortykosteroidów wziewnych w ustroju [12,13]



Ryc. 3. Losy glikokortykosteroidów donosowych w ustroju [11,13]

na inny czynnik stresowy. Wydaje się, że cytokiny pro- przeciwzapalne, m.in.: IL-1, IL-6 czy TNF- $\alpha$ , biorące udział w patomechanizmie chorób alergicznych, hamują produkcję kortyzolu [15,17,18]. Co ciekawe, w badaniach Volowitza i Priftisa wykazano, że u pacjentów z astmą, u których przed rozpoczęciem leczenia GKS<sub>w</sub> obserwowano nieprawidłową odpowiedź nadnerczy na stymulację dużą dawką kortykotropiny, po włączeniu leczenia budezonidem wziewnym funkcja osi PPN wróciła do normy [19,20].

Wyjaśnienia dla nieprawidłowego funkcjonowania osi PPN u pacjentów z astmą poszukuje się w badaniach polimorfizmu genów, związanych z jej czynnością. Charakterystyczne polimorfizmy genów, mogące wpływać za odpowiedź pacjentów z astmą na leczenie GKS<sub>w</sub> opisano zarówno dla genu dla receptora CRH typu 1 [21], jak i dla obszaru promotorowego genu receptora dla ACTH [22] oraz samego receptora dla glikokortykosteroidów [23]. Polimorfizm genów związanych z funkcją osi PPN może odpowiadać za większą wrażliwość na leczenie GKS i ich większą skuteczność u części pacjentów, jednocześnie zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych terapii [15,24].

### Jawna niedoczynność nadnerczy u pacjentów leczonych GKS<sub>n</sub> i GKS<sub>w</sub>

W żadnym badaniu klinicznym z użyciem GKS<sub>w</sub> nie obserwowano objawów klinicznych niewydolności nadnerczy, spowodowanej leczeniem [25]. Istnieją natomiast doniesienia kazuistyczne (opisy przypadków i serie przypadków) na temat wystąpienia objawów niewydolności nadnerczy (jawna niewydolność nadnerczy) u pacjentów stosujących GKS<sub>w</sub> [26-28]. Najślawniejsza z nich, praca Todda i wsp. z Wielkiej Brytanii z 2002 r, przedstawiała 33 chorych, w tym 28 dzieci, u których wystąpił przełom nadnerczowy w trakcie leczenia GKS<sub>w</sub>. U dzieci najczęstszą prezentacją niedoczynności nadnerczy była ostra hipoglikemia, powodująca zaburzenia świadomości, śpiączkę i drgawki. U dorosłych objawy były przewlekłe i niespecyficzne, tj. nudności i osłabienie. W chwili wystąpienia objawów niewydolności nadnerczy średnia długość leczenia GKS<sub>w</sub> wynosiła 1,7 roku, a średnia dawka - 980  $\mu$ g flutikazonu na dobę (rozpiętość 500-2000  $\mu$ g/d, u dzieci średnio 1280  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/d). GKS systemowe stosowane były u wszystkich pacjentów (oprócz jednego) przez mniej niż 21 dni w ciągu minionego roku. U 21% pacjentów przełom nadnerczowy był poprzedzony infekcją, w 11% - zmianą dawkowania lub odstawieniem GKS<sub>w</sub>, w jednym przypadku wystąpił pooperacyjnie, a w pozostałych 65% bez ewidentnej wywołującej przyczyny [26]. Także w przypadku leczenia GKS<sub>n</sub> opisywano przypadki jawnej niedoczynności nadnerczy [5,11,29]. Perry i wsp. opisali 9 przypadków niedoczynności nadnerczy u dzieci, leczonych GKS<sub>n</sub>, w tym 7 przypadków niedoczynności jawnej. Pięcioro spośród opisywanych dzieci było leczonych wyłącznie GKS<sub>n</sub> (rozpiętość dawek wynosiła od 66 do 267  $\mu$ g/d), pozostałe - lekiem donosowym i wziewnym. Dwoje dzieci stosowało GKS<sub>n</sub> nie z powodu alergii, ale z powodu wąskich górnych dróg oddechowych (stan po zaosłonięciu nozdrzy tylnych) [5].

### Subkliniczna niedoczynność nadnerczy spowodowana stosowaniem GKS<sub>w</sub> i GKS<sub>n</sub>

Ze względu na poważne konsekwencje, jakie niesie ze sobą wystąpienie niedoczynności nadnerczy lub jedynie zmniejszenie rezerwy nadnerczowej, wpływ GKS miejscowych na funkcję wydzielniczą nadnerczy był przedmiotem zainteresowań wielu prac badawczych. Zastosowanie niejednoznacznych

metod oceny funkcji nadnerczy oraz różnych preparatów i dawek GKS utrudnia przeprowadzenie metaanalizy wyników tych badań i wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do ryzyka zahamowania osi PPN przez GKS miejscowe. Wyniki tych badań nie dostarczają także informacji, jakie jest ryzyko wystąpienia objawów klinicznych niewydolności nadnerczy u pacjentów, u których doszło do spłylenia odpowiedzi hormonalnej na stymulację Synacthenem (czy jest to rzeczywiste ryzyko dla pacjenta, czy tylko odchylenie w badaniach laboratoryjnych), ani praktycznych metod identyfikacji pacjenta zagrożonego przełomem nadnerczowym.

### GKS<sub>w</sub> a funkcja osi PPN

Autorzy zaleceń GINA stoją na stanowisku, że GKS<sub>w</sub> stosowane w zalecanych dawkach nie powodują istotnych klinicznie zaburzeń funkcji osi PPN [25]. Jednocześnie rekomendacje GINA zawierają zalecenie zastosowania „osłony steroidowej” przed i w trakcie zabiegu chirurgicznego u pacjentów leczonych wysoką dawką GKS<sub>w</sub> lub tych, którzy w ciągu 6 miesięcy przed zabiegiem stosowali GKS ogólnie [25]. U większości pacjentów korzyści ze stosowania GKS<sub>w</sub> są osiągnięte przy ich względnie małych dawkach [30].

Próbie podsumowania wyników licznych badań podjęto w kilku systematycznych przeglądach piśmiennictwa.

Jednym z pierwszych był przegląd Lipwortha z 1999 roku. Analizując dane z lat 1966-1998, autor wykazał, że dawki GKS<sub>w</sub> przekraczające 0,75 mg/dobę dla propionianu flutikazonu powodują wyraźną, choć osobniczo zmienną supresję nadnerczy [31].

Zależne od dawki GKS<sub>w</sub> zahamowanie osi PPN potwierdzili Włodarczyk i wsp. W swojej metaanalizie wykazali supresję nadnerczy u niespełna 18% pacjentów, stosujących niską dawkę GKS<sub>w</sub>, 26,5% pacjentów leczonych średnią dawką i 36,3% pacjentów leczonych wysoką dawką GKS<sub>w</sub> [32].

Autorzy stanowiska EAACI podkreślają, że efekt najczęściej badanych GKS<sub>w</sub>, czyli budezonidu, beklometazonu i flutikazonu, jest zależny od dawki i może wystąpić już po pojedynczym podaniu leku. Wpływ na oś PPN wydaje się zauważalny u dzieci przy dawkach budezonidu przekraczających 400  $\mu$ g/dobę. Autorzy zwracają uwagę, że zaburzenia hormonalne są wykrywane jedynie za pomocą czułych metod diagnostycznych i ze względu na brak doniesień o objawach niedoczynności nadnerczy z badań kontrolowanych, nie można wyciągnąć wniosków o znaczeniu klinicznym tych wyników. Ryzyko związane ze stosowaniem GKS miejscowo jest skrajnie niskie w zestawieniu z osiąganymi korzyściami [33].

Najbardziej aktualny przegląd systematyczny Kowalskiego i wsp. wykazał, że zależna od dawki supresja nadnerczy ma miejsce także po zastosowaniu preparatów bezfreonowych. Najsilniejszy efekt supresyjny zaobserwowano dla beklometazonu, mniejszy dla flutikazonu i budezonidu. Jedynie dla cyklozonidu nie wykazano negatywnego wpływu na funkcję osi PPN, co jest zapewne efektem unikalnych właściwości farmakokinetycznych [34].

### GKS<sub>n</sub> a funkcja osi PPN

Bruni oceniła ryzyko stosowania GKS<sub>n</sub> jako jeszcze mniejsze niż GKS<sub>w</sub>, ponieważ GKS<sub>n</sub> są stosowane w mniejszych dawkach. Na działania niepożądane narażeni są pacjenci, którzy ze względu na współistnienie innych chorób alergicznych stosują GKS także innymi drogami. Autorka podkreśla, że nie ma uzasadnienia dla obaw, że GKS wywierają większy wpływ na funkcję osi PPN u dzieci niż u dorosłych, gdyż udo-

wodniono, że dzieci metabolizują budezonid o 40% szybciej niż dorośli [11]. Także Boner wskazuje na brak konieczności rutynowego monitorowania funkcji nadnerczy u dzieci stosujących GKS<sub>n</sub> [35]. W cytowanym już opracowaniu EAACI, dotyczącym bezpieczeństwa GKSw i GKS<sub>n</sub>, autorzy zajmują to samo stanowisko w przypadku GKSw i GKS<sub>n</sub> [36]. W najnowszym przeglądzie piśmiennictwa Sastre podsumowuje, że obawy o systemowe działania niepożądane, w tym zaburzenia osi PPN, w przypadku stosowania GKS<sub>n</sub> są nieuzasadnione i nieoparte dowodami klinicznymi [36]. Podobne wnioski wyciąga Blaiss [37].

### Jednoczesne stosowanie donosowego i wziewnego GKS

Ze względu na częste współistnienie astmy i ANN wielu pacjentów wymaga jednoczesnej terapii GKSn i GKSw. W tabeli I zestawiono wyniki prac, oceniających wpływ skojarzonej terapii na funkcję nadnerczy [38-46].

Tabela I. Metodologia i wyniki dotychczasowych badań, oceniających wpływ skojarzonej terapii GKSw i GKSn na oś PPN [38-46]

Autor	Model badania	Wyniki
Heijnsman, 2011	<p>Badanie obserwacyjne, przekrojowe.</p> <p>Populacja - dzieci w wieku 6-12 lat (w okresie przedpokwitaniowym) podzielone na 4 grupy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) AO i ANN, leczone co najmniej 3 miesiące GKSw i GKSn (n=22);</li> <li>2) AO, leczone co najmniej 3 miesiące GKSw (n=41);</li> <li>3) kontrola: dzieci zdrowe (n=18);</li> <li>4) kontrola: dzieci leczone z powodu zaparcia (n=28).</li> </ol> <p>Metoda oceny osi PPN: poranne stężenie kortyzolu w ślinie.</p>	<p>Stężenie kortyzolu nie różniło się istotnie między grupą 1 i 2, ale w obu badanych grupach było niższe niż w grupach kontrolnych.</p>
Bakkeheim, 2010	<p>Badanie obserwacyjne, kliniczno-kontrolne w ramach badania GA2LEN SARI.</p> <p>Populacja - dzieci w wieku 7-12 lat z AO (n=50), leczone GKSw, w tym 19 dzieci z AO i ANN; kontrola: zdrowe dzieci (n=52).</p> <p>Metoda oceny osi PPN: poranne i wieczorne stężenie kortyzolu w ślinie.</p>	<p>Poranne i wieczorne stężenie kortyzolu było niższe w grupie dzieci z astmą.</p> <p>Dzieci z AO, stosujące GKSw, miały podobne poranne i wieczorne stężenie kortyzolu jak dzieci z AO niestosujące GKSw.</p> <p>Dzieci z AO, stosujące niskie dawki GKSw, miały podobne poranne i wieczorne stężenie kortyzolu jak dzieci z AO niestosujące GKSw.</p> <p>Dzieci z AO, stosujące wysokie i średnie dawki GKSw, miały niższe poranne stężenie kortyzolu niż dzieci z AO, stosujące niskie dawki, dzieci z AO, niestosujące GKSw oraz dzieci zdrowe.</p> <p>Dzieci z AO i ANN, stosujące niskie dawki GKSw lub niestosujące GKSw, miały niższe stężenie porannego kortyzolu niż dzieci z AO bez ANN, stosujące niskie dawki GKSw lub niestosujące GKSw.</p>
Nair, 2010	<p>Badanie z interwencją metodą grup naprzemiennych.</p> <p>Populacja - dorośli z AO i ANN (n=25).</p> <p>Interwencja - FP wziewnie 100 µg/dobę lub FP wziewnie 100 µg/dobę + FP donosowo lub FP wziewnie 500 µg/dobę.</p> <p><u>Czas interwencji</u> - każda z kombinacji stosowana przez 2 tygodnie.</p> <p>Metoda oceny osi PPN: stosunek stężenia kortyzolu do kreatyniny w nocnej zbiorce moczu oraz stosunek stężenia kortyzolu do kreatyniny w porannej porcji moczu.</p>	<p>Brak różnicy w stężeniu kortyzolu w obu testach w czasie stosowania GKSw w małej dawce w porównaniu ze stosowaniem GKSw w małej dawce z GKSn lub GKSw w dużej dawce.</p>

---

Kazachkova, 2008	<p>Badanie z interwencją metodą otwartej próby. Populacja - Dzieci w wieku 6-12 lat (n=12) z ANN i ciężką AO. Interwencja - wziewnie: HFA-BDP 640 µg/dobę przez 2 miesiące, następnie 320 µg/dobę przez 4 miesiące; donosowo: flunizolid 116 µg/dobę. <u>Czas interwencji</u> - 6 miesięcy. Metoda oceny osi PPN: KTSMD.</p>	<p>Stężenie kortyzolu spoczynkowego i postymulacyjnego po leczeniu było podobne jak przed leczeniem.</p>
Kim, 2007	<p>Badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby. Populacja - dorośli (n=150) z AO i ANN.  Interwencja - wziewnie: FP z salmeterolem (500-50 µg 2 x dz); donosowo: cyklozonid lub placebo. <u>Czas interwencji</u> - 10-dniowy okres wprowadzający, w którym stosowano wyłącznie GKS w z LABA; następnie 43-dniowy okres leczenia GKS w z LABA i GKSn. Dodatkowo ostatniego dnia obserwacji 2 mg deksametazonu doustnie. Metoda oceny osi PPN: dobowy profil kortyzolu we krwi (AUC 0-24) oraz stężenie kortyzolu w dobowej zbiorce moczu.</p>	<p>Zastosowanie GKS w spowodowało obniżenie wyjściowego stężenia kortyzolu. Dołączenie do leczenia GKS n nie miało dalszego wpływu na stężenie kortyzolu we krwi i nieistotnie obniżyło stężenie kortyzolu w moczu. Po podaniu deksametazonu obserwowano dalsze obniżenie stężenia kortyzolu w obu testach.</p>
Ratner, 2007	<p>Badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby. Populacja - Dorośli z AO i ANN (n=111). Interwencja - BD 320 µg 2x dziennie wziewnie, donosowo: cyklozonid 200 µg lub placebo. <u>Czas interwencji</u>: 43 dni Dodatkowo ostatniego dnia obserwacji 2 mg deksametazonu doustnie. Metoda oceny osi PPN: dobowy profil kortyzolu we krwi (AUC 0-24) oraz stężenie kortyzolu w dobowej zbiorce moczu.</p>	<p>Zastosowanie GKS w spowodowało obniżenie wyjściowego stężenia kortyzolu. Dołączenie do leczenia GKS n nie miało dalszego wpływu na stężenie kortyzolu we krwi i nieistotnie obniżyło stężenie kortyzolu w moczu. Po podaniu deksametazonu obserwowano dalsze obniżenie stężenia kortyzolu w obu testach.</p>
Sheth, 2004	<p>Badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby; randomizacja i zaślepienie dotyczyły leku wziewnego; analiza ad hoc. Populacja - pacjenci z AO ≥ 12 rż. (n=127) oraz pacjenci z AO i ANN ≥ 12 rż. (n=131). Interwencja: 1) FP MDI 2 x 88 µg lub 2 x 220 µg lub placebo; 2) FP dysk 250 µg 2 x dz lub flutikazon dysk 250 µg + salmeterol 50 µg 2 x dz lub placebo. Dodatkowo część pacjentów przyjmowała w sposób niewystandaryzowany FP donosowo (brak danych o liczebności pacjentów leczonych GKS n w poszczególnych grupach). <u>Czas interwencji</u>: 12 tygodni. Metoda oceny osi PPN: standardowy test stymulacji Synacthenem.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie flutikazonu donosowo i wziewnie nie zwiększało ryzyka zaburzeń osi PPN w porównaniu z leczeniem wyłącznie FP wziewnie.</p>

---

Whelan 2002	<p>Badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Populacja - dzieci w wieku 4-12 lat z AO i ANN (n=27).</p> <p>Interwencja - wziewnie: FP dysk w małej dawce (100 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math>); donosowo: FP 100 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> lub placebo.</p> <p><u>Czas interwencji</u> - miesiąc leczenia GKSw, następnie dodatkowo przez 28 dni GKSn lub placebo.</p> <p>Metoda oceny osi PPN: stężenie kortyzolu w 12-godzinnej nocnej zbiorce moczu (korygowanej do stężenia kreatyniny). Dodatkowo oznaczenie stężenia flutikazonu w surowicy.</p>	<p>Dodanie FP donosowego do wziewnego nie wpływało na stężenie kortyzolu w 12-godzinnej zbiorce moczu.</p> <p>Ekspozycja na FP była znamienne wyższa w grupie verum.</p>
Wilson 1999	<p>Badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby; metoda grup naprzemiennych.</p> <p>Populacja - dorośli (średnia wieku 25,9 lat) z umiarkowaną AO.</p> <p>Interwencja - TMC wziewnie 2 x 800 <math>\mu\text{g}</math> + TMC donosowo 1 x 220 <math>\mu\text{g}</math> lub FP wziewnie 2 x 880 <math>\mu\text{g}</math> i FP donosowo 1 x 200 <math>\mu\text{g}</math> lub placebo.</p> <p><u>Czas interwencji</u> - 5 dni leczenia lekiem wziewnym, następnie 5 dni leczenia lekiem donosowym i wziewnym</p> <p>Metoda oceny osi PPN: dobowy profil kortyzolu w surowicy z podziałem na profil nocny, dzienny i stężenie poranne stężenie kortyzolu w dobowej, nocnej i dziennej zbiorce moczu oraz w porannej porcji moczu korygowane względem stężenia kreatyniny</p>	<p>Zarówno FP, jak i TMC hamowały czynność osi PPN, FP 2x bardziej niż TMC.</p> <p>Dodanie leku donosowego do wziewnego nie powodowało dodatkowego obniżenia średniego stężenia kortyzolu, jednak dodanie donosowego FP powodowało więcej nieprawidłowych wyników niż dodanie TMC.</p> <p>Fracjonowane oznaczenia kortyzolu w surowicy i moczu były różnie czułe jak oznaczenia dobowe.</p>

AO – astma oskrzelowa, ANN – alergiczny nieżyt nosa, GKSw – glikokortykosteroid wziewny, GKSn – glikokortykosteroid donosowy, LABA – betamimetyk długodziałający, BD – budesonid, FP – flutikazon, TMC – triamcinolon, BDP – dipropionianbeklometazonu, KTSMD – krótki test stymulacji małą dawką Synacthenu, STSS – standardowy test stymulacji Synacthenem

## Znaczenie modelu badania naukowego w ocenie funkcji osi PPN

W 2014 roku na łamach *The Journal of Pharmaceutical Sciences* ukazał się przegląd piśmiennictwa, oceniający wpływ modelu badania, zastosowanego do oceny funkcji nadnerczy u pacjentów, stosujących GKSw i GKSn, na wyniki prac badawczych [47]. Autorzy przeglądu podkreślają, że wyniki poszczególnych badań trudno zestawić ze względu na różnorodność zastosowanych metod diagnostycznych, leków, dawkowania i trwania leczenia. Wydaje się to przyczyną dużego zróżnicowania wyników poszczególnych prac i sugeruje ostrożność w ich interpretacji.

## Wskazania do zastosowania stresowej dawki GKS

Ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością nadnerczy jest trudne do oszacowania. Glowniak i wsp. przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby wśród pacjentów stosujących przez kilka miesięcy GKS ogólnie w dawce  $\geq 7,5$  mg/dobę prednizonu, u których stwierdzono supresję nadnerczy w teście z Synacthenem. W badaniu porównano ciśnienie tętnicze krwi w trakcie operacji po przedoperacyjnym podaniu hydrokortyzonu lub soli fizjologicznej. W obu grupach u jednego pacjenta obserwowano śródoperacyjną hipotensję, która ustąpiła po resuscytacji płynowej [48]. Thomason

i wsp. także oceniali ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów, stosujących GKS ogólnie w dawce 5-10 mg prednizonu na dobę, poddanych zabiegowi gingiwektomii [49]. Autorzy pracy nie wykazali różnic w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym krwi przed, w trakcie i po operacji u pacjentów, u których zastosowano przedoperacyjnie pojedynczą dawkę hydrokortyzonu w porównaniu z pacjentami, którym podano placebo. Wyniki obu badań zostały podsumowane w przeglądzie Yong i wsp. [50]. Autorzy przeglądu uznali jego wyniki za niewiążące ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów włączonych do obu badań (n=37). Autorzy innego przeglądu piśmiennictwa na podstawie analizy 9 prac, do których włączono łącznie 315 pacjentów, stosujących GKS doustnie w dawkach terapeutycznych, poddanych zabiegowi chirurgicznemu, wyciągnęli wnioski, że okołooperacyjne stosowanie stresowych dawek GKS nie jest konieczne, o ile pacjenci nadal przyjmują dawki terapeutyczne GKS [51]. Autorzy przeglądu uważają także, że nie ma konieczności wykonywania przedoperacyjnie testów, oceniających wydolność nadnerczy u tych pacjentów, gdyż testy cechują się zbyt wysoką czułością, a jednocześnie nie pozwalają przewidzieć, który pacjent rozwinie przełom nadnerczowy. Nie znaleziono w literaturze badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, oceniających ryzyko wystąpienia śródoperacyjnej niewydolności nadnerczy u dzieci, leczonych GKS systemowo, ani u pacjentów, stosujących GKS

miejscowo. Wyniki takiego badania dostarczyłyby wiarygodnych informacji o rzeczywistym ryzyku przełomu nadnerczowego u tych pacjentów.

### Możliwości zwiększenia bezpieczeństwa glikokortykosteroidoterapii miejscowej

Stosowanie GKS w znacznie ogranicza konieczność stosowania GKS systemowo i tym samym ogranicza ryzyko poważnych działań niepożądanych [52]. Natomiast zastosowanie GKS poprawia kontrolę objawów astmy i tym samym pozwala zredukować dawkę GKS [38]. Jednak pomimo faktu, że profil bezpieczeństwa GKS miejscowych jest nieporównywalnie większy niż GKS systemowych, stosując GKS miejscowe także należy przestrzegać zasad, które pozwalają na zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych.

Zalecenia Panelu Ekspertów *National Asthma Education and Prevention Program* [30] wskazują kilka sposobów zwiększenia bezpieczeństwa leczenia GKS w. Zestawiono je w tabeli II.

Ponadto wskazane jest stosowanie leku o najlepszych właściwościach farmakodynamicznych. Są to: wysoka pozycja płucna, niska biodostępność systemowa, wysokie powinowactwo do receptora steroidowego, wysoka selektywność wobec receptora steroidowego oraz wysoki efekt pierwszego przejścia. Dodatkowo korzystne jest stosowanie leku w postaci prekursora, aktywowanego w tkance płucnej. Wybierać należy podajniki, które zapewniają jak największą depozycję płucną. Z aktualnie dostępnych leków najwyższy profil bezpieczeństwa cechuje cyklozomid. Wśród leków zarejestrowanych u dzieci poniżej 12. roku życia najkorzystniejsze parametry farmakodynamiczne ma propionian flutikazonu. Nadrzędne znaczenie ma prawidłowe ustalenie wskazań do leczenia GKS w i GKS n, czyli właściwe postawienie rozpoznania astmy czy ANN. Pacjenci z niewłaściwym rozpoznaniem nie tylko otrzymują GKS miejscowe niezasadnie, ale są narażeni w większym stopniu na działania niepożądane tych leków. Wykazano bowiem, że osoby zdrowe mogą zaabsorbować dwa razy więcej wziewnego flutikazonu przez

przystawkę objętościową niż pacjenci z ciężką astmą i zapaleniem w drogach oddechowych [53].

W pracy dotyczącej wpływu GKS n na funkcję nadnerczy Bruni i wsp. zwracają uwagę, że są przesłanki sugerujące indywidualną nadwrażliwość na GKS u niektórych pacjentów [11]. Autorzy powołują się na cytowaną powyżej pracę Perry'ego i wsp., opisującą 9 przypadków niewydolności nadnerczy po zastosowaniu GKS n [5]. Do zahamowania funkcji nadnerczy doszło m.in. u dzieci, stosujących GKS miejscowe w prawidłowych dawkach. Według Bruni i wsp. sugeruje to osobniczą podatność na wystąpienie działań niepożądanych GKS miejscowych.

### Wskazania do skringingu w kierunku niedoczynności nadnerczy u pacjentów leczonych GKS w i GKS n

Ze względu na wysoką zapadalność na choroby alergiczne dróg oddechowych i związane z tym rozpowszechnienie zastosowania GKS w i GKS n przy niskim ryzyku wystąpienia systemowych działań niepożądanych, ważnym pozostaje pytanie, u których pacjentów przeprowadzać skringing w kierunku niedoczynności nadnerczy i pozostałych ważnych systemowych działań niepożądanych.

Według Allena racjonalne podejście do oceny funkcji osi PPN w praktyce klinicznej u pacjentów, przyjmujących GKS miejscowo w chorobach dróg oddechowych powinno łączyć czułość, swoistość i przystępność [54-56]. W związku z tym przydatnym badaniem przesiewowym może pozostać ocena stężenia porannego kortyzolu na czczo. Pacjenci leczenia niskimi i średnimi dawkami nie wymagają rutynowego monitorowania funkcji osi PPN, o ile nie istnieją przesłanki kliniczne, sugerujące zaburzenia funkcji osi PPN. U pacjentów z ciężką astmą, leczonych wysokimi dawkami GKS w lub dodatkowo GKS n, okazjonalnie powinno się oznaczać poranne stężenie kortyzolu w surowicy i jeśli wynosi ono  $<10 \mu\text{g/dL}$ , wskazane jest wykonanie testu z Synacthenem.

Rekomendacje GINA zalecają, aby u każdego pacjenta, który zażywa wysoką dawkę GKS w lub stosował glikokorty-

Tabela II. Sugestie Panelu Ekspertów *National Asthma Education and Prevention Program*, jak zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych GKS w [30]

- Stosuj najmniejszą dawkę GKS w, która kontroluje objawy.
- Stosuj przystawki objętościowe do podawania leków z inhalatorów typu MDI w celu zmniejszenia miejscowych działań niepożądanych.
- Zaleć pacjentowi, by wypłukał usta po inhalacji.
- Monitoruj wzrost pacjenta.
- Kontroluj choroby współistniejące (ANN, zapalenie zatok, otyłość, chorobę refluksową przełyku).
- Omów z rodzicem/opiekunem pacjenta zależne od wieku zapotrzebowanie na wapń w diecie oraz wysiłek fizyczny.
- Gdy rozważasz zwiększenie dawki GKS w:
  - ocean, czy pacjent stosuje się do zaleceń,
  - sprawdź technikę przyjmowania wziewów,
  - ocean czynniki środowiskowe (alergeny, substancje drażniące), które mogą przyczyniać się do ciężkości astmy,
  - rozważ dodanie LABA lub leku antyleukotrienowego do małej lub średniej dawki GKS w zamiast zwiększać dawkę GKS w.



kosteroidy doustne dłużej niż 2 tygodnie w ciągu ostatnich 6 miesięcy, należy zabieg operacyjny przeprowadzić w tzw. „osłonie steroidowej”. W okresie okołoperacyjnym należy zastosować hydrokortyzon 3x dziennie 100 mg i. v. (lub równoważną dawkę innego steroidu np. Fenicort 3x dziennie 25 mg i. v.) nie dłużej niż przez 24 godziny. Pierwsza dawka powinna być podana na godzinę przed zabiegiem [57].

Zalecenia brytyjskie rekomendują diagnostykę w kierunku supresji nadnerczy u pacjentów, stosujących dawkę flutikazonu  $\geq 400 \mu\text{g}/\text{dobę}$  [58].

Praktyczny schemat podejścia do diagnostyki niewydolności nadnerczy u pacjentów z astmą przedstawiła Ahmet i wsp. (tab. III) [8]. Podejście to znalazło kontynuację w niedawno opublikowanym stanowisku ekspertów Kanadyjskiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej (*Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, CSACI*). CSACI zaleca skrining w kierunku niedoczynności nadnerczy u wszystkich dzieci i nastolatków, stosujących wysoką dawkę GKSw dłużej niż 6 miesięcy. Diagnostykę należy także rozważyć u dzieci stosujących średnie dawki GKSw, jeśli współistnieją czynniki zwiększające osobniczą ekspozycję na GKS, tj. górna granica rozpiętości dawki średniej, jednoczesne stosowanie innych miejscowych GKS, stosowanie w ostatnim okresie wstawki z GKS systemowych lub częsta konieczność stosowania GKS systemowych oraz niedobór masy ciała. Ponadto skriningiem powinno się objąć wszystkich pacjentów prezentujących

objawy niedoczynności nadnerczy, w tym zahamowanie wzrastania. Metodą z wyboru u dzieci  $>2$ . roku życia, które mają już ustalony dobowy rytm wydzielania kortyzolu, jest oznaczenie porannego stężenia kortyzolu w surowicy. Zalecane badania jest jego powszechna dostępność, wadą – niska czułość. Stąd dzieci z nieprawidłowym wynikiem badania oraz te z wysokim ryzykiem niedoczynności nadnerczy wymagają potwierdzenia rozpoznania testem z Synacthenem w małej dawce. Potwierdzona supresja nadnerczy wymaga leczenia substytucyjnego (hydrokortyzon w dawce 8-10 mg/m<sup>2</sup>/dobę) do czasu aż poranne stężenie kortyzolu powróci do normy, co trwa z reguły 6-12 miesięcy. Leczenie powinno być prowadzone we współpracy z endokrynologiem [59].

## Podsumowanie

Stosowanie GKS miejscowych w leczeniu astmy i ANN znacznie zmniejsza konieczność stosowania GKS systemowych i tym samym ogranicza liczbę działań niepożądanych związanych z leczeniem. Jednak – jak każdy inny lek – także GKS miejscowe nie są pozbawione działań ubocznych. Celem zminimalizowania tego ryzyka, GKS miejscowe należy stosować u pacjentów, mających wskazania do takiego leczenia oraz zgodnie z zasadami dawkowania, ujętymi w rekomendacjach ekspertów. U chorych, wymagających przewlekłego stosowania wysokich dawek GKS wziewnych, należy rozważyć konieczność oceny funkcji nadnerczy.

Tabela III. Zalecenia dotyczące skriningu w kierunku niedoczynności nadnerczy [8]

Kiedy przeprowadzić skrining?	<ul style="list-style-type: none"> <li>– jeśli pacjent ma utrzymujące się objawy supresji nadnerczy (męczliwość, zmęczenie, wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha, ból głowy (zwykle poranny), słaby przyrost masy ciała, bóle mięśni, bóle stawów, objawy psychiatryczne, opóźnione wzrastanie, hipotensja, hipoglikemia)</li> <li>– jeśli pacjent przez 3-6 miesięcy przyjmował wysoką dawkę GKSw (flutikazon <math>\geq 500 \mu\text{g}/\text{dobę}</math>, budesonid/beklometazon <math>\geq 1000 \mu\text{g}/\text{dobę}</math>, cyklozonid <math>&gt; 1000 \mu\text{g}/\text{dobę}</math>)*</li> <li>– jeśli pacjent przyjmował GKS systemowo przez ostatnie 2 tygodnie lub łącznie przez 3 tygodnie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>– jeśli pacjent stosuje jednocześnie GKSw i potencjalne inhibitory CYP3A4, np. leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze</li> </ul>
Jakie badanie wybrać?	<p>Oznacz poranne stężenie kortyzolu (nie później niż o godz. 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjent nie powinien przyjmować GKS systemowych wieczorem przed i w dniu testu</li> <li>– niekonieczne pozostawanie na czczo</li> </ul> <p>Jeśli wynik jest prawidłowy, powtórz badanie za pół roku.</p> <p>Jeśli wynik jest prawidłowy, ale pacjent ma objawy niewydolności nadnerczy, wykonaj test stymulacji niską dawką kosyntropiny, by potwierdzić diagnozę.</p>
Kiedy się niepokoić?	<ul style="list-style-type: none"> <li>– poranne stężenie kortyzolu <math>&lt; 85 \text{ nmol/L}^*</math> = rozpoznanie supresji nadnerczy</li> <li>– poranne stężenie kortyzolu poniżej normy laboratoryjnej = możliwa supresja nadnerczy; rozważ skierowanie pacjenta do endokrynologa w celu potwierdzenia diagnozy</li> </ul>

\*  $< 3,1 \text{ mcg/dL}$  ( $1 \text{ nmol/L} = 0,0362 \mu\text{g/dL}$ )

## Piśmiennictwo

1. Rachelevsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009; 123: 353-66.
2. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
3. Möller C, Ahlström H, Henricson K i wsp. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 816-22.
4. Bręborowicz A, Niedziela M. Adrenal function in children with severe asthma treated with high-dose inhaled glucocorticoids: recommended screening tests in outpatients conditions. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20: 781-9.
5. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87: 45-8.
6. Gill G, Swift A, Jones A i wsp. Severe adrenal suppression by steroid nasal drops. *J R Soc Med* 2001; 94: 350-1.
7. Stewart PM. The adrenal cortex. (w) *Williams Textbook of endocrinology*. Larsen PR, Kronenberg H, Melmed S i wsp (red.). Saunders 2002; 491-551.
8. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7: 13.
9. Shulman DI, Palmert WR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: e484-e494.
10. Einaudi S, Bertorello N, Masera N i wsp. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 537-41.
11. Bruni FM, De Luca G, Venturoli V i wsp. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 353-62.
12. Mazurek H. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. (w) *Bezpieczna i racjonalna glikokortykosteroidoterapia wziewna u dzieci i młodzieży*. Kurzawa R (red.). Medpress, Warszawa 2005; 45-61.
13. Lipworth BJ, Seckl JR. Measures for detecting systemic bioactivity with inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 476-82.
14. Priftis KN, Papadimitrou A, Nicolaidou P i wsp. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic children. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 32-8.
15. Priftis KN, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB i wsp. Endocrine-immune interactions in adrenal function of asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 333-9.
16. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 993-9.
17. Rivier C. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to immune signals. (w) *Psychoneuroimmunology*. Ader R, Felten DL, Cohen N (red.). Academic Press, San Diego 2001.
18. Buske-Kirschbaum A. Cortisol responses to stress in allergic children: interaction with the immune response. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 325-32.
19. Volovitz B, Amir J, Malik H i wsp. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329: 1703-8.
20. Priftis KN, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB i wsp. Adrenal function improves in asthmatic children on inhaled steroids: a longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 56-62.
21. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES i wsp. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1353-9.
22. Slawik M, Reisch N, Zwermann O i wsp. Characterization of an adrenocorticotropin (ACTH) receptor promoter polymorphism leading to decreased adrenal responsiveness to ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3131-7.
23. Stevens A, Ray DW, Zeggini E i wsp. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 892-7.
24. Tsartsali L, Papadopoulos M, Lagona E i wsp. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19: 88-95.
25. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 (update) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org), pobrano 10.07.2015.
26. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R i wsp. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61.
27. Todd GR. Adrenal crisis due to inhaled steroids in underestimated. *Arch Dis Child* 2003; 88: 554-5.
28. Drake AJ, Howells RJ, Shield JP i wsp. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081-2.
29. Loaiza-Bonilla A, Sullivan T, Harris RK. Lost in the mist: acute adrenal crisis following intranasal fluticasone propionate overuse. *Case Rep Med* 2010; 2010 pii: 846534.
30. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-S138.
31. Lipworth B. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
32. Włodarczyk J, Gibson P, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 23-30.
33. Passalacqua G, Albano M, Canonica G i wsp. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55: 16-33.
34. Kowalski M, Wojciechowski P, Dziewonska M i wsp. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 9-17.
35. Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S32-39.
36. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 1-12.
37. Blaiss MS. Safety update regarding intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 413-18.
38. Nair A, Vaidyanathan S, Clearie K i wsp. Steroid sparing effects of intranasal corticosteroids in asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2010; 65: 359-67.
39. Heijmans SM, de Vries TW, Wolthuis A i wsp. Salivary cortisol levels in prepubertal children using inhaled corticosteroids with or without concurrent intranasal corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1055-61.
40. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE i wsp. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 115-120.

41. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH i wsp. Reduced basal salivary cortisol in children with asthma and allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1705-11.
42. Kazachkova I, Kong D, Patel K i wsp. Adrenal function in children with asthma and allergic rhinitis treated with combination of inhaled and nasal corticosteroids. *Ped Asthma Allergy Immunol* 2008; 21: 179-84.
43. Whelan GJ, Lima JJ, Schrum D i wsp. The effect of combined use of inhaled and intranasal fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1358.
44. Wilson AM, Lipworth BJ. 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1999; 54: 20-6.
45. Ratner P, Darken P, Wingertzahn M i wsp. Ciclesonide and beclomethasone dipropionate coadministration: effect on cortisol in perennial allergic rhinitis. *J Asthma* 2007; 44: 629-33.
46. Kim K, Quesada J, Szmaydy-Rikken N i wsp. Intranasal ciclesonide coadministration with inhaled fluticasone propionate-salmeterol does not suppress cortisol in allergic rhinitis patients. *J Asthma* 2007; 44: 515-20.
47. Fan Y, Ma L, Pippins J i wsp. Impact of study design on the evaluation of inhaled and intranasal corticosteroids' effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Pharm Sci* 2014; 103: 2963-79.
48. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997; 121: 123-9.
49. Thomason JM, Girdler NM, Kendall - Taylor P i wsp. An investigation into the need for supplementary steroids in organ transplant patients undergoing gingival surgery. A double-blind, split-mouth, cross-over study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 577-82.
50. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD005367.
51. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. *Arch Surg* 2008; 143: 1222-6.
52. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006; 29: 599-612.
53. Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M i wsp. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000; 356: 556-61.
54. Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 118-27.
55. Allen DB. Sense and sensitivity: assessing inhaled corticosteroids effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann Asthma Clin Immunol* 2002; 89: 537-9.
56. Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 555-64.
57. Global Initiative for Asthma 2004 (update) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org), pobrano 15.12.2004
58. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2014; 69: i1-i192.
59. Issa-El-Khoury, Kim H, Chan E i wsp. CSASI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 9.