

Sisteminiai gliukokortikosteroidai ir astma

Seminaro, vykusio 2021 m. rugsėjo 15-16 dienomis, santrauka

*Paruošė doc. dr.Ž.Visockienė, doc.dr. A.Chomičienė,
gyd. E.Jurevičienė. prof.dr.L.Malinauskienė.*

Sintetinių gliukokortikosteroidų ekvivalentinių dozių palyginimas

GLIUKOKORTIKOIDAS	EKVIVALENTINĖ DOZĖ (MG)	PREIŠUŽDEGIMINIS POVEIKIS (LYGINANT SU HIDROKORTIZONU)	VEIKIMO TRUKMĖ (VAL.)
Trumpo veikimo			8-12
Hidrokortizonas	20	1	
Vidutinio ilgumo			12-36
Prednizolonas	5	4	
Metilprednizolonas	4	5	
Triamcinolonas	4	5	
Ilgo veikimo			36-72
Deksametazonas	0,75	30	
Betametazonas	0,6	30	

1.Schimmer BP, Funder JW. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (Eds), McGraw-Hill Education 2011. 2.Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol 2013.

Nepageidaujamos sisteminių gliukokortikosteroidų sukeltos reakcijos

ODA	VIRŠKINIMO SISTEMA	IMUNINĖ SISTEMA
Suplonėjimas, ekchimozės	Gastritas	Infekcijų rizika
Svorio augimas	Opaligė	KRAUJODARA
Kušingoidas	Steatohepatitas	Leukocitozė
AKNĖ	KAULAI IR RAUMENYS	ŠIRDIES-KRAUJAGYSLIŲ SISTEMA
Hirsutizmas	Osteoporozė	Skysčių retencija
Veido eritema	Lūžiai	Hipertenzija
Strijos	Miopatija	Aterosklerozė
AKYS	PSICHIATRIJA	Aritmijos
Katarakta	Euforija/disforija/depresija	Dislipidemija
Glaukoma	Nemiga	ENDOKRINOLOGIJA
Retinopatija	Akatizija	Hiperglikemija
Katarakta	Manija/psichozė	Hipofizės–pagumburio – antinksčių supresija

Antinksčių nepakankamumas dėl gydymo sisteminiiais gliukokortikosteroidais



< 3 sav. trukmės gliukokortikosteroidų vartojimas nesukelia pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) sistemos sutrikimų



5-15 mg/d. prednizolono vartojimas gali sąlygoti antrinio antinksčių nepakankamumo išsivystymą



>15 mg/d. prednizolono – visada išsivysto PHA sistemos slopinimas



Prednizolono 7,5 mg yra ribinė dozė, kurią viršijus gali pasireikšti šalutinis gliukokortikosteroidų (GKS) poveikis

Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. Clin Chem Lab Med. 2019;57:1125–35 Borstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med. 2009;360:2328–39.

Hipofizės–pagumburio–antinksčių ašies slopinimas

Klinikiniai simptomai/požymiai:



Gavusiems GKS dozę, ekvivalentinę >20 mg prednizolono/dieną ilgiau nei 3 savaites.



Gavusiems ≥ 5 mg prednizolono, vaistą skiriant vakare.



Turintiems Kušingo sindromui būdingus simptomus.

Mažai tikėtinas pacientams:



Gavusiems bet kokią GKS dozę trumpiau nei 3 sav.



Gavusiems prednizolono mažiau kaip 10 mg kas antrą dieną.

Neaiškus/laikinas slopinimas pacientams:



Gavusiems 10 - 20 mg prednizolono ilgiau nei 3 sav.



Gavusiems mažiau nei 10 mg prednizolono ilgiau nei kelias savaites.



Labai dažnai antinksčių nepakankamumo rizika nepakankamai įvertinama!

Patvirtinamasis testas

AKTH stimuliacinis testas (auksinis standartas pirminiam antinksčių nepakankamumui). Sinonimai – sinakteno testas • skiriama sintetinio (AKTH) standartinė dozė 250 µg į/v (galima ir į raumenis) • Vertinamas atsakas po 30-60 min: didžiausias kortizolio lygis.

GKS nutraukimo rekomendacijos

GKS rekomenduojama nutraukti palaipsniui mažinant dozę, jeigu buvo vartojami ilgiau nei 3 sav.

Indikacijos GKS nutraukimui:



Gautas norimas klinikinis efektas



Šalutiniai reiškiniai – osteoporozė, hipertenzija ir kt. tapo sunkūs ir nekontroliuojami.

Staigus GKS nutraukimas indikuotinas esant:



Steroidų sukeltai psichozei, kurios negalima valdyti antipsichotiniais medikamentais.



Herpes viruso sukeltam ragenos išopėjimui, kuris gali lemti ragenos perforaciją ir aklumą.

<https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoid>

GKS nutraukimo schemos

Jeigu gydymas GKS buvos skirtas ne ilgiau kaip 3 sav., GKS galima nutraukti iš karto, nepriklausomai nuo skirtos dozės.

Jeigu gydymas GKS buvos skirtas ilgiau kaip 3 sav., GKS nutraukiami palaipsniui, atsižvelgiant į paciento būklę, lydinčias ligas, GKS vartojimo trukmę ir t.t.

Dozės mažinimo saugumas vertinamas pagal klinikinius simptomus ir ligos, gydytos GK eigą, o ne pagal kortizolio tyrimus (klinikinėje praktikoje sunkiai įmanoma).

Rekomenduojamas stabilus dozės mažinimas 10 – 20%:



5 – 10 mg/d. kas viena-dvi savaitės, jeigu GKS dozė buvo > 40 mg/d. prednizolono/ekvivalentinė.



5 mg/d. kas viena-dvi savaitės, jeigu GKS dozė buvo 40 – 20 mg/d. prednizolono / ekvivalentinė.



2.5 mg/d. kas dvi-trys savaitės, jeigu GKS dozė buvo 20 – 10 mg/d. prednizolono / ekvivalentinė.



1 mg/d. kas tris-keturias savaites, jeigu GKS dozė buvo 10 – 5 mg/d. prednizolono / ekvivalentinė.



0.5 mg/d. kas tris-keturias savaites, jeigu GKS dozė buvo < 5 mg/d. prednizolono / ekvivalentinė (skiriant tokią prednizolono dozę, pagumburio-hipofizės ašies slopinimas išsivysto retai)

GINA 2021:

Sunki astma – tai astma, kuri yra nekontroliuojama nepaisant didelių įkvepiamojo gliukokortikoido dozių kartu su ilgo veikimo $\beta 2$ agonistu ar jos kontrolei reikalinga didelė IGKS+IVBA dozė.

Astma nekontroliuojama kai yra 1 arba 2 požymiai:



Bloga simptomų kontrolė (dažni simptomai arba bronchus plečiančių vaistų vartojimas, aktyvumo ribojimas, naktiniai prabudimai dėl astmos)



Dažni paūmėjimai (≥ 2 k/metų) kai reikia sisteminių GKS, sunkūs paūmėjimai (≥ 1 k/metų) kai reikalinga hospitalizacija.

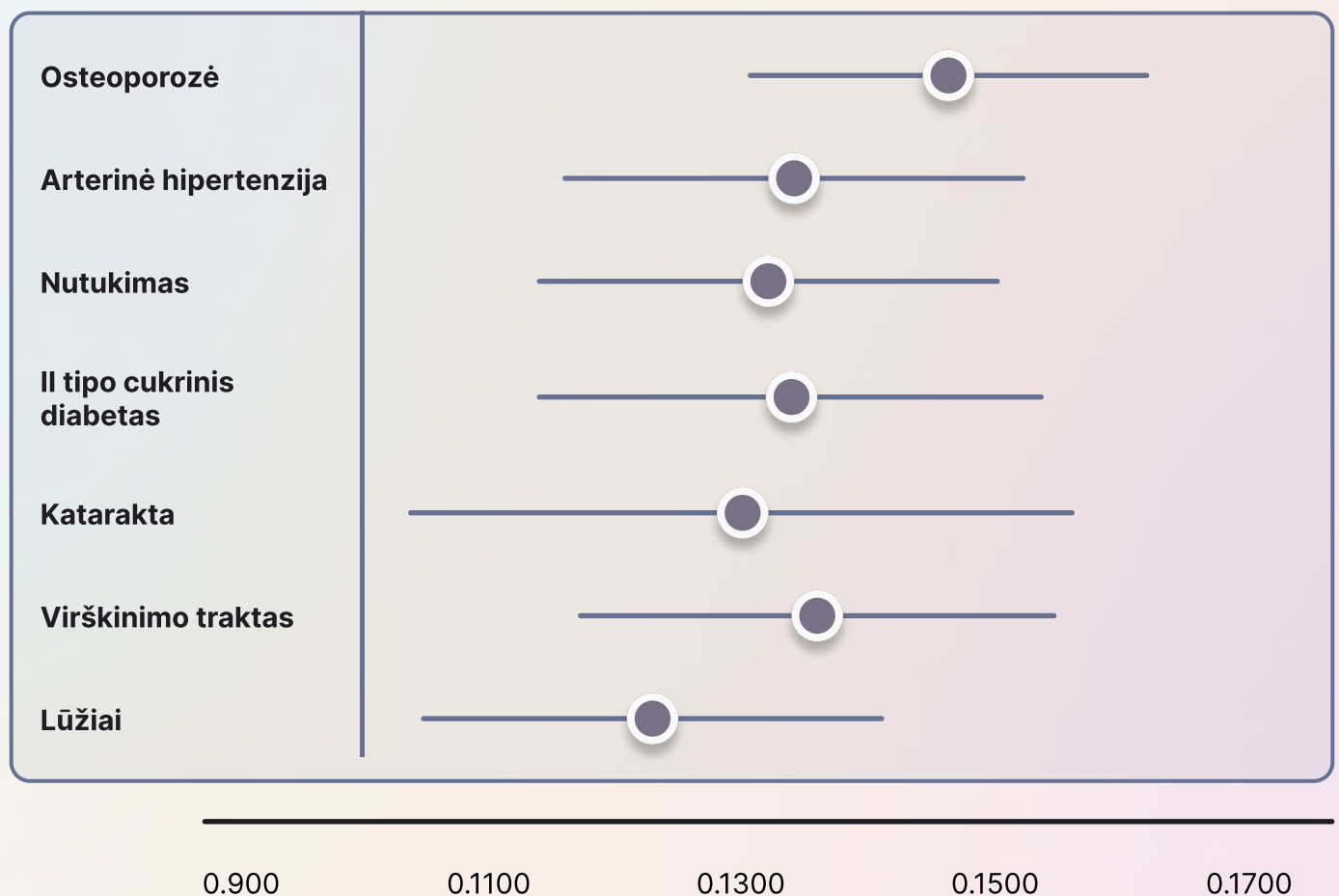
Įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IGK) paros dozės suaugusiems (pagal GINA 2021)

DPI - sausų miltelių inhaliatorius, HAF – hidrofluoralkano propelentas, IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas, pMDI – suspausto oro dozuotas inhaliatorius.

IGK	Suminė IGK paros dozė (µg)		
	Maža	Vidutinė	Didelė
Beklometazono dipropionatas (pMDI, standartinio dydžio dalelės, HAF)	200–500	>500–1000	>1000
Beklometazono dipropionatas (pMDI, itin smulkios dalelės, HAF)	100–200	>200–400	>400
Budezonidas (DPI)	200–400	>400–800	>800
Flutikazono furoatas (DPI)	100		200
Triamcinolonas	100–250	>250–500	>500
Flutikazono propionatas (pMDI, standartinio dydžio dalelės, HAF)	100–250	>250–500	>500

GKS nepageidaujamų reiškinių dažnis didėja net sisteminius GKS vartojant tik epizodiškai

Kai kurių nepageidaujamų reiškinių rizikos padidėjimas naudojant ≥ 4 sisteminių GKS kursus per metus.



Sullivan PW, et al. J Allergy Clin Immunol 2018;141:110-116

Kaip stebėti ir pastebėti nepageidaujamus ilgai skiriamų (>21 d.) sisteminių gliukokortikosteroidų poveikius?

Prieš skiriant sisteminius GKS:



Ūgis, svoris, KMI, AKS, gliukozė, lipidograma, pageidautina kaulų tankis.

Toliau:



- Kasmet: ūgis, kaulų tankio matavimas po 1 m. (paskui kas 2-3 m.)



- Lipidograma: 1 mėn. po gydymo pradžios ir kas 6-12 mėn.



- Gliukozė kraujyje: 48 val. pradėjus gydymą, po to kas 3-6 mėn. 1 m. ir 1 kartą metuose; apklausti dėl CD simptomų (poliurija, polidipsija, svorio kritimas)



- Oftalmologas: 1 k. metuose dėl kataraktos ir glaukomos (dažniau esant rizikai, pvz. CD, JA ligoms, didelio laipsnio miopija ir pan.)

Sisteminiai GKS astmos paūmėjimo metu

! BA paūmėjimas – būklė, kai minutėmis, valandomis ar dienomis progresuoja dusulys, kosulys, švokštimas, švilpimas krūtinėje ir (ar) krūtinės veržimas, blogėja plaučių funkcijos rodikliai. Ligoniai pabunda naktimis dėl dusulio, padidėja greitos pagalbos vaistų (dažniausiai greitai veikiančių inhaliuojamųjų $\beta 2$ agonistų) poreikis, blogėja plaučių funkcijos rodikliai.



Prednizolono į veną 1 mg/kg arba 60–125 mg metilprednizolono į veną kas 6 valandas; kol pagerės būklė; galinčiam gerti ligoniui kartu duodama ir geriamųjų GKS



Oftalmologas: 1 k. metuose dėl kataraktos ir glaukomos (dažniau esant rizikai, pvz. CD, JA ligoms, didelio laipsnio miopija ir pan.)



Ypač skirtini, jeigu - nepagerėja nuo trumpo veikimo $\beta 2$ agonistų
- paūmėjimas vystosi vartojant sisteminius GKS
- anamnezėje buvę paūmėjimai, kurių metu skirti sisteminiai GKS



Efektas stebimas per 4 val.



Rekomenduojamas skyrimas per os.

www.ginasthma.org, 2021

Klinikinė pulmonologija. V papildytas leidimas. E.Danila (red.), Vaistų žinios, 2021.

Svarbiausi nekontroliuojamos astmos rizikos veiksniai, kuriuos GALIMA pakeisti



Tinkamas Inhaliatorius



Gera inhaliavimo technika



Vaistų vartojimas



Gretutinės ligos



Kontaktas su alergenais/dirgikliais



Rūkymas (aktyvus ir pasyvus)

Tikslas – neskirti sisteminių GKS sergant astma: siekti sumažinti jų poreikį, o juos skiriant – valdyti rizikas

Sisteminių GKS poreikio mažinimas

Ieškoti ir koreguoti gretutinės ligas

Aktyviai ieškoti astmos rizikos veiksnių ir juos keisti

Skirti kitas vaistų grupes, tinkamas astmos gydymui

Siųsti specialistams

Sisteminių GKS vartojimo valdymas

Skirti tik esant indikacijoms (sunkus astmos paūmėjimas)

Naudoti mažiausią efektyvią dozę ir kuo greičiau nutraukti

Stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių (aktyviai)

Supažindinti pacientus su rizikomis naudojant sisteminius GKS



Sisteminiai GKS padidina ūminių (pvz. virškinamojo trakto) ir lėtinių (pvz., metabolinių) nepageidaujamų reakcijų riziką.



Ši rizika padidėja net ir nuo 2 trumpų sisteminių GKS per gyvenimą.



Pernelyg dažnas sisteminių GKS naudojimas susijęs su žymiu gyvenimo kokybės pablogėjimu (lyginant su nenaudojančiais sisteminių GKS) ir išaugusiomis sveikatos priežiūros išlaidomis.



Nors sisteminiai GKS labai efektyvūs gydant astmą, vis dėlto labai svarbu įvertinti jų naudos ir rizikos santykį, nepamiršti apie galimus nepageidaujamus reiškinius.



Biologinė terapija MAŽINA sisteminių GKS poreikį sergant astma, nes MAŽINA astmos paūmėjimų dažnį.