

---

Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych. Wydział Lekarski.  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr med. Alfred R. Tuskiewicz

Jan KOWALEWSKI, Izabella ZATOŃSKA

**Obserwacje nad działaniem ubocznym ACTH i kortykosterydów**

**Наблюдения над побочным действием АСТН и кортикостеридов**

**Observations on the Side Effects of ACTH and Corticoids**

Obserwacje nasze dotyczą 402 chorych leczonych hormonem adreno-kortykotropowym przysadki i kortykosterydami w okresie od 1953 do 1963 roku w II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Lublinie. Nie brano pod uwagę chorych, którym hormony stosowano krótkotrwale, miejscowo (dostawowo i do jam ciała) oraz chorych leczonych substytucyjnie. Na ogólną liczbę 402 leczonych ACTH otrzymało 156 chorych, kortyzon lub hydrokortyzon 44 chorych, syntetyczne pochodne kortyzonu i hydrokortyzonu (prednison, prednisolon, Kenacort i in.) 170 chorych i ACTH łącznie z kortykosterydami 32 chorych. Hormony te stosowano: w chorobach układu krwiotwórczego (ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfatyczna, niedokrwistość hemolityczna nabyta, małopłytkowość, ziarnica złośliwa, siatkowice) u 130 chorych, w chorobie reumatycznej z zajęciem serca u 78 chorych, w dychawicy oskrzelowej i innych chorobach alergicznych u 62 chorych, w gośćcu przewlekłym postępującym u 36 chorych, w toczniu rumieniowatym trzewnym i innych kolagenozach u 19 chorych, w chorobach wątroby u 21 chorych, w zapaleniu błon surowiczych u 14 chorych, w zespole nerczycowym u 9 chorych i w innych schorzeniach (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie tarczycy, ciężka niewydolność serca, niewydolność oddechowa) u 33 chorych.

W przebiegu leczenia u 30 chorych (co stanowi 7,5 % ogólnej ilości leczonych) zaobserwowano różne powikłania, a u 12 chorych (co sta-

nowi 3,0% ogólnej ilości leczonych) objawy ubocznego działania stosowanych leków. Spośród ogólnej liczby 30 obserwowanych przez nas powikłań (tab. 1) największą grupę stanowiły następstwa zmniejszonej odporności leczonych: uczynnienie utajonych ognisk zakażenia i rozwój nowych zakażeń. Powikłania te wystąpiły u 18 leczonych. U 3 z nich doszło do uczynnienia gruźlicy pod wpływem ACTH. U jednej chorej obserwowaliśmy surowiczo-włóknikowe zapalenie osierdza i opłucnej, u jednej gruźlicę jamistą płuca i u jednej prosówkę płuc. U jednej chorej, której stosowano ACTH z powodu gościa przewlekłego postępującego, w czasie leczenia rozwinęła się posocznica z ropnym zapaleniem otrzewnej miednicowej, opłucnej i osierdza. Punktem wyjścia dla posocznicy było prawdopodobnie ropne zapalenie jajowodu. Posocznicy nie udało się opanować i chora zmarła. Zmarł również chory, u którego w czasie leczenia ACTH z powodu grożącej śpiączki wątrobowej w przebiegu marskości wątroby doszło do ropnego zapalenia otrzewnej. U pozostałych 13 chorych tej grupy rozwinęły się lub zaostrzyły zakażenia narządu oddechowego (10 chorych), skóry (2 chorych) i dróg moczowych (1 chory). Wszystkie te powikłania opanowano przy pomocy odpowiednich antybiotyków.

Tabela 1

Rodzaj powikłania	ACTH	Kortyzon	Prednizon	Razem
Rozwój zakażenia	10	4	4	18
Odczyny alergiczne	8	—	—	8
Zaburzenia psychiczne	1	—	—	1
Wrzód dwunastnicy	1	—	2	3
Razem	20	4	6	30
Ilość leczonych	156	44	170	402
Częstość występowania powikłań w % leczonych	12,8	9,1	3,5	7,5

Następną grupę powikłań stanowi 8 przypadków odczynów alergicznych po ACTH, z których 7 wystąpiło u chorych na dychawicę oskrzelową. Ósmy chory otrzymywał ACTH z powodu reumatycznego zapalenia wsierdza. W 39 dniu leczenia wystąpiła u niego uogólniona pokrzywka. Sześciu z chorych na dychawicę oskrzelową już poprzednio otrzymało ACTH. U siódmego obserwowaliśmy gwałtowny napad duszności w czasie kroplówki z ACTH podczas pierwszej kuracji. Napad duszności podczas kroplowego wlewu dożylnego ACTH wystąpił jeszcze u 2 chorych, u jednego równocześnie pojawiła się pokrzywka. U 3 chorych tej grupy obserwowaliśmy uogólnioną pokrzywkę z jedno-

czesnymi bólami stawów w jednym przypadku, a obrzękiem twarzy i krtani w drugim. U ostatniej chorej, leczonej już poprzednio z dobrym wynikiem hormonem adrenokortykotropowym w 10 minut po załączeniu kroplówki z ACTH z powodu stanu dychawicznego, nie reagującego na inne, powszechnie stosowane leki, wystąpiły objawy ciężkiego wstrząsu anafilaktycznego. Wstrząs ten dzięki natychmiastowemu energicznemu leczeniu udało się opanować.

Resztę powikłań stanowiły: przemijające zaburzenia psychiczne u jednego chorego i wrzód dwunastnicy u 3 chorych. Wrzód dwunastnicy u 2 chorych powikłany był ciężkim krwotokiem. Pierwsza z tych chorych otrzymała ACTH z powodu niedokrwistości hemolitycznej, nabytej w następstwie nietypowego, wirusowego zapalenia płuc. Nigdy nie miała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W obrazie rtg żołądka i dwunastnicy nie stwierdzono żadnych zmian chorobowych, a kilkakrotne badania kału na krew utajoną dały wynik ujemny. Dwunastego dnia podawania ACTH, po łącznej dawce 530 mg, wystąpiły objawy krwotoku wewnętrznego i smołowate stolce. Mimo przetoczenia dużej ilości krwi i energicznego leczenia objawowego chora zmarła. Na autopsji stwierdzono krwawiący wrzód dwunastnicy.

Drugi chory leczony był prednisonem z powodu niewydolności oddechowej w następstwie przewlekłego zapalenia i rozszerzenia oskrzeli z rozedmą płuc. W szóstym dniu podawania doustnie po 30 mg prednisonu na dobę wystąpił obfity krwotok z przewodu pokarmowego. Krwotoku nie poprzedziły żadne dolegliwości ze strony żołądka i dwunastnicy. Został on opanowany dzięki zastosowaniu leków hemostatycznych i przetaczaniu krwi.

U trzeciego chorego, który w ciągu 11 dni otrzymał 300 mg prednisonu, wystąpiły silne bóle w nadbrzuszu. Kontrola radiologiczna wykazała obecność w opuszce dwunastnicy niszy wrzodowej, której nie stwierdzono w badaniu rtg przed rozpoczęciem leczenia prednisonem.

Objawy uboczne wystąpiły u 4 chorych w czasie stosowania ACTH, u jednego chorego w czasie stosowania kortyzonu i u 7 chorych otrzymujących prednison (tab. 2). U chorych leczonych ACTH i kortyzonem były to zaburzenia w gospodarce elektrolitowo-wodnej z zatrzymaniem sodu, obrzękami i wzrostem ciśnienia tętniczego krwi u jednego chorego. U 3 spośród tych chorych obserwowaliśmy twarz księżycowatą, u 2 trądzik oraz u jednego czerwone rozstępy skórne. U jednego chorego ze zmniejszoną rezerwą sercową pod wpływem ACTH rozwinęła się niewydolność krążenia. Wszystkie te zaburzenia, z wyjątkiem niewydolności krążenia wystąpiły po dłuższym okresie stosowania hormonów, między 4 a 6 tygodniem leczenia.

W czasie leczenia prednisonem u 2 chorych widoczne były zaburzenia przemiany węglowodanowej pod postacią przecukrzenia krwi i cukromoczu. U jednego chorego cukromocz wystąpił po 26 dniach stosowania prednisonu w dawce dziennej 80 mg, a następnie 60 mg, po łącznej ilości 1660 mg leku. Utrzymywał się przez 20 dni i ustąpił po stopniowym zmniejszeniu ilości leku do 20 mg/dobę. Chory wydalął z moczem do 120 g cukru w ciągu doby, poziom cukru we krwi na czczo dochodził do 403 mg%. U drugiego chorego cukromocz wystąpił po 14 dniach leczenia prednisonem w ilości 60 mg/dobę. Poziom cukru we krwi na czczo nie przekraczał 150 mg%, a najwyższa ilość cukru w moczu dobowym wynosiła 56 g.

Tabela 2

Objawy uboczne	ACTH	Kortyzon	Prednizon	Razem
Objawy zespołu Cushinga	4	1	5	10
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	—	—	2	2
Razem	4	1	7	12
Ilość leczonych	156	44	170	402
Częstość występowania w % leczonych	2,6	2,3	4,1	3,0

U 5 chorych pod wpływem prednisonu wystąpiły niektóre objawy zespołu Cushinga: twarz księżycowata, czerwone rozstępy skórne, przerost wagi ciała, a u jednej chorej ustanie miesiączkowania. Objawy te wystąpiły po 4—6 tygodniach leczenia u chorych otrzymujących większe dawki prednisonu, natomiast u chorych, leczonych mniejszymi dawkami (do 30 mg/dobę) po dłuższym okresie leczenia.

Podawanie 2—3 g chlorku potasu na dobę zapobiegało niedoborowi potasu u wszystkich leczonych. Nie zauważyliśmy objawów demineralizacji kośćca nawet u tych chorych, którym hormony stosowano przez szereg miesięcy. Chorym tym, celem zapobieżenia demineralizacji kośćca stosowano okresowo testosteron.

Z dokonanych obserwacji wynika, że stosowanie zarówno ACTH i kortyzonu, jak i syntetycznych pochodnych kortyzonu i hydrokortyzonu nie jest pozbawione niebezpieczeństw. W naszym materiale u 7,5 % leczonych wystąpiły różne powikłania, które u trzech chorych były przyczyną zejścia śmiertelnego, a u 3% leczonych widoczne były objawy uboczne. Stosunkowo wysoki odsetek powikłań nakazuje rozwagę w stosowaniu tych leków, przestrzeganie powszechnie znanych

zasad postępowania, mającego na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań i objawów ubocznych oraz skracanie w miarę możliwości okresu leczenia. Wydaje się celowe wykonywanie próby śródskórnej z ACTH u chorych leczonych uprzednio tym hormonem, celem uniknięcia groźnych niekiedy odczynów alergicznych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bock H. E.: *Der Internist*, **3**, 459, 1962.
2. Gola A.: *Pol. Tyg. Lek.*, **17**, 1722, 1962.
3. Jacobs W. H.: *Gastroenterology*, **44**, 519, 1963.
4. Kossel A.: *Dtsch. Med. Wschr.*, **87**, 1133, 1962.
5. Kowalewski J.: *Pol. Tyg. Lek.*, **12**, 401, 1957.
6. Kowalewski J., Zatońska I.: *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **30**, 1285, 1960.
7. Nicoloff D. M., Sosin H., Peter E. T., Leonard A. S., Wangenstein A. H.: *J.A.M.A.*, **183**, 1019, 1963.
8. Nowosielska-Derusowa E., Herman Z., Gibiński K.: *Pol. Tyg. Lek.*, **17**, 906, 1962.

#### РЕЗЮМЕ

В настоящей работе авторами представлены собственные наблюдения над побочным действием АСТН и кортикостеридов у 402 больных, которых лечили этими гормонами с 1953 по 1963 год во II Клинике внутренних болезней Мед. Академии в Люблине. В ходе лечения у 30 больных (7,5 % к общему числу леченных) имели место различные осложнения, а у 12 больных (3 % леченных) наблюдались побочные симптомы. Среди осложнений наибольшее количество составляли следствия сниженной устойчивости больных: активизация скрытых очагов инфекции и развитие новых инфекций. Следующую, относительно числа группы, составляли аллергические осложнения в ходе применения АСТН, среди которых был один тяжелый анафилактический шок. У 2 больных замечено кровотечение из пищеварительного тракта. В одном случае кровотечение язвы двенадцатиперстной кишки было причиной смертельного исхода. Побочные симптомы касались расстройств водно-электролитического обмена, углеводного обмена, а также обнаруживания некоторых признаков симптомокомплекса Кюшинга.

Авторами обращено внимание на необходимость соблюдения общеизвестных правил предохранения против косвенного воздействия этих лекарств и сокращения по мере возможности срока лечения.

## SUMMARY

The authors present their observations on the side effects of ACTH and corticoids in 402 patients treated at the 2nd Clinic of Internal Diseases, Medical Academy, Lublin in the years 1953—1963.

In 30 patients (7.5 % of the total number of patients treated) various complications, and in 12 patients (3.0% of the total number of patients treated) side effects of the drugs appeared during the treatment.

As a result of reduced resistance, the activation of latent focal infections and the development of new infections were the most frequent complications. Allergic reactions during administration of ACTH, with a serious anaphylactoid shock in one case, were next in order of frequency. Haemorrhages from the digestive tract were observed in 2 patients and caused death in one.

The side effects concerned the metabolism of ions, water and carbohydrates as well as some disturbances showing symptoms of Cushing's syndrome.

The authors call attention to the necessity of applying the well known rules for the prevention of complications and side effects of drugs and, if possible, of shortening the period of treatment.

Pracę otrzymano 15 X 1963.