

Glukokortikoidi v nefrologiji I: farmakologija in stranski učinki

Glucocorticoids in nephrology I: pharmacology and side effects

Jernej Pajek,¹ Mojca Jensterle Sever²

¹ Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

² KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Jernej Pajek
e: jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

sintetični glukokortikoidi; hipotalamo-hipofizna os; imunosupresija; glukokortikoidni receptor; genomski učinki; negenomski učinki

Key words:

synthetic glucocorticoids; hypothalamic-hypophyseal hormonal axis; immunosuppression; glucocorticoid receptor; genomic effects; non-genomic-effects

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 232–47

Prispelo: 5. avg. 2014,
Sprejeto: 16. feb. 2015

Izvleček

Glukokortikoidi so v klinični medicini v uporabi od 40. let prejšnjega stoletja. Kljub dolgoletni razširjeni uporabi so še vedno predmet aktivnega raziskovanja. Prispevek podrobno obravnava način delovanja, farmakologijo in stranske učinke, ki jih je potrebno pri uporabi poznati. Poleg genomskih učinkov so opisani tudi negenomski načini delovanja, ki so pomembni pri večjih odmerkih. Predstavljeno je poimenovanje velikosti odmerkov ter načela njihovega prilagajanja. Glukokortikoidi imajo pogoste in pomembne neželene učinke na številnih organskih sistemih. Predvsem za okužbe in osteoporozo predstavljamo profilaktično zdravljenje. Poseben pomen ima zavora hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi, ki pogojuje postopno ukinjanje in nadomeščanje glukokortikoidov. Na koncu opisujemo tudi glukokortikoidni odtegnitveni sindrom.

Abstract

Glucocorticoids have been used in clinical medicine since 1940's. Despite their long-time use they are still subject to active ongoing research. We describe the mode of action, pharmacology and side effects to facilitate proper prescription of these drugs. Glucocorticoids exert genomic and non-genomic effects, the latter become important at higher doses. The nomenclature of dosage ranges and the principles of dosage adjustments are given. Glucocorticoid use is associated with frequent and relevant side effects in numerous organ systems. Prophylactic treatments for osteoporosis and infections are described. The suppression of hypothalamic-hypophyseal-adrenal hormonal axis determines the need for gradual glucocorticoid withdrawal and supplementation after discontinuation. Finally, glucocorticoid withdrawal syndrome is described.

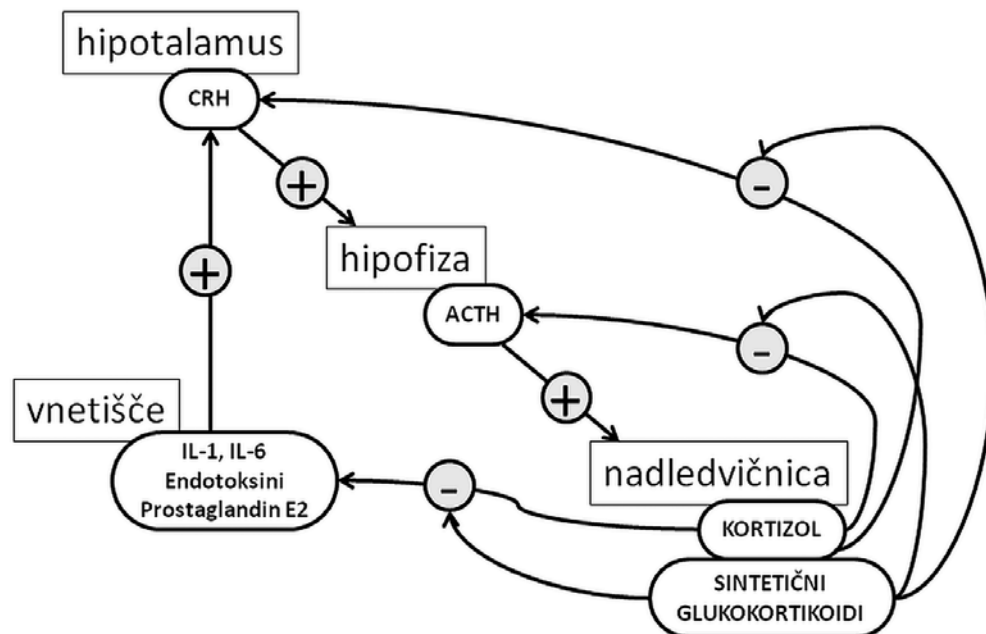
Uvod

Leta 1926 je Philip Hench, raziskovalec na kliniki Mayo, opazil, da pride pri nekaterih njegovih bolnikih z artritismom do izboljšanja, če dobijo zlatenico ali če bolnice zanosijo. Predpostavil je, da mora obstajati neka protivnetna snov, substanca »X«, ki jo telo izdelava v odziv na stres. Leta 1935 je začel sodelovati z Edwardom Kendallom, ki je leta 1914 že izoliral tiroksin v kristalni obliki. Iz skorje govejih nadledvičnic sta izolirala 4 hormone (poimenovane A, B, E in F) in ugotovila, da je hormon E pravzaprav substanca X. 8 let kasneje sta uspela pripraviti čisti hormon E za uporabo v kliničnih raziskavah; Hench ga je poimenoval »kortizon«. Takrat je v Švici deloval Tadeus Reichstein, ki je izoliral 27 snovi iz nadledvičnic, opisal

njihovo strukturo in izboljšal postopke za sintezo adrenalnih hormonov. Skupaj s Henchem in Kendallom je leta 1959 dobil Nobelovo nagrado za odkritja hormonov iz skorje nadledvičnice.¹ Hench je poročilo o prvi in zelo uspešni uporabi »sestavine E« septembra 1948 pri 29-letni bolnici z revmatoidnim artritismom objavil 1949, zajetno poročilo o uspešni uporabi kortizona pri revmatoidnem artritisu pa je objavil 1950.²

V letih 1954–1958 so razvili že 6 sintetičnih glukokortikoidov za sistemsko protivnetno zdravljenje. Do leta 1960 so opisali stranske učinke kronične uporabe glukokortikoidov in protokole za ukinjanje teh zdravil s čim manj težavami zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic.³ Uporaba teh

Slika 1: Hipotalamo-hipofizna-nadledvična os in vpliv vnetne bolezni. *Legenda: CRH, kortikoliberin; ACTH, kortikotropin*



zdravil v nefrologiji je bila sprva pri nefrotskem sindromu otrok manj uspešna, predvsem zaradi hkratnega zastajanja soli ob mineralokortikoidnem učinku kortizona. Z odkritjem prednizolona (Deltacortril®, 1955) pa je Škot Gavin Arneil le eno leto kasneje opisal uspešno remisijo pri nefrotskem sindromu otrok.⁴ Danes je uporaba glukokortikoidov v nefrologiji široko razširjena. Kljub stranskim učinkom jih uporabljamo pri skoraj vseh avtoimunskih vnetnih boleznih. Po skoraj 60-letni uporabi še vedno iščemo optimalno odmerjanje in optimalne načine zdravljenja z njimi.⁵

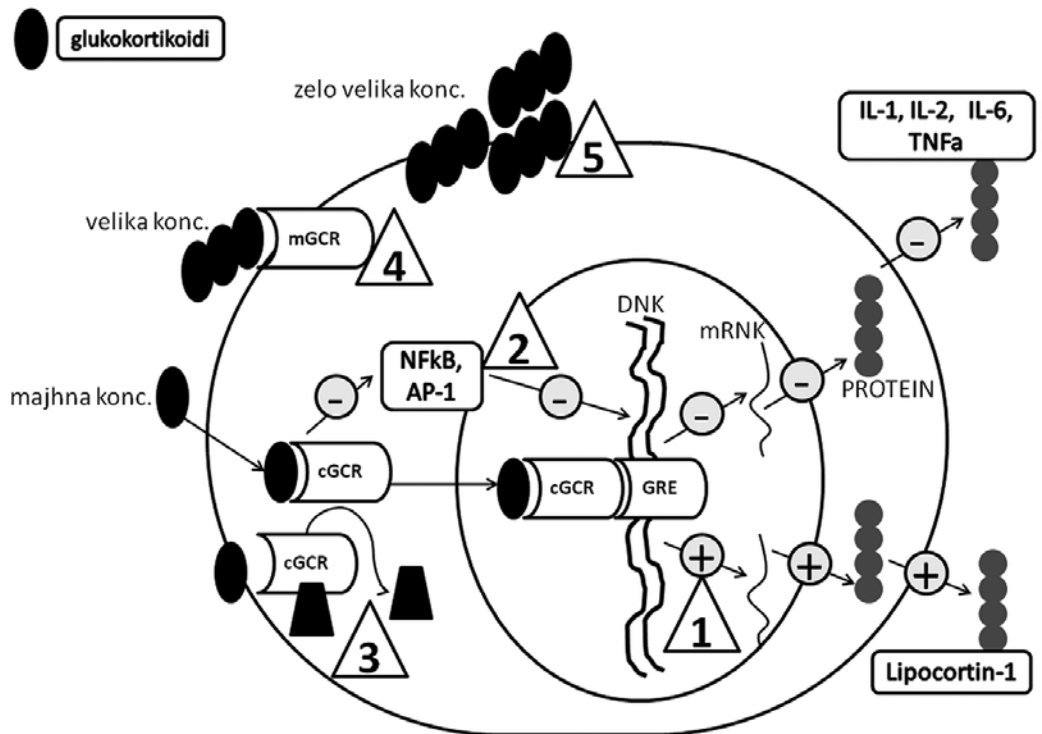
Način delovanja

Skorja nadledvičnice izloča kortizol, ki je glavni glukokortikoid, in aldosteron, ki je glavni mineralokortikoid. Hidrokortizon je ime za glavno sintetično obliko kortizola. Protivnetno in imunosupresivno delovanje glukokortikoidov v stresu ima svoj fiziološki pomen, saj bi nezavrto delovanje imunskih in vnetnih mediatorjev v stresnih pogojih čezmerno zmanjšalo žilni tonus in privedlo do odpovedi obtoka.

Shematski prikaz delovanja hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi prikazuje Slika 1. Izločanje kortizola iz nadledvične žleze nadzorujeta vpliv kortikoliberina (CRH)

iz hipotalamusa in kortikotropina (ACTH) iz hipofize. Vnetni interlevkini, citokini ter endotoksini spodbujajo izločanje CRH in zato ACTH ter kortizola. Najprej so opisali pomemben učinek IL-1 na aktiviranje hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi.⁶ Kortizol se izloča v cirkadianem ritmu, tako da je njegova raven najvišja v času jutranjega prebujanja, se zmanjša popoldan in proti večeru ter je najmanjša nekaj ur po nastopu večernega spanca.^{7,8} Kortizol (in sintetični glukokortikoidi) imajo zavirajoči učinek na nastajanje vnetnih mediatorjev in izločanje CRH in ACTH.

V zadnjih letih so ugotovili, da fiziološko izločanje kortizola iz nadledvičnic poteka v obliki pulzov, ki se izmenjujejo z nizko ravni izločanja v približno 1-urnih ciklih čez dan.⁸ Tem ciklom izločanja sledi tudi ciklična aktivacija in deaktivacija genomskega prepisovanja.⁹ Pri glukokortikoidnem zdravljenju je aktivacija prepisovanja stalna in tako bistveno drugačna od fiziološkega učinkovanja teh hormonov ter povzroči nefiziološko tvorbo ribonukleinskih kislin (RNK) in tarčnih proteinov. Morda bi lahko z oponašanjem takega načina dajanja terapevtskih odmerkov glukokortikoidov dosegli podobno učinkovitost z bistveno manjšimi stranskimi učinki.⁸



Slika 2: Celični učinki glukokortikoidov. (glej številke v trikotnikih): 1 – transaktiviranje. Aktivirani citoplazemski glukokortikoidni celični receptor (cGCR) se veže na elemente DNK (GRE) in sproži prepis mRNK in tarčnih proteinov. 2 – transrepresija. Aktivirani kompleks glukokortikoida in cGCR zavira delovanje transkripcijskih dejavnikov NFkB in AP-1 in s tem zavira prepis in sintezo številnih vnetje spodbujajočih interleukinov in rastnih dejavnikov (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , interferon- γ). 3 – po vezavi glukokortikoida na cGCR se iz kompleksa cGCR z določenimi spremljevalnimi beljakovinami sprostijo te spremljevalne beljakovine, npr. Src in HSP (angl. heat shock proteins). Ti povzročijo takojšnje učinke na celični ravni v minutah. 4 – v večji koncentraciji povzročajo glukokortikoidi svoje učinke tudi preko membranskih receptorjev (mGCR). 5 – v zelo velikih koncentracijah lahko glukokortikoidi vstopajo v membrane celic in mitohondrijev ter spreminjajo prenos kationov in protonov.

Posebej pomembno je spoznanje, da sta pri nekaterih vnetnih boleznih (npr. revmatoidni artritis) sproščanje vnetnih posrednikov ter jakost vnetja čez dan in noč različna in sledita cirkadianemu ritmu izločanja kortizola in melatonina.¹⁰ Da bi terapevtsko sledili tem spremembam vnetnih posrednikov in oponašali fiziološki ritem izločanja kortizola, so poskusili z dajanjem glukokortikoidov v nočnih urah oz. pripravek z zakasnjnim sproščanjem pred spanjem.^{11,12} Dosegli so dobro zmanjšanje jutranje okorelosti v primerjavi s standardnim jutranjim odmerjanjem glukokortikoidov. Ali bi taka »kronoterapija« kaj izboljšala vzdrževalno zdravljenje z majhnimi odmerki glukokortikoidov pri ledvičnih boleznih, še ni raziskano.

Sintetični glukokortikoidi imajo na celični ravni več različnih učinkov: specifični

genomski učinek, specifični negenomski učinek in nespecifični negenomski učinek.¹³ Te učinke shematsko prikazuje Slika 2.

Najbolj raziskano delovanje glukokortikoidov je preko vezave na citoplazemski receptor (angl. cytoplasmic glucocorticoid cell receptor, cGCR). Ta kompleks potuje v jedro, kjer se veže na elemente DNA (angl. glucocorticoid responsive elements, GRE). To sproži prepisovanje prenašalnih RNK (mRNK) in sintezo beljakovin, kar imenujemo transaktiviranje. Povzroča sintezo protivnetnih snovi, kot sta lipokortin-1 in inhibitor faktorja NFkB. Transaktiviranje je glavni mehanizem, s katerim pride do stranskih učinkov. V zadnjem času so spoznali, da o celičnem odzivu na glukokortikoide odloča kromatin oziroma variabilna dostopnost dednega materiala za cGCR, ki ga pogouje

konformacija jedrnega kromatina.¹⁴ Obstajajo tudi negativni GRE, kjer pride do zavore nekaterih vnetnih in imunskih genov, vendar je verjetno glavni način zavore sinteze IL-1, IL-2, IL-6 in TNF α preko neposredne zavore transkripcijskih faktorjev NF κ B in AP-1. Ta mehanizem imenujemo transrepresija.¹⁵ V literaturi je vse več soglasja, da večino protivnetnih učinkov glukokortikoidov nastane s transrepresijo.

cGCR se nahajajo v citoplazmi, povezani s spremljevalnimi beljakovinami, kot so t.i. proteini »heat shock« in Src-kinaze. Pri vezavi glukokortikoidov na cGCR se sprostijo in posredujejo nekatere takojšnje negenomske celične učinke. Aktivirani cGCR lahko sproži učinek nekaterih ribonukleaz in s tem poveča razgradnjo nekaterih mRNK ter zavre sintezo nekaterih interlevkinov (IL-1, IL-6, G-CSF).⁷ Nekatere imunske celice imajo receptorje za glukokortikoide tudi na celični membrani (mGCR). Sem spada manjši delež monocitov in limfocitov B.¹⁵ Te receptorje imajo tudi nekatere levkemične in limfomske celice, ki jih zato lahko z deksametazonom spravimo v apoptozo.

Možno je, da veliki pulzni odmerki glukokortikoidov (ali injekcije v sklep) povzročajo hiter imunosupresijski in protivnetni učinek tudi zaradi direktnega vstopanja v

celične in mitohondrijske membrane ter interakcije s proteini vezanimi na membrane.¹⁶ S tem spremenijo promet kationov (npr. zmanjšajo promet kalcija in natrija) in protonov ter zmanjšajo energetsko presnovo vnetnic, kar povzroči hitro zmanjšanje imunskega in vnetnega delovanja limfocitov in levkocitov. Vsi negenomske učinki postanejo klinično zaznavni pri uporabi velikih ali pulznih odmerkov glukokortikoidov.

Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice so predstavljeni v Tabeli 1. Vsi ti učinki povzročajo zmanjšanje dostopanja levkocitov do vnetišč, zmanjšajo vnetno delovanje celic in zavirajo humoralne posrednike vnetij.

Farmakokinetika

Osnovni glukokortikoidni hormon je fiziološko prisotni kortizol. Drugi sintetični glukokortikoidi imajo v primerjavi z njim manjše strukturne razlike. Prikazuje jih slika A v dodatku. Večina glukokortikoidov ima zelo dobro absorpcijo iz prebavil. Absorpcija je hitra in velika, nastopi že v 30 minutah. Glukokortikoide lahko dajemo tudi intravensko, pulzne odmerke navadno redčimo v 100–250 ml fiziološke raztopine, ki teče 30–60 minut.

Tabela 1: Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice (povzeto po ^{7,15}).

Vrsta celic	Učinek
Monociti in makrofagi	Zmanjšanje števila celic v obtoku (manjša mielopoeza, manjše izplavljanje iz kostnega mozga). Manjše izražanje MHC II molekul in Fc receptorjev. Manjša sinteza vnetje spodbujajočih citokinov IL-1, IL-2, IL-6, TNF α . Zavrta fagocitoza in ubijanje bakterij.
Limfociti T	Manjše število celic v obtoku (redistribucija celic). Manjša tvorba in učinkovanje IL-2 (najpomembnejši učinek) in drugih interlevkinov, ki jih izločajo limfociti pomagalk Th-1 (IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF, IF- γ , GM-CSF). Ni zavore Th-2 limfocitnih interlevkinov (IL-4, IL-10, ki zavirajo Th-1 celice in delovanje makrofagov).
Granulociti	Manjše število eozinofilnih in bazofilnih granulocitov v obtoku. Večje število nevtrofilcev v obtoku, vendar sorazmerno manj prizadeto delovanje.
Endotelne celice	Manjša prepustnost žil. Manjše izražanje adhezijskih molekul na površini. Manjša tvorba IL-1 in prostaglandinov.
Fibroblasti	Manjša proliferacija. Manjša tvorba fibronektina in prostaglandinov.

Zaradi različne vezave na plazemske beljakovine (predvsem na beljakovino transkortin, manj albumin) je biološko aktiven le tisti delež glukokortikoida, ki se nahaja prost v plazmi. Zato imajo bolniki z zmanjšano koncentracijo plazemskih beljakovin večje učinke in neželene pojave po jemanju glukokortikoidov. Od glavnih sintetičnih glukokortikoidov (metilprednizolon, deksametazon, prednizolon) je le prednizolon z veliko afiniteto vezan za transkortin in tekmuje s kortizolom za 90- do 95-odstotno vezavo na beljakovine. Drugi so šibkeje vezani na albumin. Približno tretjina se jih nahaja prostih v plazmi.

Sintetični glukokortikoidi se presnavljajo v jetrih v neaktivne presnovke, ki jih izločajo ledvice. Presnova poteka po enakih poteh in reakcijah kot pri kortizolu. V celicah se nahaja encim 11β -hidroksisteroidna dehidrogenaza (11β -HSD), ki z dehidrogenacijo inaktivira glukokortikoide in z obratno reakcijo poveča količino aktivnih glukokortikoidov v celici (11β -HSD tip 1). Tip-1 tega encima je predvsem aktivator glukokortikoidov. Tip 2 tega encima katalizira le dehidrogenacijo in s tem inaktivacijo glukokortikoidov. V različnih tkivih lahko različna aktivnost obeh tipov uravnava koncentracijo aktivnih oblik glukokortikoidov in s tem tkivno občutljivost na njih.¹⁷ Vezava glukokortikoidov na plazemske beljakovine in njihova razgradnja z 11β -HSD v posteljici ščitita plod pred glukokortikoidi, ki smo jih predpisali materi. Razmerje koncentracij prednizolona med materino in plodovo krvjo je 10:1. Zato je pri nosečnici dobro izbrati prednizolon, prednizon in metilprednizolon, ne pa deksametazona, ki se slabo razgradi v posteljici in nastopa v plodovi krvi v podobni koncentraciji kot pri materi.¹⁷ Nevarnosti za motnje v razvoju centralnega živčevja, ki naj bi bile posledice dajanja betametazona ali deksametazona za pospešitev zorenja plodovih pljuč, pri prednizonu tako ni, saj ta slabše prehaja v posteljico.

Za prednizolon je znano, da se lahko odstranjuje s hemodializo, vendar ne v taki meri, da bi bilo potrebno odmerke povečati. K temu prispeva podaljšan plazemski razpolovni čas pri okvari ledvičnega delovanja.⁷

Razpolovni čas je podaljšan tudi pri starostnikih.

Prilagajanje odmerka

Različne vrste glukokortikoidov se razlikujejo po aktivnosti, kar prikazuje Tabela B v dodatku. Če prehajamo iz enega na drug glukokortikoid, moramo odmerke preračunati. Deloma so te razlike posledica različno močne vezave na citoplazemski receptor cGCR (prednizolon ima dvakrat, deksametazon pa sedemkrat večjo vezavo od kortizola). Za preprosto orientacijo o medsebojni primerljivosti glukokortikoidnega delovanja velja, da 20 mg hidrokortizona ustreza 5 mg prednizona, 4 mg metilprednizolona in 0,75–1 mg deksametazona. Biološki razpolovni čas učinkovanja presega plazemski razpolovni čas in znaša 8–12 ur pri hidrokortizonu, 18–36 ur pri metilprednizonu ter 36–54 ur pri deksametazonu. Pri kliničnem delu dostikrat uporabljajo arbitrarne oznake jakosti glukokortikoidnega zdravljenja. Za lažje poenotenje o teh oznakah so predlagali razdelitev poimenovanja jakosti zdravljenja, ki jo prikazuje Tabela 2.¹⁸

Če imamo bolnika, ki je odvisen od dialize, je starostnik nad 70–75 let ali ima slabo stanje prehranjenosti, potem zmanjšamo odmerke glukokortikoida. Večinoma takim bolnikom predpišemo polovični odmerek (npr. bolnik dobi pulz metilprednizolona 250 mg namesto 500 mg 3 dni zapored in oralni odmerek je 0,4–0,6 mg/kg/dan namesto 0,8 mg/kg/dan). Podobno ravnamo tudi pri znatni jetrni okvari (npr. cirozi), pri kateri je razgradnja glukokortikoidov zmanjšana in učinek zaradi hipoalbuminemije večji.

Medsebojno delovanje zdravil

Rifampicin, barbiturati in fenitoin so induktorji citokroma P450 in povečajo razgradnjo sintetičnih glukokortikoidov. To lahko povzroči zmanjšano odzivnost na glukokortikoide. Zlasti za kombinacijo rifampicina in prednizolona so bile opisane zmanjšane ravni prednizolona za 66 %.¹⁹ Pri teh kombinacijah je potrebno odmerek glukokortikoidov povečati, če indikacija za uvedbo rifampicina tega ne preprečuje (npr. aktivna okužba).

Obraten učinek imajo zdravila, ki zavirajo jetrni sistem CYP₃A₄ (ketokonazol, itrakonazol, diltiazem, sok grenivke). Ta zmanjšajo razgradnjo glukokortikoidov in zato povečajo njihov učinek. Ketokonazol je poseben, saj moti endogeno sintezo glukokortikoidov. Uporabljajo ga celo za zavoro tvorbe glukokortikoidov pri Cushingovem sindromu.²⁰ Tudi etomidat, zdravilo za indukcijo anestezije, povzroča zavoro nadledvične sinteze kortizola in je povezan z insuficienco nadledvičnic in morda celo z večjo smrtnostjo pri akutno bolnih,²¹ zato se mu je pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih pametno izogibati.²²

Neželene učinki

Neželene učinki glukokortikoidnega zdravljenja so številni. Nastane iatrogeni Cushingov sindrom. Izraženost tega sindroma je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja.²³

Sprememba telesnega izgleda in kože

Pri jemanju glukokortikoidov pride do specifične telesne spremenjenosti v smislu Cushingovega sindroma. Pojavijo se centralni tip debelosti in porast telesne teže, lunasti obraz (facies lunata), povečano nabiranje maščob v supraklavikularnih predelih in v zatilju (*angl.* buffalo hump), lipomatoza

in zato razširitev mediastinuma. Poleg izgleda telesa je pri kliničnem pregledu najprej očitna tudi spremenjenost kože. Koža se stanjša; do modric in ekhimoz prihaja že pri majhnih pritiskih na kožo. Poveča se nastajanje aken. Predvsem na koži trebuha se pojavljajo strije. Upočasnjeno je celjenje ran. Stranski učinek je tudi pojav hirutizma (poraščenost moškega tipa pri ženskah).

Kosti in mišice

Glukokortikoidi imajo pomembne neželene učinke na gibalno. Najpomembnejši učinek je glukokortikoidna osteoporoza. Delovanje glukokortikoidov na kost je kompleksno. Zavirajo tvorbo kosti in pospešujejo kostno razgradnjo, zmanjšujejo sintezo kolagena ter rastnih faktorjev, kar ima za posledico zmanjšanje mineralne kostne gostote in poslabšanje kakovosti kosti. Največja izguba mineralne kostne gostote se odvija v prvih 6–12 mesecih kroničnega zdravljenja, vendar se nadaljuje tudi kasneje. Tveganje za zlome se poveča že po 3 mesecih jemanja tudi manjših odmerkov (npr. 10 mg/dan več kot 90 dni) in celo inhalacijskih glukokortikoidov.²⁴ Ocenjeno je, da približno 30–50 % bolnikov na dolgotrajnem sistemskem zdravljenju z glukokortikoidi doživi osteoporozne zlome.²⁵ Zlomi se pojavljajo pri višjih vrednostih mineralne kostne gostote (MKG) kot pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo.²⁶ Najbolj so prizadeti tisti deli

Tabela 2: Poimenovanje glukokortikoidnih odmerkov.

Ime	Dnevni odmerek prednizona/ metilprednizolona (mg)	Komentar
Majhen odmerek	≤ 7,5 / 6	Zasedenih je manj kot 50 % receptorjev cGCR. Pogosto uporabljan odmerek za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje, manj stranskih učinkov, blažji stranski učinki.
Srednji odmerek	7,5–30 / 6–24	Več kot 50 % zasedenost receptorjev, še ni zasičenja.
Velik odmerek	30–100 / 24–80	Pri odmerku 80 mg metilprednizolona se doseže polna zasedenost cGCR in polna izraženost genomskih učinkov.
Zelo velik odmerek	>100 / >80	Polna zasedenost cGCR, učinkovanje na membranske receptorje in neposredno na celične membrane – negenomski učinki.
Pulzni odmerek	>250 / >200 (za 1–5 dni)	Negenomsko učinkovanje pulznih odmerkov povzroči hitro ustavitve avtoimunih vnetnih boleznih (vaskulitsov, hitro napredujočih glomerulonefritisov). Ti učinki so aditivni z genomskimi učinki. Pulzno zdravljenje učinkuje nekaj tednov (približno do 4–6 tednov).

skeleta, kjer prevladuje trabekularna kost, zato so najpogostejši zlomi vretenc, reber ter distalnih delov dolgih kosti. Pri dolgotrajnemu zdravljenju z glukokortikoidi se poveča tudi incidenca zlomov kolka.^{25,27,28} Kostna masa se po ukinitvi glukokortikoidne terapije poveča, vendar se običajno ne vrne na izhodiščno vrednost. Pristop k glukokortikoidni osteoporozi je podrobneje predstavljen v nadaljevanju.

Dodaten stranski učinek je aseptična nekroza kosti (osteonekroza). Nanjo moramo posumiti, ko bolnik javlja vztrajajočo bolečino v kolku, kolenu, rami ali centralnem skeletu, ki se pri gibanju poveča. Incidenca je lahko kar 5–40 % in je večja pri jemanju večjih odmerkov in pri dolgotrajnejšem zdravljenju.²⁴ Pojavi se lahko neodvisno od osteoporoze. Dokažemo jo s slikovnimi preiskavami in scintigrafijo (predvsem je pomembno magnetnoresonančno slikanje).

Glukokortikoidi povzročajo v skeletnih mišicah katabolične učinke, zavirajo nastajanje inzulina podobnega ravnega dejavnika 1 (IGF-1) v mišicah, ki je pomemben mišični rastni dejavnik in povzročajo motnjo v delovanju mišičnih mitohondrijev. Nastane steroidna miopatija,²⁹ ki se klinično kaže kot akutna ali kronična okvara. Akutno obliko lahko srečamo predvsem pri bolnikih intenzivnih enot, ki razvijejo hitro slabšajočo se šibkost mišic udov in dihalnih mišic, kar se prepleta z miopatijo kritično bolnega. Kronično obliko zaznamujeta neboleča, napredujoča mišična šibkost in atrofija, ki najprej okvari proksimalne mišice medeničnega obroča. Pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov se redko klinično opazi. Deksametazon (fluoriran glukokortikoid) jo povzroča pogosteje kot drugi nefluorirani sintetični glukokortikoidi. Proti miopatiji ukrepamo z mišično vadbo in dobro aminokislinsko prehranjenostjo bolnika. Namesto deksametazona uporabimo metilprednizolon.

Preprečevanje in zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze

Današnje diagnostične in terapevtske možnosti nam omogočajo, da preprečimo ali upočasnimo razvoj glukokortikoi-

dne osteoporoze in s pravočasnimi ukrepi zmanjšamo tveganje za zlom. Bolnikom svetujemo, da ostanejo telesno dejavni, opustijo kajenje in uživanje alkohola, pomembna je tudi ustrezna prehrana. Ker glukokortikoidi zmanjšujejo absorpcijo kalcija iz prebavil in povečujejo kalciurijo, je potreben zadosten vnos kalcija, tj. 1000 do 1200 mg dnevno. Potrebna je zadostna količina vitamina D, 2000–3000 enot dnevno, kar je 2- do 3-krat več kot običajno, ker glukokortikoidi motijo absorpcijo vitamina D³⁰ (2000 enot vitamina D ustreza 10 kapljicam pripravka Plivit D3[®]). V posameznih študijah so dokazali večjo učinkovitost analogov vitamina D, zato tudi pri nas priporočamo 1 µg alfacalcidiola ali 0,5 µg calcitriola dnevno, če je možno laboratorijsko spremljanje. Pri zdravljenju z aktivnimi oblikami vitamina D lahko namreč pride do hiperkalciurije in hiperkalcemije, zato svetujemo občasne določitve koncentracije kalcija v krvi in po možnosti tudi v urinu. Pri amenoroičnih predmenopavznih bolnicah in pri hipogonadnih moških lahko upočasnimo zmanjševanje kostne gostote tudi z nadomestnim zdravljenjem s spolnimi hormoni.

Farmakološko zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze je potrebno načrtovati pri več kot 3-mesečnem jemanju glukokortikoidov v nizkem odmerku. Ogroženim bolnikom, ki jih poskušamo prepoznati s pomočjo v nadaljevanju naštetih opornih točk, predpišemo antiresorpcijska zdravila, najbolj ogroženim pa anabolično zdravljenje. Bisfosfonati zmanjšujejo kostno resorpcijo in so uspešni pri preprečevanju in zdravljenju glukokortikoidne osteoporoze. V dosedanjih študijah so pri glukokortikoidni osteoporozi ugotovili učinkovitost alendronata, risedronata in zoledronske kisline.²⁴ V klinični praksi učinkovito uporabljamo tudi ibandronat. Pri predpisovanju bisfosfonatov ledvičnim bolnikom moramo biti pozorni na omejitve predpisovanja nekaterih bisfosfonatov in prilagajanje odmerkov pri ledvični insuficienci.³¹ Ledvično delovanje je potrebno med zdravljenjem slediti, saj lahko pride do toksične akutne ledvične okvare in/ali žariščne segmentne glomeruloskleroze (predvsem zoledronat in pamidronat).³²

Ob upoštevanju patofiziologije glukokortikoidne osteoporoze bi bilo pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi najprimernejše zdravilo za to stanje anabolična učinkovina, ki poveča kostno maso. Tako zdravilo je aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona, teriparid, ki ima dokazano učinkovitost pri zdravljenju glukokortikoidne osteoporoze pri pred- in pomenopavznih ženskah in pri moških s povečanim tveganjem za zlom.³³ Po doslej veljavnih slovenskih smernicah ga, enako kot pri pomenopavzni osteoporozi, predpišemo bolnicam in bolnikom, ki utrpijo nov osteoporozni zlom vretenca, kolka in proksimalne hrbtenice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z antiresorpcijskimi zdravili.³⁰ V posodobljenih smernicah za zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze, ki so v pripravi, pričakujemo, da bo teriparid zdravilo prve izbire pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so pred pričetkom ali kadar koli med zdravljenjem z glukokortikoidi utrpeli zlom vretenca, ne glede na čas zdravljenja z antiresorpcijskimi zdravili.

Ključne oporne točke slovenskih in tujih, predvsem ameriških priporočil za prepoznavo ogroženih bolnikov, ki potrebujejo farmakološko zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze, so:

- meritev kostne gostote z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (DXA) in opredelitev tveganja za zlom s pomočjo računalniškega algoritma FRAX, ki je prosto dostopen na <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>, pri glukokortikoidni osteoporozi podceni tveganje za zlom, zato moramo prag za farmakološki ukrep premakniti nižje kot pri pomenopavzni osteoporozi;
- farmakološki ukrep je na mestu vedno, če ima bolnik v izhodišču že ugotovljen osteoporotični zlom ali če ima izmerjeno kostno gostoto pod -1 standardne deviacije T vrednosti;
- farmakološko zdravljenje z bisfosfonati je na podlagi priporočil American College of Rheumatology in v skladu s posodobljenimi slovenskimi smernicami, ki so v pripravi, na mestu tudi pri vseh tistih pomenopavznih ženskah in moških, starejših od 50 let, ki imajo po FRAX-u

ocenjeno tveganje za zlom več kot 10 % v naslednjih 10 letih³⁴ ter pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so starejši od 70 let, ne glede na vrednost mineralne kostne gostote in FRAX-a.

- Pri ženskah pred menopavzo in moških pod 50 let je najbolje spremljati mineralno kostno gostoto in se ravnati tudi po drugih kazalnikih (npr. že prisoten osteoporotičen zlom je indikacija za zdravljenje).

Oceno ogroženosti za zlom z upoštevanjem starosti, prisotnosti zlomov, merjenjem kostne gostote in izračunom FRAX-a priporočamo vedno pred pričetkom zdravljenja z glukokortikoidi. Nadzor kostne gostote svetujemo nato po 6–12 mesecih po pričetku jemanja glukokortikoidov, nato pa 1-krat letno (tudi nadzor telesne višine in napolnjenosti zaloga vitamina D) in trajanje zdravljenja prilagajamo dajanju glukokortikoida.²⁴

Endokrine in presnovne spremembe

Glavni endokrini stranski učinek je zavora hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi, ki jo obravnavamo posebej na koncu prispevka. Glukokortikoidi znižajo ravni tudi nekaterih drugih hormonov: TSH, testosterona in FSH ter LH. Zavirajoči učinek glukokortikoidov je prisoten na več ravneh hormonskega reproduktivnega sistema: zavora izločanja gonadoliberina (GnRH), zavora izločanja lutenizirajočega hormona (LH) in biosinteze (ter učinkov) estradiola in progesterona.³⁵ Ta zavora privede do hipogonadizma, ki se pri ženskah na glukokortikoidnem zdravljenju kaže z oligomenorejo ali amenorejo. To je podobno stresni (oz. funkcionalni hipotalamični) amenoreji, ki nastane zaradi stresnega aktiviranja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi in je tudi pogojena z zaviralnimi učinki povečanih ravni kortizola (in CRH) na reproduktivni sistem.³⁵ Z glukokortikoidi povezan hipogonadizem je lahko prisoten tudi pri moških.³⁶ Kadar ni kontraindikacij, je pri ženskah in moških s hipogonadizmom pomembno nadomeščanje spolnih hormonov.

Glukokortikoidi so antagonist inzulina in povzročajo moteno toleranco za glukozo

in pojav steroidne sladkorne bolezni. Tveganje za pojav sladkorne bolezni je 1,4- do 2,3-krat povečano pri bolnikih, ki jih zdravimo z glukokortikoidi.³⁷ Napovedni dejavniki so debelost, višja starost in prisotnost sladkorne bolezni pri sorodnikih. Pri vseh bolnikih moramo po uvedbi glukokortikoidov preverjati koncentracijo krvnega sladkorja,³⁸ pri pulznem zdravljenju moramo z nadzorom profila gibanja krvnega sladkorja čez dan začeti takoj. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo moramo poostri nadzor nad urejenostjo krvnega sladkorja, bolnika moramo o nagnjenosti k iztirjenju sladkorne bolezni tudi ustrezno poučiti.

Učinki zdravljenja z glukokortikoidi na krvne maščobe so podobni tistim pri Cushingovem sindromu: pri daljšem dajanju se pojavita hiperholesterolemija (zvečan LDL in zmanjšan HDL holesterol) ter hipertrigliceridemija.³⁹ Ta dislipidemija je bolj aterogena, saj sta pri zdravljenju z glukokortikoidi povečana predvsem apolipoprotein B in delež majhnih gostih LDL (sdLDL),⁴⁰ ki sta bolj kot druge vrste holesterola povezana z aterosklerotičnimi dogodki.^{41,42} Hiperlipidemija je posebej trdovraten problem, saj se poslabša tudi z drugimi imunosupresivi, ki jih pogosto bolniki prejemajo (npr. kalcinevrinski zaviralci, mTOR zaviralci).⁴³ Pri kroničnem zdravljenju jo poskušamo vedno odpraviti ali vsaj zmanjšati. Uporabljamo predvsem statine in ezetimib in smo pozorni na medsebojno učinkovanje med zdravili. Tako je npr. po presaditvi ledvice zelo pomembno uporabljati manjše odmerke statinov, saj je v kombinaciji s kalcinevrinskimi zaviralci njihova raven večja in nevarnost rabdomiolize tudi.

V literaturi ni trdnih dokazov, da zdravljenje z glukokortikoidi v nizkem odmerku poveča tveganje za nastanek arterijske hipertenzije.³⁸ Ugotovili so, da je pri zdravljenju z večjimi odmerki glukokortikoidov zavora dušikovega oksida (NO) glavni mehanizem za hipertenzijo, povzročeno oz. poslabšano z glukokortikoidi, ali pri Cushingovem sindromu.³⁹ Tako je tudi razumljivo, da spironolakton – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev – sam ni odpravil hipertenzije pri presežku kortizola, saj ta hipertenzija ne

nastane zaradi morebitnih mineralokortikoidnih učinkov glukokortikoidov.³⁹

Ker glukokortikoidi vplivajo na odpornost za inzulin, moteno toleranco za glukozo, hiperlipidemijo in hipertenzijo, povečajo tudi tveganje za aterosklerotične zaplete. Velika metaanaliza stranskih učinkov zdravljenja revmatičnih in črevesnih bolnikov z majhnimi in srednjimi odmerki glukokortikoidov je pokazala incidenco 8 srčno-žilnih dogodkov na 100 bolnikovih let.⁴⁴ Verjetno bi bila incidenca pri kroničnih vnetnih ledvičnih boleznih večja, saj je KLB sama po sebi dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Zanimivo je, da dobrih kvantitativnih podatkov o tem praktično ni najti. Po presaditvi ledvice je uporaba glukokortikoidov povezana z zvečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke. V eni od raziskav je bil delež bolnikov brez srčno-žilnega dogodka po 15 letih od presaditve le še 47%.⁴⁵ Če po presaditvi ukinemo glukokortikoide (ali jih sploh ne uporabljamo dlje kot prvih nekaj dni), se tveganje za pojav arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni in hiperholesterolemije pomembno zmanjša,⁴⁶ kar so potrdile tudi randomizirane raziskave.⁴⁷ Zmanjšanje incidence srčno-žilnih dogodkov in izboljšanje preživetja po ukinitvi glukokortikoidov so pokazale le retrospektivne raziskave.⁴⁸⁻⁵⁰ Pomembno je opozoriti, da je le dobra polovica bolnikov, ki so jim po presaditvi ukinitvi glukokortikoid, tudi kasneje trajno lahko ostala brez njega.⁴⁹

Vplivi na delovanje centralnega živčnega sistema

Pri akutnem začetku zdravljenja z glukokortikoidi v velikih ali pulznih odmerkih lahko pride do hipomanije ali bolj izražene manije, ki se kaže s pretirano razigranostjo, zgovornostjo in pretiravanjem v nekem početju, nasprotno pa lahko pride tudi do izrazite klinično pomembne depresivne epizode. Depresija je pogostejša pri dolgotrajnem dajanju glukokortikoidov.⁵¹ Prizadet je tudi spomin, vsi učinki pa so povezani s spremembami v temporalnem režnju. Ocenjujejo, da ima resnejše nevropsihiatrične motnje 6 % bolnikov, ki jim predpišemo glukokortikoide; glavni dejavnik tveganja je velikost

odmerka.⁵² Pri nastanku teh neželenih učinkov je indicirano zmanjšanje odmerka, če to ni mogoče, je potrebno uporabiti psihotropna zdravila (antipsihotiki, litij, antikonvulzivi, npr. fenitoin in nekateri antidepresivi).⁵¹ Pomemben je tudi učinek na povečanje teka, ki prispeva k porastu telesne teže, dislipidemiji ter moteni toleranci za glukozo.

Okužbe

Okužbe, ki so jim bolniki pri jemanju glukokortikoidov pomembno izpostavljeni, so predvsem tiste z delno znotrajceličnimi mikrobi: mikobakterije, *Pnevmocistis jirovecii* in glive.²³ Bolniki so tudi bolj ogroženi za pojav piogenih okužb in herpetičnih virusnih okužb. Bolnik z velikim odmerkom glukokortikoidov ima lahko zabrisane znake nastalega abscesa ali perforacije črevesa. Načeloma so infekcijski zapleti odvisni od velikosti odmerka, trajanja in kumulativnega odmerka, vendar lahko resne okužbe dobijo imunsko oslabljeni bolniki že pri majhnih odmerkih (starostniki, podhranjeni, tisti z več kroničnimi boleznimi). Retrospektivni pregled velike evropske raziskave, ki vključuje tudi slovenske bolnike, je pokazal, da glukokortikoidi po presaditvi neodvisno prispevajo k tveganju za smrt zaradi okužbe, ukinjanje glukokortikoidov po prvem letu od presaditve pa je imelo zaščitni učinek.⁵³ Podobno je pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE), pri katerem sta uporaba glukokortikoidov in njihov odmerki ena od redkih statistično neodvisnih napovednikov tveganja za okužbo.⁵⁴ Z dokazi podprta priporočila za profilakso okužb je težko najti za posamezna imunosupresivna zdravila, glukokortikoidi pa pri tem niso izjema.⁵⁵

Pred uvedbo dolgotrajnejšega zdravljenja (več kot 3 tedne, še posebej v večjih odmerkih) je koristno napraviti izhodiščno slikanje pljuč in tuberkulinski kožni test. Tuberkulinski kožni test ali *in vitro* test QuantiFERON za stik z mikobakterijo sta lahko ob zdravljenju z glukokortikoidi lažno negativna.⁵⁶ Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom uvedemo profilaktično zaščito pred reaktiviranjem latentne tuberkuloze.

Najpogosteje uporabljamo isoniazid, ki mu dodamo vitamin B6.

Če zdravimo z glukokortikoidi v odmerku 15–20 mg/dan vsaj 4 tedne ali kateri koli odmerek glukokortikoida kombiniramo še z drugimi imunosupresivi, potem prihaja v poštev tudi zaščita pred pnevmocistično pljučnico.^{57,58} Uporabljamo trimetoprim-sulfametoksazol v odmerku 1 tableta 80/400 mg zvečer, pri napredovali ledvični okvari (kreatininski očistek pod 30 ml/min/1,73m²) odmerek zmanjšamo na polovico.

Pogost pojav kandidiaze v ustih in požiralniku preprečujemo z antimikotičnimi pripravki (npr. mikonazol oralni gel).⁵⁷

Cepljenje z živo vakcino je med prejetjem imunosupresivne terapije prepovedano, in ga ne moremo izvesti, dokler nima bolnik odmerka prednizolona manj kot 20 mg dnevno (metilprednizolon 16 mg), je manje drugih imunosupresivnih pripravkov pa se prekine za vsaj 1–3 mesece.⁵⁹

Oči

Tudi pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov prihaja do katarakt, ki so večinoma posteriorne subkapsularne in nepovratne.⁶⁰ Tveganje narašča s starostjo bolnika in kumulativnim odmerkom glukokortikoida. Pri bolnikih s SLE so ugotovili pojav katarakte pri 29 %. Drug pomemben zaplet glavkom je bil redkejši, le pri 3 % bolnikov.⁶⁰ Ta zaplet je reverzibilen. Izgleda, da so za glavkom ogroženi bolniki, ki prejemajo več kot 7,5 mg prednizona (6 mg metilprednizolona) dnevno.⁶¹ Pri pozitivni družinski anamnezi, veliki miopiji in pri sladkornih bolnikih je potrebno zaradi te nevarnosti bolnika napotiti na očesni pregled že ob začetku zdravljenja.³⁸ Sicer priporočamo očesni pregled, ko se pojavijo težave.

Rast

Glukokortikoidi imajo zavirajoči učinek na rast otrok. Če se izognemo uporabi glukokortikoidov po presaditvi ledvice, bodo otroci, stari manj kot 5 let, boljše rastli in imeli nižji krvni tlak ter zmanjšane vrednosti holesterola.⁶²

Prebavila

Ob jemanju glukokortikoidov je tveganje za razvoj želodčne razjede in s tem povezane krvavitve večje. Tveganje bistveno naraste, če bolnik uživa še nesteroidne antirevmatike. Zato hospitalizirane bolnike, ki dobijo velik odmerek glukokortikoidov, zaščitimo z dajanjem zaviralcev protonske črpalke. Še posebej je to pomembno pri akutnih zagonih sistemskih vnetnih boleznih, pri katerih nagibajo k stresnim razjedam prebavil. Ob večjih odmerkih je tudi povečano tveganje za akutni pankreatitis, kar pa je redek zaplet.

Nosečnost in dojenje

Glukokortikoidi ne povzročajo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti ploda, splav ali mrtvorojenost. Dokazano je, da dolgotrajnejše zdravljenje z glukokortikoidi v nosečnosti poveča tveganje za predčasni razpok plodovih ovojev, nosečnostno sladkorno bolezen matere in okužbe. Pojavlja se tudi zavora plodove in novorojenčkove hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi.

Prednizon in prednizon le v majhnih količinah prehajata v mleko, zato prepoved dojenja ni nujna. Skladno s kratkim plazemskim razpolovnim časom (2–3 ure) svetujemo, da mati doji otroka vsaj 4 ure po odmerku zdravila, ko bo njegova plazemska koncentracija bistveno manjša.

Učinki na hipotalamo-hipofizno-nadledvično hormonsko os

Sintetični glukokortikoidi zavirajo fiziološko izločanje CRH in ACTH. Posledica je pogosta iatrogena insuficienca nadledvičnic zaradi atrofije fascikularne in retikularne cone skorje in okvare izločanja lastnega kortizola tako, da je potrebno po ukinitvi zdravljenja z glukokortikoidi večinoma prehodno nadomeščati hidrokortizon.⁶³ Izločanje aldosterona iz glomerulne zunanje cone skorje, ki je funkcionalno neodvisna od ACTH, ni prizadeto, tako da nadomeščanje mineralokortikoidov pri iatrogeni zavori nadledvičnic, v nasprotju s primarno insuficienco nadledvičnic, ni potrebno.

Stopnja iatrogene zavora nadledvičnic in trajanje okrevanja sta na splošno nepredvidljivi⁶⁴ in le malo odvisni od odmerka, kumulativnega odmerka ali trajanja zdravljenja. Ideálnih napovednih kazalcev za razvoj iatrogene insuficience nadledvičnic po ukinitvi glukokortikoidov ni. Predvidoma so insuficientni vsi tisti bolniki, ki so se dalj časa zdravili z glukokortikoidi in že klinično izgledajo cushingoidno ali pa so prejeli več kot 16 mg metilprednizolona dnevno (oz. ekvivalent) več kot tri tedne. Če je odmerek večji, npr. 40 mg prednizona dnevno, je po 14 dneh zavora izločanja lastnega kortizola lahko prisotna pri kar 89 % bolnikov.⁶⁵ Pri kratkotrajnejšem jemanju večjih odmerkov prednizona (v povprečju 94 mg prednizona dnevno za 5–30 dni) je nastala zavora pri 45 % bolnikov, pri večini teh se je delovanje nadledvičnic nato uredilo po 14 dneh, pri nekaterih pa je ostalo zavrto več mesecev.⁶⁶ Po enkratnem odmerku 40–80 mg metilprednizolona traja zavora hormonske osi 4–8 dni.⁷ Do zavora osi običajno pride tudi pri vseh, ki so nekaj tednov jemali glukokortikoid zvečer ali pred spanjem. Če bolnik prejema glukokortikoide vsak drugi dan, je vpliv na zavoro hormonske osi manjši, okrevanje lastnih nadledvičnic pa hitrejše.

Iatrogeno insuficienco nadledvičnic prepoznamo po šibkosti, utrujenosti, neješčnosti in izgubljanju telesne teže, lahko pride do siljenja na bruhanje in bruhanja. Možne so motnje spanja in mišične bolečine in ortostatska hipotenzija. V pogojih akutnega stresa pride do hujše klinične slike s hipotenzijo in šokom in do hiponatremije. Pogosto so klinični znaki in simptomi zabrisani. Včasih se zmotno misli, da se je reaktivirala osnovna avtoimunska bolezen.⁶⁴

Ko bolnik, pri katerem je iatrogena insuficienca nadledvičnic možna, prejema le še 4 mg metilprednizolona dnevno in predvidevamo, da takšnega zdravljenja zaradi umiritve osnovne bolezni ne bo več potreboval, preventivno svetujemo prevedbo na hidrokortizon. Izjema so le bolniki, pri katerih insuficienca ni verjetna, ker so glukokortikoide prejeli tri tedne ali manj, pa še v teh primerih se lahko pri starejših, slabotnih ali hudo bolnih odločimo drugače. ACTH in kortizol se izločata v dnevnem ritmu z

največjo ravniyo kortizola v času jutranjega zbujanja. Nato čez dan raven kortizola upada. Fiziološka količina izločenega kortizola je 5,7–7,4 mg/m² na dan, kar ustreza 15–20 mg hidrokortizona dnevno,⁶⁷ to pa ustreza približno 4 mg metilprednizolona (glej Tabelo B v dodatku). Kadar nadomeščamo hidrokortizon zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic, enako kot pri zdravljenju drugih oblik sekundarne insuficience hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi, dnevni ritem kortizola posnemamo z deljenim dajanjem hidrokortizona v treh dnevni odmerkih, in sicer 10 mg hidrokortizona zjutraj takoj po vstajanju z manjšim obrokom hrane, 5 mg 5 ur po prvem odmerku in 5 mg 4 ure po drugem odmerku. Že čez nekaj dni je nato moč s stimulacijskim t.i. hitrim testom 1 mcg ACTH preveriti delovanje hipofizno-nadledvične osi. Na dan testa bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vzame šele po testu. Z jemanjem hidrokortizona nato bolnik nadaljuje vse do ugodnega izvida testa. Vedno ga je potrebno natančno poučiti o ustreznem ukrepanju v stresnih razmerah, kot velja za vse bolnike z odpovedjo nadledvičnic. Če je bolnik v akutnem stresu, moramo glede na stopnjo stresa in sposobnost enteralne absorpcije prehodno odmerki hidrokortizona povečati, od podvojitve do potrojnitve peroralnih odmerkov pa vse do kontinuiranega intravenskega nadomeščanja do 300 mg dnevno, kar šteje za največji fiziološki odziv.⁶⁸

Počasno zmanjševanje in ukinjanje glukokortikoidov služi tudi za preprečevanje zagona osnovne bolezni in preprečevanje nastanka odtegnitvenega sindroma. Žal nimamo na voljo dokazov o tem, katera shema ukinjanja glukokortikoidov je najbolj učinkovita in varna. Glede na prej prikazano variabilnost med posamezniki to ni presenetljivo.⁶⁹ Skupno priporočilo vseh shem ukinjanja glukokortikoidov je, da sprva odmerki nižamo hitro (npr. metilprednizolon za 8 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih nad 48 mg/dan), nato pa vse počasneje (npr. metilprednizolon za 4 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih med 16 mg in 48 mg/dan) in počasneje (npr. metilprednizolon za 2 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih pod 16 mg/dan).⁶⁸ Za številne ledvične bole-

zni so opredelili specifično shemo ukinjanja glukokortikoidov, ki ji sledimo kot sestavnemu delu preizkušenih terapevtskih shem. Nobena od shem ukinjanja ne prepreči vseh primerov iatrogene insuficience, hkrati so njeni znaki lahko prikriti ali se pokažejo le v pogojih akutnega stresa,⁶⁴ zato je smiselno uvesti nadomestni odmerek hidrokortizona bolnikom tudi po počasnem postopnem ukinjanju glukokortikoidov in nato po nekaj dneh s hitrim testom ACTH preveriti delovanje nadledvičnic. Popravljanje odziva nadledvičnih žlez s stimulacijskim testom v primeru insuficience nato preverjamo na 6 mesecev. Med samim kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi nima smisla preverjati, pač pa v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved.⁶⁸

Glukokortikoidni odtegnitveni sindrom

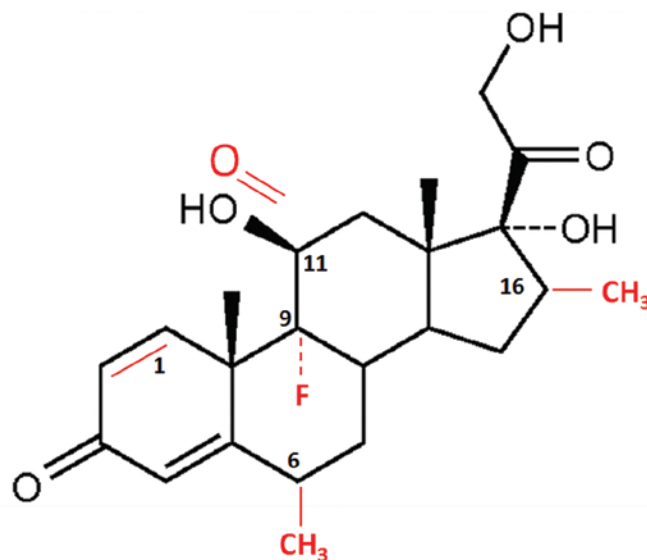
Pri nekaterih bolnikih pride pri ukinjanju glukokortikoidov kljub na videz zadostnemu nadomeščanju hormonov ali po številu zadovoljujočem porastu kortizola pri stimulacijskem testu do posebnega sindroma, ki obsega anoreksijo, navzeo, abdominalne bolečine in hujšanje, mialgije in artralgie ter glavobole, ortostatsko hipotenzijo, luščenje kože in gripi podobne znake.⁷⁰ V izvidih lahko najdemo hiperkalcemijo in hiperfosfatemijo, najbrž zaradi prenehanja zaviranja absorpcije kalcija v prebavilih. Najverjetneje gre za stanje relativnega pomanjkanja glukokortikoidov zaradi nastanka tolerance. K težavam lahko prispeva tudi pomanjkanje proopiomelanokortinskih peptidov (npr. β -endorfina) ter motnje v delovanju kortikoliberinskih, dopaminergičnih in adrenergičnih nevronske sistemov.⁷⁰ Pri tem moramo biti pozorni, da ne spregledamo relapsa osnovne bolezni ter morebitne očitne insuficience nadledvičnic. Sindrom zdravimo s povečanjem glukokortikoidnega odmerka in podaljšanjem ter upočasnitvijo ukinjanja.⁷¹ Po ukinitvi glukokortikoidov se tudi poveča tveganje za pojav depresije, pri starostnikih pa za pojav zmedenosti in delirija.⁷²

Sklep

Glukokortikoidi imajo sorazmerno preprosto farmakokinetiko, vendar zelo široko in zahtevno paletu stranskih učinkov. Pri predpisovanju glukokortikoidov je potrebno bolniku razložiti cilj zdravljenja ter ga opozoriti na pričakovane neželene učinke. Bolnik, ki je dobro poučen, bo lažje sprejemal neželene učinke in verjetno bolje sodeloval pri zdravljenju. V tem prispevku smo obrav-

navali glavne fiziološke, patofiziološke in farmakokinetične značilnosti glukokortikoidov, dopolnjene z zadnjimi spoznanji, ki še vedno niso popolna, kljub zelo dolgotrajni prisotnosti teh zdravil v medicini. V drugem prispevku, ki sledi, obravnavamo podrobno glavne indikacije in odmerjanje glukokortikoidov v nefrologiji.

Dodatek



Slika A: Struktura kortizola in sintetičnih glukokortikoidov

Legenda: s črno barvo je prikazana struktura kortizola. Kortizon in prednizon imata na mestu 11 ketonsko skupino namesto hidroksi skupine, zato sta biološko neaktivna in se v aktivni kortizol in prednizolon, ki imata hidroksi skupino, presnovita v jetrih. Prednizolon ima na mestu 1 še dvojno vez. Metilprednizolon je podoben prednizolonu, le da ima na mestu 6 metilno -CH₃ skupino. Deksametazon ima za razliko od metilprednizolona metilno skupino na mestu 16 in nekovalentno vezan fluor na mestu 9. Razlike v strukturi pogojujejo tudi razlike v učinkovitosti posameznih glukokortikoidov.

Tabela B: Primerjava aktivnosti glukokortikoidov in farmakokinetične lastnosti.

Glukokortikoid	Relativna glukokortikoidna aktivnost	Ekvivalentni glukokortikoidni odmerek (mg)	Relativni mineralokortikoidni učinek †	Vezava na beljakovine	Biološki razpolovni čas (h), (plazemski razpolovni čas)
Kratko delujoči					
kortizol	1	20	1	++++	8–12 (2)
kortizon	0,8	25	0,8	-	8–12 (0,5)
Srednje delujoči					
prednizon	4	5	0,6	+++	18–36 (3,4–3,8)
prednizolon	4	5	0,6	++	18–36 (2,1–3,5)
metilprednizolon	5	4	0,5	-	18–36 (> 3,5)
Dolgo delujoči					
deksametazon	25	0,75	0	++	36–54 (3–4,5)

† zadrževanje soli in vode, izločanje kalija

Literatura

- Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet*. 1999; 353: 1370.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med*. 1950; 85: 545–666.
- Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(5 Suppl 68): S5–12.
- Arneil GC. Treatment of nephrosis with prednisolone. *Lancet*. 1956; 270: 409–11.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 206–14.
- Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello C. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*. 1986; 233: 652–4.
- Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2013. p. 894–916.
- Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatol*. 2012; 51: 403–12.
- Stavreva DA, Wiench M, John S, et al. Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nat Cell Biol*. 2009; 11: 1093–102.
- Cutolo M, Serriolo B, Craviotto C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 593–6.
- Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Larsson A, Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 27–31.
- Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 205–14.
- Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 233–7.
- John S, Sabo PJ, Thurman RE, et al. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet*. 2011; 43: 264–8.
- Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JAP, Bijlsma JWJ. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34: 14–21.
- Strehl C, Spies CM, Buttgereit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(5 Suppl 68): S13–8.
- Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues. *Eur J Endocrinol*. 2001; 144: 87–97.

18. Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 718–22.
19. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J.* 1983; 286: 923–5.
20. Tritos NA, Biller BMK. Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. *Discov Med.* 2012; 13: 171–9.
21. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 901–10.
22. Flynn G, Shehabi Y. Pro/con debate: Is etomidate safe in hemodynamically unstable critically ill patients? *Crit Care.* 2012; 16: 227.
23. Colburn NT. Corticosteroids. In: Colburn NT, editor. *Review of Rheumatology.* London: Springer London; 2012. p. 493–506.
24. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011; 365: 62–70.
25. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos int.* 2007; 18: 1319–28.
26. Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos int.* 2008; 19: 385–97.
27. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, Fink H a, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Min Res.* 2011; 26: 1989–96.
28. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Min Res.* 1999; 14: 1061–6.
29. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Jt Bone Spine.* 2011; 78: 41–4.
30. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle Sever M, Čokolič M, Zavratnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdr Vestn.* 2013; 82: 207–17.
31. Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 941–56.
32. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008; 74: 1385–93.
33. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2028–39.
34. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 1515–26.
35. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 229–40.
36. Lutton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45: 488–95.
37. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013; 345: 274–7.
38. Van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1913–9.
39. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Heal Risk Manag.* 2005; 1: 291–9.
40. Ettinger WH, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 425–8.
41. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 661–70.
42. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet.* 2008; 372: 224–33.
43. Quaschnig T, Mainka T, Nauck M, Rump LC, Wanner C, Krämer-Guth A. Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: S235–7.
44. Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ, Van der Heijden GJMG. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1833–8.
45. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation.* 2008; 85: 209–16.
46. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation.* 2010; 89: 1–14.
47. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008; 248: 564–77.
48. Arnol M, de Mattos AM, Chung JS, Prather JC, Mittalhenkle A, Norman DJ. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86: 1844–8.
49. Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transpl.* 2005; 5: 720–8.
50. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transpl.* 2008; 22: 229–35.
51. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 41–55.
52. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, Axelrod L. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid

- use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics*. 2012; 53: 103–15.
53. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transpl*. 2013; 13: 2096–105.
 54. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R109.
 55. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1905–13.
 56. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 2340–9.
 57. Moosig F, Holle JU, Gross WL. Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 253.
 58. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis*. 2004; 4: 42.
 59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2: 139–274.
 60. Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 1071–3.
 61. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1119–24.
 62. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transpl*. 2012; 12: 2719–29.
 63. Salassa RM, Bennet WA, Keating FR, Sprague RG. Postoperative adrenal cortical insufficiency; occurrence in patients previously treated with cortisone. *J Am Med Assoc*. 1953; 152: 1509–15.
 64. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Int Med*. 2013; 24: 714–20.
 65. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U, et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2008; 8: 1.
 66. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542–5.
 67. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 719–29.
 68. Kocjan T. Odpoved skorje nadledvičnih žlez. In: Kocjan T, editor. Razširjeni povzetki predavanj / 2. šola iz endokrinologije, Portorož 10. in 11. maj 2013. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2013. p. 37–44.
 69. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31: 751–78.
 70. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003; 24: 523–38.
 71. Bhattacharyya a, Kaushal K, Tymms DJ, Davis JRE. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153: 207–10.
 72. Fardet L, Nazareth I, Whitaker HJ, Petersen I. Severe neuropsychiatric outcomes following discontinuation of long-term glucocorticoid therapy: a cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: e281–6.