

Jernej Pajek<sup>1</sup>

# Glukokortikoidi

## PREDSTAVITEV

Phillip Hench je od leta 1926 na kliniki Mayo vodil raziskovanje hormonov nadledvičnic in njihovega protivnetnega učinka. Poročilo o prvi in zelo uspešni uporabi kortizona pri 29-letni bolnici z revmatoidnim artritisom je objavil leta 1949, večje poročilo o uspešni uporabi kortizona pri revmatoidnem artritisu pa leta 1950 (1). Skupaj s Tadeusom Reichsteinom in Edwardom Kendallom je leta 1959 prejel Nobelovo nagrado za odkritje hormonov iz skorje nadledvičnice (2). Na imunosupresijske učinke glukokortikoidov so opozorili že leta 1951 z opisom podaljšanja preživetja kožnih presadkov z uporabo kortizona pri zajcih (3). V letih 1954–58 so razvili šest sintetičnih glukokortikoidov za sistemsko protivnetno terapijo. Do leta 1960 so opisali neželene učinke kronične uporabe glukokortikoidov in protokole za postopno ukinjanje teh zdravil zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic (4). Po odkritju prednizolona leta 1955 je Škot Gavin Arneil opisal uspešno doseganje remisije pri nefrot-skem sindromu otrok (5). Danes so glukokortikoidi v nefrologiji široko uporabljani.

## NAČIN DELOVANJA

Protivnetno in imunosupresijsko delovanje glukokortikoidov ima ob stresu svoj fiziološki pomen, saj bi nezavrto delovanje imunskih in vnetnih mediatorjev v stresnih pogojih prekomerno zmanjšalo žilni tonus in privedlo do odpovedi cirkulacije. Protivnetno in imunosupresijsko delovanje glukokortikoidov je posledica številnih učinkov na vnetne in imunske celice:

- zmanjšujejo dostop levkocitov do vnetišča,
- zmanjšujejo vnetno in imunsko delovanje celic ter
- zavirajo humoralne posrednike vnetij in imunskega odziva.

V nadaljevanju najprej predstavljamo fiziološko izločanje glukokortikoidov (slika 1.1), njihove znotrajcelične učinke (slika 1.2) ter nazadnje še posledice na nivoju delovanja vnetnih in imunskih celic (tabela 1.1).

Skorja nadledvičnic izloča kortizol, ki je glavni glukokortikoid, in aldosteron, ki je glavni mineralokortikoid. Hidrokortizon je ime za sintetično obliko kortizola. Njegovo izločanje iz nadledvičnic uravnava kortikoliberin (angl. *corticotropine-releasing hormone*, CRH) iz hipotalamusa in kortikotropin (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) iz hipofize (slika 1.1). Vnetni interlevkini, npr. interlevkin-1 (IL-1), citokini ter endotoksini spodbujajo izločanje CRH in posledično ACTH in kortizola (6). Kortizol se izloča v cirkadianem ritmu. Njegova raven je najvišja v času jutranjega prebujanja, zmanjša se popoldan in proti večeru, najmanjša pa je nekaj ur po nastopu večernega spanca (7, 8). Kortizol (in sintetični glukokortikoidi) zavirajo nastajanje vnetnih mediatorjev in izločanje CRH in ACTH.

Fiziološko izločanje kortizola iz nadledvičnic poteka v obliki pulzov, ki tekom dneva nastajajo in usihajo v približno enournih ciklih (8). Tem ciklom izločanja sledi tudi ciklična aktivacija in deaktivacija genomskega prepisovanja (9). Velikost pulzov in s tem glukokortikoidno učinkovanje ima cirkadiani ritem z največjim izločanjem zjutraj in dopoldan (podpoglavje Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic). Sintetični glukokortikoidi imajo na celični ravni več različnih učinkov (10):

- specifični genomski učinek,
- specifični negenomski učinek in
- nespecifični negenomski učinek.

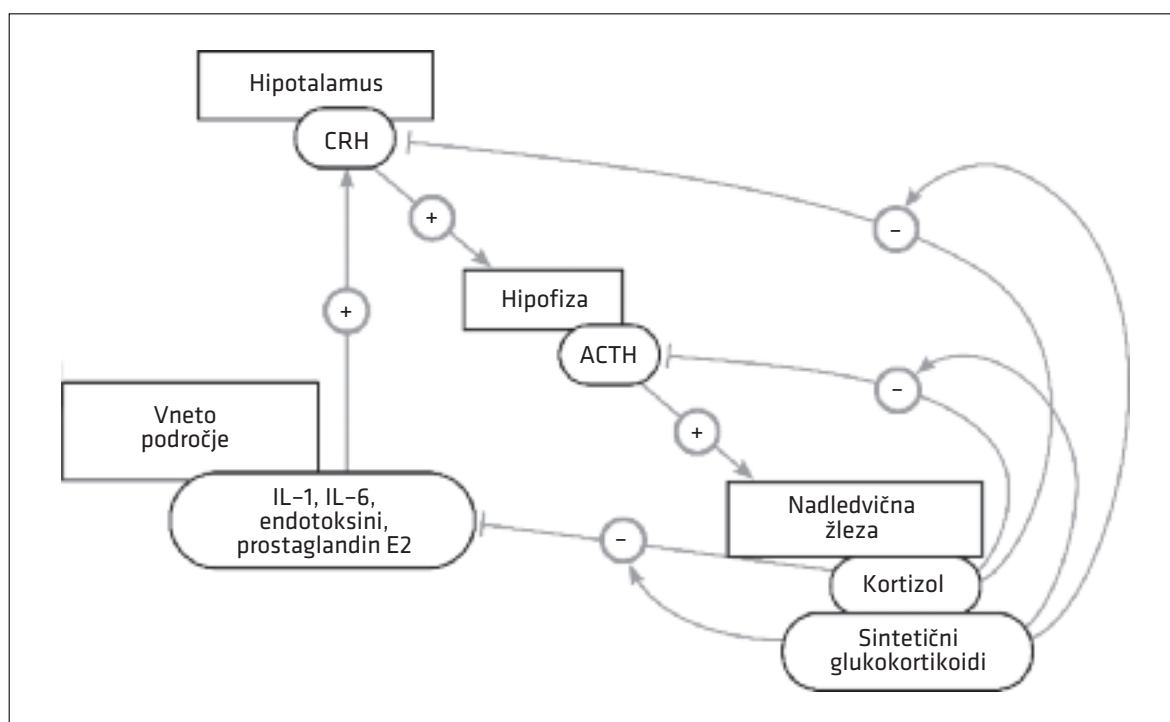
<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Učinki so shematsko prikazani na sliki 1.2.

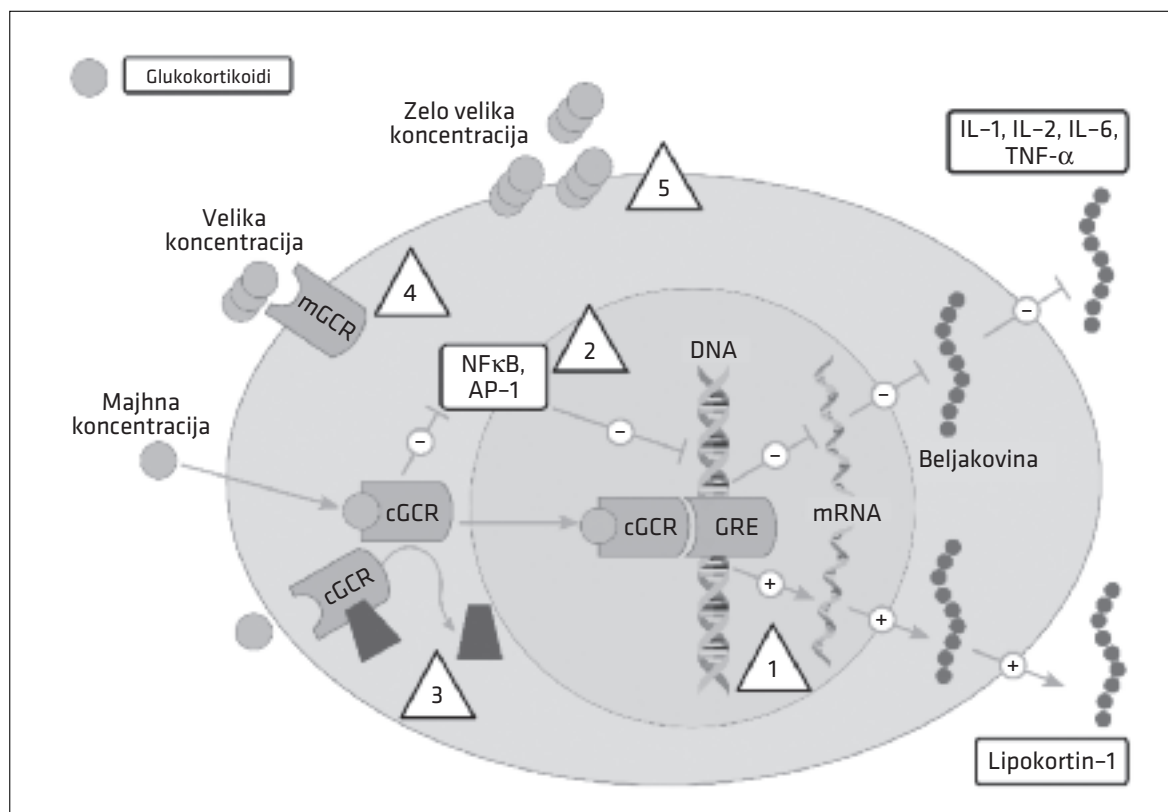
Najbolj raziskano delovanje glukokortikoidov je preko vezave na citoplazemski glukokortikoidni receptor (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*, cGCR). Ta kompleks potuje v jedro, kjer se veže na glukokortikoidne odzivne elemente DNA (angl. *glucocorticoid responsive elements*, GRE). To sproži prepisovanje informacijskih RNA (mRNA) in nastajanje beljakovin, kar imenujemo transaktivacija, ter povzroča nastajanje protivnetnih snovi, kot sta lipokortin-1 in inhibitor jedrnega dejavnika  $\kappa$ B (angl. *nuclear factor  $\kappa$ -light-chain-enhancer of activated B cells*, NF $\kappa$ B). Transaktivacija je glavni mehanizem, ki vodi do neželenih učinkov. V zadnjem času so spoznali, da o celičnem odzivu na glukokortikoide odloča kromatin oz. variabilna dostopnost dednega materiala za cGCR, ki ga pogojuje konformacija jedrnega kromatina (11). Obstajajo tudi negativni GRE, pri katerih pride do zavore nekaterih vnetnih in imunskih genov, vendar je verjetno glavni način zavore sinteze IL-1, IL-2, IL-6 in dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ) preko neposredne zavore transkripcijskih faktorjev NF $\kappa$ B in aktivatorskega proteina 1 (AP-1). Ta mehanizem imenujemo transrepresija (12). V literaturi prihaja do soglasja, da večina protivnetnih učinkov glukokortikoidov nastane s transrepresijo.

V citoplazmi se nahajajo cGCR, ki so povezani s spremljevalnimi beljakovinami, kot so stresni proteini (angl. *heat shock proteins*, HSP) in kinaza Src. Pri vezavi glukokortikoidov na cGCR se te spremljevalne beljakovine sprostijo z receptorjev in posredujejo nekatere takojšnje specifične negenomske celične učinke. Aktivirani cGCR lahko inducira učinek ribonukleaz in s tem poveča razgradnjo nekaterih mRNA ter zavre sintezo nekaterih interlevkinov (IL-1 in IL-6, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF)) (7). Nekateri imunske celice imajo receptorje za glukokortikoide tudi na celični membrani (angl. *membrane glucocorticoid receptor*, mGCR). V to skupino spada manjši delež monocitov in limfocitov B (12). Te receptorje imajo tudi nekatere levkemične in limfomske celice, ki jim zato lahko z deksametazonom povzročimo apoptozo.

Veliki pulzni odmerki glukokortikoidov (ali injekcije v sklep) povzročajo hiter imunosupresijski in protivnetni učinek tudi zaradi neposrednega vstopanja v celične in mitohondrijske membrane ter interakcije s proteini, vezanimi na membrane (13). S tem spremenijo promet kationov (npr. zmanjšajo promet kalcija in natrija) ter protonov in zmanjšajo energetsko presnovo vnetnic, kar povzroči hitro zmanjšanje



**Slika 1.1** Hipotalamo-hipofizna-nadledvična hormonska os in vpliv vnetne bolezni. CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropine-releasing hormone*), ACTH – kortikotropin (angl. *adrenocorticotropin hormone*), IL – interlevkin.



**Slika 1.2.** Celični učinki glukokortikoidov. 1 – Aktivirani citoplazemski glukokortikoidni celični receptor cGCR (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*) se veže na glukokortikoidne odzivne elemente deoksiribonukleinske kisline GRE (angl. *glucocorticoid responsive elements*) in sproži prepis mRNA in tarčnih proteinov (transaktivacija). 2 – Aktivirani kompleks glukokortikoida in cGCR zavira delovanje transkripcijskih dejavnikov NFκB (angl. *nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells*) in aktivatorskega proteina 1 (AP-1) ter s tem zavira prepis in sintezo številnih vnetje spodbujajočih interlevkinov ter rastnih dejavnikov (IL-1, IL-2, IL-6, dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor*, TNF-α) in interferon-γ) (transrepcija). 3 – Po vezavi glukokortikoida na cGCR se iz kompleksa cGCR z določenimi spremljevalnimi beljakovinami sprostijo spremljevalne beljakovine, npr. kinaza Src in stresni proteini (angl. *heat shock proteins*, HSP). Te povzročijo takojšnje učinke na celični ravni v minutah. 4 – Večje koncentracije glukokortikoidov povzročajo svoje učinke tudi preko membranskih receptorjev mGCR. 5 – V zelo velikih koncentracijah lahko glukokortikoidi v membranah celic in mitohondrijev spreminjajo kationski in protonski transport.

**Tabela 1.1** Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice (7, 12). Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*), GM-CSF – granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), IL – interlevkin, MHC – poglavitni histokompatibilnostni kompleks (angl. *major histocompatibility complex*), TNF – dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*).

Vrsta celic	Učinek
Monociti in makrofagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmanjšanje števila celic v obtoku (manjša mielopoeza, manjše izplavljanje iz kostnega mozga)</li> <li>• manjše izražanje molekul MHC II in receptorjev Fc</li> <li>• manjša sinteza vnetje spodbujajočih citokinov (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α)</li> <li>• zavrta fagocitoza in ubijanje bakterij</li> </ul>
Limfociti T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manjše število celic v obtoku (redistribucija celic)</li> <li>• manjša produkcija in učinkovanje IL-2 (najpomembnejši učinek) in drugih interlevkinov, ki jih izločajo celice pomagalk Th-1 (IL-1β, IL-3, IL-6, TNF, interferon-γ, GM-CSF)</li> <li>• ni zavore Th-2 limfocitnih interlevkinov (IL-4, IL-10), ki zavirajo Th-1 celice in delovanje makrofagov</li> </ul>
Granulociti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manjše število eozinofilnih in bazofilnih granulocitov v obtoku</li> <li>• večje število nevtrofilcev v obtoku, vendar relativno manj prizadeto delovanje</li> </ul>
Endotelijske celice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manjša prepustnost žil</li> <li>• manjše izražanje adhezijskih molekul na površini</li> <li>• manjša produkcija IL-1 in prostaglandinov</li> </ul>
Fibroblasti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manjša proliferacija</li> <li>• manjša produkcija fibronektina in prostaglandinov</li> </ul>

imunskega in vnetnega delovanja limfocitov ter drugih levkocitov. Vsi ti nespecifični negenomski učinki postanejo klinično zaznavni pri uporabi velikih odmerkov glukokortikoidov.

Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice so predstavljeni v tabeli 1.1. Ti učinki povzročajo:

- manjše dostopanje levkocitov do vnetišč,
- manjše vnetno delovanje vnetnih in endotelijskih celic,
- zmanjšano aktivnost predvsem limfocitov T v imunskem odzivu in
- zaviranje humoralnih posrednikov vnetja in imunskega odziva.

## FARMAKOKINETIKA

### **Način dajanja, biološka uporabnost in razporeditev**

Večina glukokortikoidov ima zelo dobro in veliko absorpcijo iz prebavil, ki je hitra in nastopi že v 30 minutah. Dajemo jih lahko tudi intravensko. Velike, t. i. pulzne, odmerke navadno redčimo v 100–250 ml 0,9 % raztopine NaCl, ki naj teče 30–60 minut. Zaradi različne vezave na plazemske beljakovine (predvsem na beljakovino transkortin, manj pa na albumin) je biološko aktiven le tisti delež glukokortikoidov, ki se nahaja prost v plazmi. Zato imajo bolniki z zmanjšano koncentracijo plazemskih beljakovin večje učinke in neželene pojave glukokortikoidov. Od glavnih sintetičnih glukokortikoidov (metilprednizolon, deksametazon in prednizolon) se le prednizolon z veliko afiniteto veže na transkortin (90–95 %). Drugi sintetični glukokortikoidi se v manjši meri vežejo na albumin. Približno tretjina se jih nahaja v prosti obliki v plazmi. Prehajanje glukokortikoidov v celice je povezano z večjo prostornino razporeditve, ki npr. za metilprednizolon znaša 1,3 l/kg pri svetlopoltih in 0,95 l/kg pri temnopoltih bolnikih (14).

### **Presnova in izločanje**

Sintetični glukokortikoidi se v jetrih presnavljajo v neaktivne presnovke, ki jih izločajo ledvice. Presnova poteka po enakih poteh in z enakimi reakcijami kot pri kortizolu. V celicah se nahaja encim 11 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaza (11 $\beta$ -HSD), ki z dehidrogenacijo inaktivira glukokortikoide in z obratno reakcijo poveča količino aktivnih glukokortikoidov v celici (11 $\beta$ -HSD tip 1). Tip 1 tega encima je predvsem aktivator glukokortikoidov, tip 2 pa katalizira le dehidrogenacijo in s tem inaktivacijo glukokortikoidov. V različnih tkivih lahko različna aktivnost obeh tipov uravnava koncentracijo aktivnih oblik glukokortikoidov in s tem njihovo učinkovanje (15). Vezava glukokortikoidov na plazemske beljakovine in njihova razgradnja z 11 $\beta$ -HSD v posteljici ščiti plod pred glukokortikoidi, ki smo jih predpisali materi. Razmerje koncentracij prednizolona med materino in plodovo krvjo je 10 : 1. Zaradi tega je pri nosečnici dobro izbrati prednizolon, prednizon ali metilprednizolon, ne pa deksametazona, ki se slabo razgradi v posteljici in nastopa v plodovi krvi v podobni koncentraciji kot pri materi (15). Nevarnosti za motnje v razvoju centralnega živčevja, ki naj bi bile posledica dajanja betametazona ali deksametazona za pospešitev zorenja plodovih pljuč, pri prednizonu tako ni, saj ta slabše prehaja skozi 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. Če prehajamo iz enega na drug glukokortikoid, moramo odmerke preračunati. Te razlike so posledica različno močne vezave na citoplazemski receptor cGCR (prednizolon ima dvakrat, deksametazon pa sedemkrat večjo vezavo na citoplazemski receptor 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.

Če imamo bolnika, ki je dializno odvisen, je starostnik nad 70–75 let ali je slabo prehranjen, moramo odmerke glukokortikoida zmanjšati. V večini primerov takim bolnikom predpišemo polovični odmerek.

To npr. pomeni, da bolnik dobi pulz metilprednizolona 250 mg namesto 500 mg tri dni zapored. V začetnem indukcijskem zdravljenju je peroralni odmerek 0,4–0,6 mg/kg/dan namesto 0,8 mg/kg/dan. Podobno ravnamo tudi pri znatni jetrni okvari (npr. cirozi), kjer je razgradnja glukokortikoidov zmanjšana in učinek zaradi hipoalbuminemije večji.

Pri kliničnem delu dostikrat uporabljajo arbitrarne oznake jakosti glukokortikoidnega zdravljenja. Za lažje poenotenje teh oznak so predlagali razdelitev poimenovanja jakosti zdravljenja, ki jo prikazuje tabela 1.2 (16).

**Tabela 1.2** Poimenovanje glukokortikoidnih odmerkov.

	<b>Dnevni odmerek prednizona / metilprednizolona (mg)</b>	<b>Komentar</b>
<b>Majhen odmerek</b>	≤ 7,5 / 6	Zasedenih je < 50 % receptorjev cGCR. Pogosto uporabljan odmerek za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje, manj neželenih učinkov, blažji neželeni učinki.
<b>Srednji odmerek</b>	7,5–30 / 6–24	Več kot 50 % zasedenost receptorjev, še ni zasičenja.
<b>Velik odmerek</b>	30–100 / 24–80	Pri odmerku 80 mg metilprednizolona je dosežena polna zasedenost cGCR in polna izraženost genomskih učinkov.
<b>Zelo velik odmerek</b>	> 100 / > 80	Polna zasedenost cGCR. Učinkovanje na membranske receptorje in neposredno v celičnih membranah – negenomski učinki.
<b>Pulzni odmerek</b>	> 250 / > 200 (za en do pet dni)	Negenomsko učinkovanje pulznih odmerkov povzroči hitro ustavitev avtoimunskih vnetnih bolezni (vaskulitsov, hitro napredujočih glomerulonefritsov). Ti učinki so aditivni z genomskimi učinki. Pulzno zdravljenje ima učinek nekaj tednov (približno štiri do šest tednov).

## Interakcije

Rifampicin, barbiturati in fenitoin so induktorji citokroma P450 (CYP3A4). Zaradi tega povečajo razgradnjo sintetičnih glukokortikoidov. To lahko povzroči zmanjšanje učinka glukokortikoidov. Pri kombinaciji rifampicina in prednizolona so odkrili 66-odstotno zmanjšanje površine pod koncentracijsko krivuljo prednizolona (17). Pri teh kombinacijah je potrebno odmerek glukokortikoidov povečati, če sama indikacija za uvedbo rifampicina ne predstavlja zadržka (npr. aktivna okužba).

Nasproten učinek imajo zdravila, ki zavirajo jetrni sistem CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, diltiazem, sok grenivke). Ta zdravila zmanjšajo razgradnjo glukokortikoidov in zato povečajo njihov učinek. Ketokonazol ne le zavira presnovo glukokortikoidov, temveč moti tudi endogeno sintezo glukokortikoidov, zato se ga celo uporablja za zavoro endogene tvorbe glukokortikoidov pri Cushingovem sindromu (18). Tudi etomidat, zdravilo za indukcijo anestezije, povzroča zavoro sinteze kortizola. Povezujejo ga z insuficienco nadledvičnic in morda celo večjo smrtnostjo pri akutno bolnih, zato se mu je pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih pametno izogibati (19, 20).

## NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki glukokortikoidnega zdravljenja so številni. Ob zdravljenju pride do iatrogenega Cushingovega sindroma. Izraženost slednjega je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja (21).

### Telesni izgled in koža

Pri jemanju glukokortikoidov pride do specifične spremembe telesne sheme v smislu Cushingovega sindroma. Pojavijo se:

- centralni tip debelosti,
- povečanje telesne teže,
- lunast obraz (lat. *facies lunata*),

- povečano nabiranje maščobe v supraklavikularnih predelih in v zatilju (angl. *buffalo hump*) ter
- lipomatoza in posledična razširitev mediastinuma.

Poleg izgleda telesa je pri kliničnem pregledu najprej očitna tudi spremenjenost kože. Ta se stanjša, do modric in ekhimoz pa prihaja že pri majhnih pritiskih na kožo. Povečano je nastajanje aken. Predvsem na koži trebuha se pojavljajo strije. Upočasnjeno je celjenje ran. Neželeni učinek je tudi pojav hirzutizma (poraščenost moškega tipa pri ženskah).

### **Kosti in mišice**

Glukokortikoidi imajo pomembne neželene učinke na lokomotorni sistem. Najpomembnejša je glukokortikoidna osteoporoza. Delovanje glukokortikoidov na kost je kompleksno:

- zavirajo tvorbo kosti,
- pospešujejo kostno razgradnjo in
- zmanjšujejo sintezo kolagena ter rastnih faktorjev.

Posledica naštetega je zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) in s tem poslabšanje kvalitete kosti. Največja izguba MKG se pojavi v prvih 6–12 mesecih kroničnega zdravljenja, vendar se nadaljuje tudi kasneje. Tveganje za zlome kosti je povečano že po treh mesecih jemanja manjših peroralnih odmerkov (npr. 10 mg/dan > 90 dni). Osteoporoza se lahko pojavi tudi, če glukokortikoide jemljemo lokalno (inhalacije) (22). Ocenjeno je, da približno 30–50 % bolnikov, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko terapijo z glukokortikoidi, doživi osteoporozne zlome (23). Zlomi se pojavljajo pri višjih vrednostih MKG kot pri bolnicah s pomenopavzalno osteoporozo (24). Najbolj so prizadeti tisti deli skeleta, kjer prevladuje trabekularna kost, zato so najpogostejši zlomi vretenc, reber ter distalnih delov dolgih kosti. Pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi se poveča tudi incidenca zlomov kolka (23, 25, 26). Kostna masa se po ukinitvi glukokortikoidne terapije poveča, vendar se običajno ne vrne na izhodiščno vrednost. Pristop h glukokortikoidni osteoporozi je predstavljen v podpoglavju Preprečevanje in zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze.

Dodaten neželen učinek je aseptična nekroza kosti (osteonekroza). Nanjo moramo pomisliti, če bolnik opisuje 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 ter pri dolgotrajnejšem zdravljenju (22). Pojavi se lahko neodvisno od osteoporoze in jo dokažemo s slikovnimi preiskavami in scintigrafijo (predvsem je pomemben MRI).

Glukokortikoidi povzročajo katabolne učinke v skeletnih mišicah. Zavirajo nastajanje inzulinu podobnega ravnega dejavnika 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) v mišicah, ki je pomemben mišični rastni dejavnik, in povzročajo motnjo v delovanju mišičnih mitohondrijev. Nastane steroidna miopatija, ki se kronično kaže z nebolečo, napredujočo mišično šibkostjo in atrofijo (27). Ta najprej okvari proksimalne mišice medeničnega obroča. Pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov je motnja redko klinično opazna. 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.

### **Endokrini sistem in presnova**

Glavni endokrini neželeni učinek je zavora hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi. Nastane 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 (28). Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic je podrobneje predstavljen v nadaljevanju.

Glukokortikoidi zmanjšajo koncentracije tudi nekaterih drugih hormonov: tirotropina, testosterona, folikulotropina in lutenizirajočega hormona (LH). Zavirajo tudi reproduktivni sistem, saj zmanjšajo izločanje gonadolibarina, izločanje LH in biosintezo ter učinke estradiola in progesterona (29). Ta zavora

privede do hipogonadizma, ki se pri ženskah kaže z oligo- ali amenorejo. To je podobno stresni (oz. funkcionalni hipotalamični) amenoreji, ki nastane zaradi stresne aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi (29). Z glukokortikoidi povezan hipogonadizem je lahko prisoten tudi pri moških (30). Kadar ni kontraindikacij, je pri ženskah in moških s hipogonadizmom potrebno nadomeščanje spolnih hormonov.

Glukokortikoidi so antagonisti inzulina in povzročajo moteno toleranco za glukozo in pojav steroidne sladkorne bolezni. Tveganje za pojav je 1,4–2,3-krat povečano pri bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi (31). Napovedni dejavniki so debelost, večja starost in prisotnost sladkorne bolezni pri sorodnikih. Pri vseh bolnikih moramo po uvedbi glukokortikoidov preverjati vrednost krvnega sladkorja. Pri pulznem zdravljenju moramo z nadzorom profila gibanja krvnega sladkorja čez dan začeti takoj (32). 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 telesne maščobe so podobni tistim pri Cushingovem sindromu. Pri daljšem jemanju se pojavita hiperholesterolemija, tj. zvečana koncentracija lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) in zmanjšana koncentracija lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), ter hipertrigliceridemija (33). Ta dislipidemija je bolj aterogena, saj sta pri zdravljenju z glukokortikoidi povečana predvsem apolipoprotein B in delež majhnih gostih LDL (angl. *small, dense low density lipoprotein*, sdLDL), ki sta bolj kot druge vrste holesterola povezana z aterosklerotičnimi dogodki (34–36). Hiperlipidemija je posebej trdovraten problem, saj se poslabša tudi pri drugih imunosupresivih, ki jih bolniki pogosto prejema (npr. zaviralci kalcinevrina in everolimus) (37). Pri kroničnem zdravljenju poskušamo dislipidemijo vedno odpraviti ali vsaj zmanjšati. Uporabljamo predvsem statine in ezetimib in smo pozorni na interakcije med zdravili.

Pri zdravljenju z večjimi odmerki glukokortikoidov je zavora dušikovega oksida glavni mehanizem za nastanek ali poslabšanje arterijske hipertenzije (33). Tako je tudi razumljivo, da spironolakton (zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev) sam ne odpravi hipertenzije pri presežku kortizola, saj hipertenzija te vrste ne nastane zaradi morebitnih mineralokortikoidnih učinkov glukokortikoidov (33). V literaturi ni trdnih dokazov, da zdravljenje z glukokortikoidi v nizkem odmerku povzroča oz. poslabša arterijsko hipertenzijo (32).

Ker glukokortikoidi vplivajo na odpornost za insulin, moteno toleranco za glukozo, hiperlipidemijo in hipertenzijo, povečajo tudi tveganje za aterosklerotične zaplete. Dobri kvantitativni podatki o velikosti tveganja za srčno-žilne dogodke pri glukokortikoidni terapiji so redki (38).

## Centralni živčni sistem

Kadar damo bolniku glukokortikoide v velikih ali pulznih odmerkih, lahko pride do hipomanije ali bolj izražene manije, ki se kaže s pretirano razigranostjo, zgovornostjo in pretiravanjem pri določenem početju. Pride lahko tudi do izrazite klinično pomembne depresivne epizode. Slednja je pogostejša pri dolgotrajnem jemanju glukokortikoidov (39). Ti učinki so povezani s spremembami v senčnem režnju možganov. Ocenjujejo, da ima resnejše nevropsihiatrične motnje 6 % bolnikov, ki jim predpišemo glukokortikoide, glavni dejavnik tveganja je velikost odmerka (40). Ob nastanku teh neželenih pojavov je indicirano zmanjšanje odmerka. Če to ni mogoče, je potrebno uporabiti psihotropna zdravila (npr. stabilizator razpoloženja – litij ali lamotrigin, v ZDA uporabljajo protiepileptik fenitoin in nekatere antidepresive) (39). Pomemben je tudi učinek na povečanje apetita, ki prispeva k povečanju telesne teže, dislipidemiji ter moteni toleranci za glukozo.

## Okužbe

Pri glukokortikoidnem zdravljenju se pomembno poveča tveganje za okužbe z mikobakterijami, *Pneumocistis jirovecii* in glivami (21). Bolniki so bolj ogroženi tudi za nastanek piogenih in herpetičnih virusnih okužb. Bolnik, ki prejema velik odmerek glukokortikoidov, ima lahko zabrisane znake nastalega abscesa ali predrtja črevesa. Načeloma so infekcijski zapleti pogojeni z velikostjo odmerka, trajanjem in kumulativnim odmerkom, vendar se lahko resne okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih (npr. starostnikov, podhranjenih in bolnikih s kroničnimi multiplimi boleznimi) pojavijo že pri majhnih odmerkih.

Retrospektivna analiza velike evropske raziskave, v katero so vključili tudi slovenske bolnike, je pokazala, da glukokortikoidi po presaditvi neodvisno prispevajo k tveganju za smrt zaradi okužbe. Ukinjanje glukokortikoidov po prvem letu od presaditve je imelo zaščitni učinek (41). Podobno je pri bolnikih s sistemskim lupus eritematozusom (SLE), kjer sta uporaba glukokortikoidov in njihov odmerek ena od redkih statistično neodvisnih napovednikov tveganja za okužbo (42). Kljub znanemu povečanemu tveganju za okužbo je težko najti z dokazi podprta priporočila za profilakso okužb med uporabo imunosupresijskih zdravil in glukokortikoidi pri tem niso izjema (43).

Pred uvedbo dolgotrajnejšega zdravljenja (več kot tri tedne, še posebej v večjih odmerkih) je koristno opraviti izhodiščno slikanje pljuč in tuberkulinski kožni test. Slednji (pa tudi QuantiFERONski *in vitro* test za kontakt z mikobakterijo) je lahko ob zdravljenju z glukokortikoidi lažno negativen (44). Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom uvedemo profilaktično zaščito pred reaktivacijo latentne tuberkuloze. Najpogosteje uporabljamo izoniazid, ki mu dodamo vitamin B<sub>6</sub>.

Če zdravimo z glukokortikoidi (npr. prednizolonom) v odmerku 15–20 mg/dan vsaj štiri tedne ali katerikoli odmerek glukokortikoida kombiniramo še z drugimi imunosupresivi, prihaja v poštev tudi zaščita pred pnevmocistično pljučnico (45, 46). Uporabljamo trimetoprim-sulfametoksazol v odmerku ena tableta 80/400 mg zvečer. Pri napredovali ledvični okvari (kreatininski očistek pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odmerek zmanjšamo na polovico.

Pogost pojav ustne in požiralnikove kandidoze preprečujemo z antimikotiki (npr. mikonazol oralni gel) (45).

Cepljenje z živim cepivom je med prejetjem imunosupresivne terapije kontraindicirano ter ga ne smemo izvesti, dokler bolnik ne prejema odmerka prednizolona, manjšega od 20 mg dnevno (metilprednizolon 16 mg), in so tudi drugi imunosupresivni pripravki prekinjeni za vsaj en do tri mesece (47).

## Vid

Že pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov prihaja do katarakt, ki so večinoma posteriorne subkapsularne in ireverzibilne (48). Tveganje narašča s starostjo bolnika in kumulativnim odmerkom glukokortikoida. Pri bolnikih s SLE so ugotovili pojav katarakte pri 29 % primerov. Glavkom je bil redkejši, ugotovili so ga pri 3 % bolnikov (48). Ta zaplet je reverzibilen. Za glavkom so ogroženi bolniki, ki prejemajo > 6 mg metilprednizolona dnevno (49). Pri pozitivni družinski anamnezi, veliki miopiji in sladkornih bolnikih je potrebno zaradi te nevarnosti bolnika napotiti na očesni pregled že ob začetku zdravljenja (32). Sicer priporočamo očesni pregled le ob pojavu težav.

## Rast

Glukokortikoidi imajo zaviralen učinek na rast otrok. Če se izognemo uporabi glukokortikoidov po presaditvi ledvice, bodo imeli otroci, stari manj kot pet let, boljšo rast ter nižji krvni tlak in vrednosti holesterola v krvi (50).

## Prebavila

Ob jemanju glukokortikoidov se poveča tveganje za razvoj želodčne razjede in posledične krvavitve. Tveganje bistveno naraste, če bolnik hkrati uživa še nesteroidne antirevmatike. Zato bolnike, ki prejemajo velik odmerek glukokortikoidov, zaščitimo z dajanjem zaviralcev protonske črpalke. To je še posebej pomembno pri akutnih zagonih sistemskih vnetnih boleznih, kjer lahko pride do nastanka stresnih razjed prebavil. Ob večjih odmerkih je povečano tudi tveganje za akutni pankreatitis, kar je sicer redek zaplet.

## Nosečnost in dojenje

Pri izboru glukokortikoida za zdravljenje matere se izogibamo deksametazonu, kar je opisano zgoraj v podpoglavju Presnova in eliminacija. Glukokortikoidi sicer ne povzročajo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti ploda, splav ali mrtvorojenost. Dokazano je, da dolgotrajnejše zdravljenje z glu-



kokortikoidi v nosečnosti poveča tveganje za predčasni razpok plodovih ovojev, nosečnostno sladkorno bolezen matere in okužbe. Pojavlja se tudi zavora plodove in novorojenčeve hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi.

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

## INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

### Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*, MCGN) pri odraslih se od otroškega razlikuje po tem, da gre pogosteje za edini napad bolezni z nekoliko redkejšim pojavom relapsov (51). Najverjetnejši ključni dejavnik nastanka te bolezni je z limfociti T posredovana imunska poškodba podocitov. Povezanost z alergijami in Hodgkinovim limfomom ter dobra odzivnost na glukokortikoide tako razlago nastanka bolezni podpirata (52). Odrasli imajo počasnejši odziv na začetno zdravljenje z glukokortikoidi, vendar je odziv še vedno relativno velik. V eni od raziskav je kar 85 % bolnikov odgovorilo s popolno remisijo. Kljub možnosti pojava spontane remisije nanjo ne čakamo in se vedno odločimo za imunsko zdravljenje (53). Glukokortikoidi so pri tej bolezni na prvem mestu, če bolnik nima pomembnih kontraindikacij (npr. osteoporoza z zlomi, pojav psihoze, anamneza aseptične nekroze kosti ob prejšnjem glukokortikoidnem zdravljenju, nevodljiva sladkorna bolezen).

Dokazi za zdravljenje z glukokortikoidi pri odraslih izvirajo predvsem iz raziskav pri otrocih (54). V slovenskem prostoru uporabljamo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan. V tem velikem odmerku ga dajemo vsaj štiri tedne v primeru hitre remisije in največ štiri mesece, v kolikor do remisije ne pride. Nekateri uporabljajo glukokortikoide vsak drugi dan z odmerkom prednizona ali prednizolona 2 mg/kg/vsak drugi dan (največ 120 mg). Ko dosežemo remisijo, počasi zmanjšujemo odmerek glukokortikoida za 4–8 mg tedensko in ga ukinemo po šestih mesecih (47). Drug način ukinjanja glukokortikoida je prepolovitev odmerka en teden po dosegu popolne remisije (ni več proteinurije na testnem lističu), nadaljevanje s tem odmerkom štiri do šest tednov in nato ukinitiv v naslednjih štirih do šestih tednih (52). Če kasneje pride do relapsov in ti niso prepogosti, ponovno zdravimo na enak način.

Če po štirih mesecih (16 tednih) ni odziva, opravimo ponovno biopsijo, ki lahko pokaže fokalno segmentno glomerulosklerozo. Nadaljnje zdravljenje pri odpornih primerih (ali prvo zdravljenje, če ima bolnik zadržek za uvedbo glukokortikoidov) vključuje zaviralec kalcinevrina (ciklosporin A oz. takrolimus) ali ciklofosamid, v zadnjih letih pa vse več tudi rituksimab.

### Fokalna segmentna glomeruloskleroz

Fokalna segmentna glomeruloskleroz (FSGS) je bolezen s posebnim vzorcem histološke poškodbe glomerulov. Njeni vzroki so heterogeni – vsebujejo sekundarne oblike, genetsko povzročene oblike in primarne idiopatske oblike, kjer je predpostavljen vzrok imunski (55). Specifično imunsko zdravljenje je indicirano pri bolnikih z izključenimi sekundarnimi oblikami FSGS in s prisotnostjo nefrotskega sindroma, ne pa pri bolnikih z izolirano nefrotsko proteinurijo. Zdravilo prvega izbora so glukokortikoidi po enaki shemi in trajanju kot pri MCGN. Tudi tukaj poskušamo zdraviti z metilprednizolonom 0,8 mg/kg/dan vsaj štiri mesece (nikoli več kot šest mesecev), če ni prej remisije in če bolnik to zdrži. Če dosežemo remisijo, potem glukokortikoid počasi zmanjšujemo za 8 mg na dva tedna, ko dosežemo odmerek 0,12 mg/kg/dan pa za 2 mg na dva do štiri tedne (47).

Če bolnik med ukinjanjem glukokortikoida oz. znotraj dveh tednov po ukinitvi razvije relaps nefrotskega sindroma, svetujejo dodatek zaviralca kalcinevrina in zmanjšanje odmerka ali ukinitiv glukokortikoida (55). Če bolnik ne prenaša ali ne želi zdravljenja z glukokortikoidi v velikem odmerku, je najbolje ponuditi zdravljenje z zaviralcem kalcinevrina. V tem primeru lahko dodamo glukokortikoid metilprednizolon v odmerku 0,12 mg/kg/dan ali 0,24 mg/kg/48 ur (56, 57). Ciklosporin ali takrolimus lahko predpišemo tudi v monoterapiji brez glukokortikoida, saj v zadnjem času vse več avtorjev opozarja,

da je morda učinek zaviralcev kalcinevrina (in nekaterih drugih zdravil pri tej bolezni) predvsem neimunski (58).

### **IgA nefropatija**

Pri imunoglobulin (Ig) A nefropatiji je proteinurija poleg povišanega krvnega tlaka in stopnje ledvične okvare ob ugotovitvi bolezni najpomembnejši dejavnik napredovanja bolezni. Če uspemo bolniku z neimunskim zdravljenjem zmanjšati proteinurijo pod 1 g dnevno, je to dober napovedni znak in imunskega zdravljenja najverjetneje ne bo potrebno uvajati (59). Bolniku lahko zdravljenje z glukokortikoidi koristi, če proteinurija kljub neimunskemu zdravljenju po treh do šestih mesecih ostaja zvečana in če ledvično delovanje kljub slabšanju ni preveč okrnjeno. Cilj zdravljenja je stabilizirati ledvično delovanje in zmanjšati proteinurijo pod 0,5 g dnevno (60). Pri tem so za odločitev o uvedbi tega zdravljenja pomembne tudi najdbe pri ledvični biopsiji, ki napovedujejo hitrejši upad ledvičnega delovanja in slabše ledvično preživetje (61):

- mezangijska proliferacija oz. hipercelularnost,
- segmentna glomeruloskleroza,
- endokapilarna hipercelularnost in
- tubulna atrofija/intersticijska fibroza.

Posebej za endokapilarno in mezangijsko hipercelularnost se zdi, da morda lahko napovedujeta odzivnost na imunosupresijsko zdravljenje (61, 62).

Glavni dokazi o učinkovitosti glukokortikoidov izvirajo iz treh modernejših randomiziranih raziskav. V dveh so vsi bolniki dosledno prejeli tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), ki so osnova neimunskega zdravljenja. Uporabljene sheme zdravljenja so bile naslednje (63–66):

- 1 g metilprednizolona i. v. tri dni zapored v prvem, tretjem in petem mesecu ter vmes do skupno šest mesecev prednizon 0,5 mg/kg/vsak drugi dan,
- prednizon 0,8–1 mg/kg/dan za osem tednov, nato zmanjševanje odmerka po 5–10 mg vsaka dva tedna (skupno trajanje šest do osem mesecev) ali
- prednizon 1 mg/kg/dan (največ 75 mg) za osem tednov, nato zmanjševanje za 0,2 mg/kg/dan vsak mesec.

Kovač in sodelavci so opisali tudi nekoliko drugačno shemo dajanja glukokortikoidov: trije pulzi metilprednizolona po 250–500 mg/dan, nato 0,4 mg/kg/vsak drugi dan za šest mesecev (67).

Pri odločitvi za glukokortikoidno zdravljenje velja poudariti pomemben zadržek. Ko je ledvično delovanje že pomembneje okrnjeno, pomeni, da je ocenjena glomerularna filtracija (angl. *glomerular filtration rate*, GFR) manjša od 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in ima bolnik na biopsiji obsežnejše sklerotične spremembe, se za takšno zdravljenje večinoma ne odločimo. Izkušnje kažejo, da zdravljenje teh bolnikov z imunosupresivi ni uspešno. Izjema je hitro napredujoča oblika bolezni.

Po objavi nemške raziskave STOP-IgA leta 2015, kjer so primerjali učinke imunosupresijskega zdravljenja z glukokortikoidi in dobrega neimunskega zdravljenja z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema in dosledno kontrolo krvnega tlaka, je vloga imunosupresijskega zdravljenja manj gotova. V tej raziskavi je sicer statistično značilno več bolnikov doseglo popolno remisijo z imunosupresijskim zdravljenjem (17 % proti 5 % v kontrolni skupini), vendar predvsem na račun zmanjšanja proteinurije. Usihanje ledvičnega delovanja je bilo v obeh skupinah podobno. Ta raziskava je pokazala velik pomen dobrega neimunskega zdravljenja kronične ledvične bolezni stopenj 1–3 zaradi IgA nefropatije, učinek glukokortikoidne terapije pri bolnikih z zmerno proteinurijo 0,75–3,5 g dnevno pa se zdi manj prepričljiv (68).

Če ima bolnik floridno obliko bolezni, ki se kaže s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja (npr. napredujoče slabšanje ledvičnega delovanja v dnevih ali tednih), in vnetne polmesece v več kot polovici glomerulov biopsijskega vzorca, potem zdravimo z glukokortikoidi in pulzi ciklofosfamida. Večinoma uporabimo tri pulze metilprednizolona po 250–500 mg/dan, ki jim sledi metilprednizolon v odmerku

0,8 mg/kg/dan za štiri tedne. Odmerek nato zmanjšujemo za 4 mg tedensko in po šestih mesecih poskušamo zdravljenje prekiniti.

Če ima bolnik nefrotski sindrom in na elektronski mikroskopiji vidimo difuzno zlitje nožic, hkrati pa v patohistološki sliki tudi elemente IgA nefropatije, uporabimo glukokortikoidno zdravljenje po shemi za MCGN (47).

### Membranska nefropatija

Pri membranski nefropatiji se za imunosupresijsko zdravljenje odločamo le v primerih, ko proteinurijo spremlja nefrotski sindrom in ta brez spontanega zmanjševanja proteinurije traja več kot šest mesecev oz. takoj pri hujših oblikah te bolezni, še posebej če že povzroča zaplete nefrotskega sindroma ali okvaro ledvičnega delovanja (47). Za membranski glomerulonefritis je namreč značilno, da lahko bolezen po več mesecih preide v spontano remisijo pri približno tretjini bolnikov, še posebej pri manjših začetnih vrednostih proteinurije (69). Glukokortikoidi sami pri tej bolezni ne učinkujejo dovolj prepričljivo, da jih ne bi uporabljali še v kombinacijah z drugimi zdravili (70). Skupaj s ciklofosamidom jih dajemo v t. i. Ponticellijevi shemi ali z zaviralcem kalcinevrina ciklosporinom v t. i. Cattranovi shemi (71, 72). V prvem primeru dajemo v lihih mesecih (prvi, tretji in peti mesec) metilprednizolon v pulzih tri dni in nato 0,4 mg/kg/48 ur. V sodih mesecih (drugi, četrti in šesti mesec) dajemo ciklofosamid *per os*. Prvotna shema predvideva dnevne pulze metilprednizolona po 1 g, mnogi pa sedaj uporabljajo manjše pulze po 500 mg. Pri Cattranovi shemi dajemo metilprednizolon v odmerku 0,12 mg/kg/dan (največ 12 mg) skupaj s ciklosporinom pol leta.

### S protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev povezani glomerulonefritis, vaskulitisi malih žil in s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročena bolezen

Pri teh boleznih večinoma delimo imunosupresijsko zdravljenje v začetno indukcijsko in kasnejšo vzdrževalno fazo. Glukokortikoidi so tu pomemben del zdravljenja, še najbolj v začetni indukcijski fazi, ker s svojim hitrim protivnetnim in imunosupresijskim učinkom pomagajo premostiti čas do začetka polnega učinkovanja pulzov ciklofosamida. Ker želimo hitro zavreti glomerulno vnetje, damo bolniku tri dni zapored pulze glukokortikoida v odmerku 7 mg/kg/dan (73). Nato predpišemo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan in ta odmerek vzdržujemo štiri tedne (74). Sledi zmanjševanje odmerka za 4 mg vsak teden do vzdrževalne ravni 0,08 mg/kg/dan. Glukokortikoidi so poleg glavnega zdravila azatioprina tudi del vzdrževalnega zdravljenja vaskulitsov, povezanih s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA). Vzdrževalno zdravljenje naj bi bilo dolgo najmanj 18 mesecev, vendar natančnega vodila za trajanje glukokortikoidnega zdravljenja ni. Odločati se moramo individualno in pretehtati tveganje za relaps, prenašanje glukokortikoidov in pojav neželenih učinkov. Tveganje za relaps je večje pri bolnikih, ki so imeli prizadeta dihala ali so pozitivna protitelesa ANCA proti proteinazi 3 (angl. *proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, PR3-ANCA), zato lahko pri teh vzdrževalno zdravljenje podaljšamo (75, 76). Glukokortikoide ukinemo prve, tj. pred ukinjanjem azatioprina.

Pri glomerulonefritisu, povzročenim s protitelesi usmerjenimi proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM), je zgodnja, hitra in dovolj učinkovita terapija z glukokortikoidi poleg plazmafereze tista, ki prva reši organe in ustavi pljučne krvavitve. Polni učinek ciklofosamida se namreč razvije počasneje. Bolniku damo pulze metilprednizolona in jih odmerimo podobno kot pri ANCA vaskulitisu. Tudi nadaljnje zdravljenje z 0,8 mg/kg/dan je podobno, le da so pri ukinjanju po prvih dveh do treh tednih nekateri hitrejši in zmanjšujejo odmerek za 0,2 mg/kg/dan na dva tedna, od četrtega tedna dalje pa počasneje in jih po štirih do šestih mesecih popolnoma ukinejo (47).

### Lupusni glomerulonefritis

Principi uporabe glukokortikoidov pri hujših oblikah SLE, vključno s proliferativnim nefritisom, so se postopno oblikovali od 50. do 90. leta prejšnjega stoletja. Danes uporabljamo intravenske pulze glukokortikoida za hitrejšo indukcijo remisije ter nato peroralno zdravljenje v velikih odmerkih za nekaj

tednov, čemur sledi zmanjševanje do vzdrževalnih odmerkov (77). Hkrati se je razvila standardna souporaba ciklofosfamida v obliki pulzov ali mikofenolata (78, 79). V zadnjih letih se je uveljavila tudi rutinska spremljajoča uporaba hidroklorokvina ter zaviralcev ACE (80).

Če gre za aktivni lususni proliferativni glomerulonefritis tretjega ali četrtega histološkega razreda po klasifikaciji Mednarodne nefrološke zveze (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS) vključno s tistimi, kjer je pridružen peti histološki razred (membranske lezije), moramo vnetno aktivnost hitro ustaviti in zato uporabimo pulze metilprednizolona (80). Klasično odmerjanje je bilo dolga leta 1 g tri dni zapored, v zadnjih letih pa se tudi z nekaj dokazi podprto mnenje obrača k manjšim pulznim odmerkom (100–500 mg tri dni zapored). Opisani so primerljivi uspehi manjših pulznih odmerkov z malo incidenco okužb pri bolnikih z nefritisom in celo s prizadetostjo centralnega živčevja (81, 82).

Po pulzih je odmerjanje glukokortikoidov pri lususnem nefritisu tretje in četrte stopnje lahko dokaj različno (83–86). Pri nas po začetnih pulzih uporabimo odmerek metilprednizolona 0,4 mg/kg/dan, ki ga v primeru hujše (tip 4) ali hitro napredujoče ledvične prizadetosti povečamo na 0,8 mg/kg/dan, in nato začetni odmerek vzdržujemo štiri tedne. Kasneje odmerek zmanjšujemo glede na klinični odziv do vzdrževalnega odmerka v štirih do šestih mesecih. Vzdrževalni odmerek v primeru dobrega učinka naj ne presega 8 mg dnevno (80). Pri odpornejših oblikah bolezni je prehitro zmanjševanje glukokortikoidov ena od pogostih kliničnih napak (87).

### **Akutni intersticijski nefritis**

Akutni intersticijski nefritis lahko povzroča hitro slabšanje ledvičnega delovanja. To je vnetna bolezen intersticija in tubulov, ki nastane kot del preobčutljivostnega odziva na zdravila, avtoimunskih bolezni ali idiopatsko. Glukokortikoidi so pri tem vnetju najbolj uporabljano zdravilo, čeprav podatkov iz randomiziranih raziskav ni na voljo (88, 89). Ko je akutni intersticijski nefritis povezan z zdravili, je po ukinitvi zdravila zdravljenje nujno začeti čim prej, saj je odlašanje povezano z manjšo možnostjo in stopnjo izboljšanja ledvičnega delovanja (90). Če se ledvično delovanje ne začne popravljati v nekaj dneh po ukinitvi zdravila in še posebej če gre za resnejšo ledvično okvaro, je potrebna ledvična biopsija, s katero diagnozo potrdimo. Ker potrebujemo hiter zdravilen učinek glukokortikoidov, večinoma začnemo zdravljenje s pulzi metilprednizolona po 500 mg (ali 7 mg/kg/dan) trikrat zapored, vendar njihovo velikost ali uporabo nasploh prilagodimo glede na starost bolnika in stopnjo ledvične okvare. Po pulzih nadaljujemo z velikim odmerkom metilprednizolona po 0,8 mg/kg/dan. Kako dolgo vzdrževati tako velik odmerek, natančno ne vemo. Izkušvena priporočila predlagajo do štiri tedne, saj je po tem času izboljšanje (če prej ni prišlo do njega) malo verjetno (89). Pri dobro odzivnih bolnikih lahko začnemo zmanjševati odmerek že prej.

### **Po presaditvi ledvic**

#### **Vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje**

Glukokortikoidi se pri presaditvi ledvic uporabljajo od leta 1962, sprva kot zdravljenje zavrnitev, kmalu zatem pa kot vzdrževalna imunosupresijska zdravila v kombinaciji z azatioprinom (91). Taka dvojna terapija (ali trojna, če je uporabljen še antilimfocitni globulin) je bila v veljavi skoraj 20 let, dokler niso od leta 1980 dalje hitro vpeljevali ciklosporin. Danes so glukokortikoidi del tako začetnega indukcijskega zdravljenja kakor del vzdrževalne imunosupresije. Uporaba dodatnih zdravil, ki jih bolniki relativno dobro prenašajo (protitelesa proti receptorjem za IL-2, zaviralci kalcinevrina in mikofenolat mofetil), dovoljuje uporabo relativno majhnih odmerkov tako v začetnem indukcijskem obdobju kakor pri vzdrževalnem zdravljenju. V Sloveniji je pri trojni vzdrževalni imunosupresiji (glukokortikoid, ciklosporin A ali takrolimus in mikofenolat mofetil) ciljni vzdrževalni odmerek metilprednizolona 0,08 mg/kg/dan.

Velike opazovalne raziskave so v zadnjih letih pokazale, da je vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje z glukokortikoidi povezano z večjim tveganjem za smrt dva do pet let po presaditvi (predvsem zaradi kardiovaskularnih in infekcijskih vzrokov) (41). To tveganje je bilo statistično značilno povečano tudi pri bolnikih brez zavrnitve v prvem letu in z dobrim delovanjem presadka, ki so izpolnjevali pogoje za ukinitvev glukokortikoidov. Ukinjanje glukokortikoidov ne prej kot šest mesecev po presaditvi

je bilo v retrospektivni evropski raziskavi Collaborative Transplant Study povezano z dolgoročno boljšim preživetjem bolnikov in presadkov (92 % proti 88 %) v sedemletnem obdobju (92). Zgodnejše ukinjanje glukokortikoidov v prvih dneh po presaditvi je povezano z večjim tveganjem zavrnitev, ki so na srečo večinoma blažje, vendar povzročijo izboljšanje dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni (93, 94). Zmanjšanje incidence srčnožilnih dogodkov in izboljšanje preživetja po ukinitvi glukokortikoidov so pokazale le retrospektivne raziskave (92, 95, 96). Do sedaj opravljene prospektivne randomizirane raziskave niso pokazale pomembnih razlik v preživetju presadkov ali bolnikov pri ukinjanju glukokortikoidov (97). Pomembno je opozoriti, da je le dobra polovica bolnikov, ki so jim po presaditvi ukinili glukokortikoid, tudi kasneje trajno lahko ostala brez njega (92).

Pri zgodnjem ukinjanju glukokortikoidov je boljši izbor zaviralca kalcinevrina takrolimus, saj je v primerjavi s ciklosporinom tveganje za zavrnitev manjše (98). Podobno velja za ukinjanje v tri- do šestmesečnem obdobju po presaditvi (99). Zaenkrat velja, da je kasno ukinjanje glukokortikoidov 6–12 mesecev po presaditvi smiselno, še posebej pri bolnikih z manjšim imunološkim in večjim srčnožilnim tveganjem. Posebna indikacija za ukinjanje je nastanek resnih neželenih učinkov. Pogoji za začetek ukinjanja je dobro in stabilno delovanje presadka. Pri kasnem ukinjanju glukokortikoidov ukinjamo počasi v tri- do šestmesečnem obdobju, ledvično delovanje pa strogo nadzorujemo v 14-dnevnih intervalih. Hkrati razmislamo o prehodu iz ciklosporina na takrolimus.

### Zdravljenje zavrnitev

Zavrnitev se klinično kaže kot poslabšanje delovanja presadka, povečanje proteinurije ali pa je klinično nema in jo ugotovimo na protokolnih biopsijah. Zavrnitve delimo na humoralne (posredovane s protitelesi) in celične (posredovane z limfociti T) (100). Pri celični zavrnitvi je v ospredju delovanje limfocitov T, ki povzročajo tubulitis in/ali arteritis. Zaradi učinkovitega delovanja na limfocite T in širšega protivnetnega učinka, so pulzi glukokortikoidov osnovno zdravljenje. Pri tubulitisu uporabimo pet dnevni pulzov metilprednizolona v odmerku 5 mg/kg. Odmerek zmanjšamo na 3 mg/kg pri mejni (angl. *borderline*) zavrnitvi in povečamo na 7–10 mg/kg pri celični zavrnitvi, ki povzroča arteritis (101). Po pulzih se vrnemo na vzdrževalno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 0,08 mg/kg/dan, tudi če je bil bolnik pred zavrnitvijo brez glukokortikoidov. Prejemnika prevedemo iz ciklosporina na takrolimus in optimiziramo odmerek mikofenolne kisline. Če v petih do sedmih dneh ni izboljšanja, moramo poseči po protitelesih, usmerjenih proti timocitom (npr. kunčji poliklonski antitimocitni globulin *Thymoglobulin* ali *Grafalon*<sup>®</sup>). Včasih je pri napredovali kronični okvari presajene ledvice odločitev za to težka in se rajši zatečemo k uporabi intravenskih humanih imunoglobulinov, če bi z drugimi zdravili preveč ogrozili bolnika. Pri zdravljenju zavrnitve ne smemo pozabiti na profilakso proti pnevmocisti (za vsaj šest tednov), citomegalovirusu (za vsaj šest tednov) in glivičnim okužbam zgornjih prebavil (za en mesec) (102).

Tudi pri zdravljenju humoralne (s protitelesi posredovane) zavrnitve uporabimo pulze metilprednizolona, predvsem da bi zavrla vnetne spremembe kapilar, glomerulov in arterij ter da bi zmanjšali vlogo celic T pomagalk pri humoralnem odzivu. Pri tem je na glukokortikoidih manjši poudarek kot pri celični zavrnitvi, zato uporabimo odmerke 3–5 mg/kg za tri dni. Glavna zdravljenja humoralne zavrnitve so (103, 104):

- plazmafereza,
- intravenski humani imunoglobulini,
- rituksimab,
- bortezomib in
- v prihodnosti morda tudi ekulizumab.

## POSEBNOSTI

### Preprečevanje in zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze

Pri preprečevanju glukokortikoidne osteoporoze bolnikom najprej svetujemo nefarmakološke ukrepe – zadostna telesna dejavnost, opustitev kajenja in uživanja alkohola, pomembna je tudi ustrezna prehrana.

Priporočamo vnos kalcija 1.000–1.200 mg dnevno in 2.000–3.000 enot vitamina D dnevno, kar je dva- do trikrat več kot običajno, ker glukokortikoidi motijo absorpcijo vitamina D (2.000 enot vitamina D ustreza 10 kapljicam pripravka *Plivit D<sub>3</sub>*<sup>®</sup>) (105). V posameznih raziskavah so dokazali večjo učinkovitost aktivnih analogov vitamina D, zato tudi pri nas priporočamo 1 µg alfakalcidiola ali 0,5 µg kalci- triola dnevno, v kolikor je možno laboratorijsko spremljanje. Pri zdravljenju z aktivnimi oblikami vitamina D so potrebne občasne določitve koncentracije kalcija v krvi.

Pri več kot trimesečnem jemanju glukokortikoidov v majhnem odmerku je potrebno uporabiti dodatna zdravila. Uporabljamo antiresorpcijska zdravila, pri najbolj ogroženih pa anabolno zdravljenje. Bisfosfo- nati zmanjšujejo kostno resorpcijo in so uspešni pri preprečevanju in zdravljenju glukokortikoidne os- teoporoze. V dosedanjih raziskavah so pri glukokortikoidni osteoporozi ugotovili učinkovitost alendronata, risedronata in zoledronske kisline, učinkovito lahko uporabljamo tudi ibandronat (22). Dodatna možnost med antiresorpcijskimi zdravili je predpis denusomaba. Pri predpisovanju bisfosfonatov led- vičnim bolnikom moramo biti pozorni na omejitve predpisovanja nekaterih bisfosfonatov in prilaga- janje odmerkov pri ledvični insuficienci (106). Ledvično delovanje je potrebno med zdravljenjem spremljati, saj lahko pride do toksične akutne ledvične okvare in/ali fokalne segmentne glomeruloskleroze (pred- vsem pri uporabi zoledronata in pamidronata) (107). Aktivni del molekule humanega rekombinant- nega parathormona (teriparatid) ima dobro in dokazano učinkovitost pri zdravljenju glukokortikoidne osteoporoze pri pre- in pomenopavzalnih ženskah in pri moških s povečanim tveganjem za zlom (108). Po do sedaj veljavnih slovenskih smernicah ga, enako kot pri pomenopavzalni osteoporozi, predpišemo bolnicam in bolnikom, ki utrpijo nov osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne hrbtenice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z antiresorpcijskimi zdravili (105). V prihodnje bo teriparatid ver- jetno zdravilo prvega izbora pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so pred pričetkom ali kadarkoli med zdrav- ljenjem 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, farmakološka intervencija, farmakološko zdravljenje z bisfosfonati in spremljanje MKG.

Meritev kostne gostote s kostno denzitometrijo (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) in opre- delitev tveganja za zlom s pomočjo FRAX računalniškega algoritma pri glukokortikoidni osteoporozi podceni tveganje za zlom, zato moramo prag za farmakološko intervencijo premakniti nižje kot pri po- menopavzalni osteoporozi (109).

Farmakološka intervencija je indicirana vedno, ko ima bolnik že v izhodišču ugotovljen osteoporo- tični zlom ali če ima izmerjeno kostno gostoto pod -1 standardne deviacije vrednosti T.

Farmakološko zdravljenje z bisfosfonati je na podlagi priporočil ameriškega kolegija za revmatologijo (American College of Rheumatology) in v skladu s posodobljenimi slovenskim smernicami, ki so v pri- pravi, indicirano tudi pri vseh tistih pomenopavzalnih ženskah in moških, starejših od 50 let, ki imajo po FRAX-u ocenjeno tveganje za zlom več kot 10 % v naslednjih desetih letih, ter pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so starejši od 70 let ne glede na vrednost MKG in FRAX-a (110).

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

Oceno ogroženosti za zlom z upoštevanjem starosti, prisotnosti zlomov, merjenjem kostne gosto- te in izračunom FRAX-a priporočamo vedno pred pričetkom zdravljenja z glukokortikoidi. Nadzor kost- ne gostote svetujemo nato po 6–12 mesecih po pričetku jemanja glukokortikoidov, nato pa enkrat letno (tudi nadzor telesne višine in napolnjenosti zalog vitamina D) in trajanje zdravljenja prilagajamo da- janju glukokortikoida (22).

### **Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic**

Stopnja iatrogene zavore nadledvičnic in trajanje okrevanja sta slabo predvidljivi in le malo odvisni od doze, kumulativnega odmerka ali trajanja zdravljenja (111). Insuficienco nadledvičnic pričakujemo, če se je bolnik dalj časa zdravil z glukokortikoidi in že klinično izgleda cushingoidno ali pa je preje- mal > 16 mg/dan metilprednizolona (oz. ekvivalenta) več kot tri tedne. Če bolnik prejema glukokorti-

koide vsak drugi dan, je vpliv na zavoro hormonske osi manjši, okrevanje lastnih nadledvičnic pa hitrejše. Pogosto so klinični znaki in simptomi iatrogene insuficience nadledvičnic zabrisani in se zmotno misli, da gre za reaktivacijo osnovne avtoimunske bolezni (111). Prepoznamo jo po šibkosti, utrujenosti, neješčnosti in izgubljanju telesne teže. Lahko pride do slabosti in bruhanja. Možne so tudi motnje spanja, mišične bolečine in ortostatska hipotenzija. V pogojih akutnega stresa pride do hujše klinične slike s hipotenzijo in šokom ter hiponatriemije.

Iatrogeno insuficienco nadledvičnic preprečujemo s prehodom z imunosupresijskega odmerka glukokortikoida v nizkem odmerku (npr. metilprednizolon 4 mg) na hidrokortizon. Kortizol in ACTH se izločata v dnevnem ritmu z največjo ravniyo kortizola v času jutranjega zburjanja, nato čez dan raven kortizola upada. Fiziološka količina izločenega kortizola je 5,7–7,4 mg/m<sup>2</sup>/dan, kar ustreza 15–20 mg hidrokortizona dnevno oz. približno 4 mg metilprednizolona (112). Kadar nadomeščamo hidrokortizon zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic, dnevni ritem kortizola posnemamo z deljenim dajanjem hidrokortizona v treh dnevni odmerkih (enako kot pri zdravljenju drugih oblik sekundarne insuficience hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi). Bolnik prejme 10 mg hidrokortizona zjutraj takoj po vstajanju z manjšim obrokom hrane, 5 mg pet ur po prvem odmerku in 5 mg štiri ure po drugem odmerku. Že čez nekaj dni lahko s stimulacijskim t. i. hitrim 1 µg ACTH testom testiramo delovanje hipofizno-nadledvične osi. Na dan testa bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vzame šele po testu. Z njim nato 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 odmerke prehodno povečati, od podvojitve do potrojitve peroralnih odmerkov pa vse do kontinuiranega intravenoznega nadomeščanja do 300 mg dnevno, kar šteje za največji fiziološki odziv (113).

Počasno zmanjševanje in ukinjanje glukokortikoidov služi preprečevanju zagona osnovne bolezni in preprečevanju nastanka odtegnitvenega sindroma. Ker je med posamezniki precej razlik, nimamo dokazov o tem, katera shema ukinjanja glukokortikoidov je najbolj učinkovita in varna (114). Skupno priporočilo vseh shem ukinjanja glukokortikoidov je, da sprva odmerke manjšamo 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) (113). Številne ledvične bolezni imajo definirano specifično shemo ukinjanja glukokortikoidov, ki jim sledimo kot sestavnemu delu preizkušanih 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, zato je smiselno uvesti nadomestni odmerek hidrokortizona bolnikom tudi po počasnem postopnem ukinjanju glukokortikoidov in nato po nekaj dneh s hitrim ACTH testom preveriti delovanje nadledvičnic (111). Popravljanje odziva nadledvičnic s stimulacijskim testom v primeru insuficience nato preverjamo na šest mesecev. Med samim kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi ni smiselno preverjati, pač pa v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved (113).

Pri nekaterih bolnikih pride pri ukinjanju glukokortikoidov kljub na videz zadostnemu nadomeščanju hidrokortizona ali številčno zadovoljivem porastu kortizola pri stimulacijskem testu do posebnega odtegnitvenega sindroma, ki obsega neješčnost, slabost, abdominalne bolečine, hujšanje, mialgije in artralgijske, glavobole, ortostatsko hipotenzijo, luščenje kože in gripi podobne znake (115).

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 nevronskih sistemov (115). 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 (116).

**LITERATURA**

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med.* 1950; 85 (4): 545–666.
2. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972); Philip Showalter Hench (1896-1965); and Tadeus Reichstein (1897-1996). *Lancet.* 1999; 353 (9161): 1370.
3. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J.* 1951; 1 (4716): 1157–63.
4. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (5): 5–12.
5. Arneil GC. Treatment of nephrosis with prednisolone. *Lancet.* 1956; 270 (6920): 409–11.
6. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986; 233 (4764): 652–4.
7. Jacobs JW, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al., eds. *Kelley's textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier Inc; 2013. p. 894–916.
8. Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatol.* 2012; 51 (3): 403–12.
9. Stavreva DA, Wiench M, John S, et al. Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nat Cell Biol.* 2009; 11 (9): 1093–102.
10. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19 (3): 233–7.
11. John S, Sabo PJ, Thurman RE, et al. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet.* 2011; 43 (3): 264–8.
12. Buttgerit F, Saag KG, Cutolo M, et al. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34 (1): 14–21.
13. Strehl C, Spies CM, Buttgerit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (5): 13–8.
14. Tornatore KM, Biocevic DM, Reed K, et al. Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995; 59 (5): 729–36.
15. Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144 (2): 87–97.
16. Buttgerit F, da Silva JA, 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 (8): 718–22.
17. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, et al. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J.* 1983; 286 (6369): 923–5.
18. Tritos NA, Biller BM. Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. *Discov Med.* 2012; 13 (69): 171–9.
19. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 901–10.
20. Flynn G, Shehabi Y. Pro/con debate: Is etomidate safe in hemodynamically unstable critically ill patients? *Crit Care.* 2012; 16 (4): 227.
21. Colburn NT. Corticosteroids. In: Colburn NT, ed. *Review of Rheumatology.* London: Springer London; 2012. p. 493–506.
22. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (1): 62–70.
23. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18 (10): 1319–28.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (4): 385–97.
25. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (9): 1989–96.
26. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (7): 1061–6.
27. Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2011; 78 (1): 41–4.
28. Salassa RM, Bennett WA, Keating FR Jr, et al. Postoperative adrenal cortical insufficiency; occurrence in patients previously treated with cortisone. *J Am Med Assoc.* 1953; 152 (16): 1509–15.
29. 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 (3): 229–40.



30. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45 (3): 488–95.
31. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013; 345 (4): 274–7.
32. Van der Goes MC, Jacobs JW, 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 (11): 1913–9.
33. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1 (4): 291–9.
34. Ettinger WH Jr, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (3): 425–8.
35. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (3): 661–70.
36. 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 (9634): 224–33.
37. Quaschnig T, Mainka T, Nauck M, et al. Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: 235–7.
38. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (12): 1833–8.
39. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. *Treatment and preventive therapy. Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 41–55.
40. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics.* 2012; 53 (2): 103–15.
41. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2013; 13 (8): 2096–105.
42. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (4): 109.
43. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, 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 (12): 1905–13.
44. 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 (11): 2340–9.
45. Moosig F, Holle JU, Gross WL. Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (5): 253.
46. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 42.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2: 139–274.
48. 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 (7): 1071–3.
49. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (7): 1119–24.
50. 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 (10): 2719–29.
51. Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Molony DA, Craig JC, eds. *Evidence-based nephrology.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 149–57.
52. Mason PD, Hoyer PF. Minimal change nephrotic syndrome. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* St. Louis: Elsevier Inc.; 2010. p. 218–27.
53. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (3): 503–12.
54. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970; 3 (5720): 421–6.
55. Bose B, Cattran D. Glomerular Diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (3): 626–32.
56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999; 56 (6): 2220–6.

57. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011; 80 (8): 868–78.
58. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 487–91.
59. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (12): 3177–83.
60. Julian BA, Novak J. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13 (2): 171–9.
61. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 534–45.
62. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014; 86 (4): 828–36.
63. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9156): 883–7.
64. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (1): 157–63.
65. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (1): 26–32.
66. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (12): 3694–701.
67. Kovač D, Aleš Rigler A, Pajek J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy - our experience. In: Marn Pernat A, ed. 5th Slovenian Congress of Nephrology with International Participation, final program, invited lectures and book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012. p. 50–1.
68. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA Nephropathy. *NEJM.* 2015; 373 (23): 2225–36.
69. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (4): 697–704.
70. Fervenza FC, Cattran DC. Membranous Nephropathy. In: Molony DA, Craig JC, eds. Evidence-based nephrology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 158–69.
71. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (3): 444–50.
72. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59 (4): 1484–90.
73. Aleš Rigler A. Sistemski vaskulitis in ledvice. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, et al., eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana - Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 253–60.
74. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (3): 310–7.
75. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143 (9): 621–31.
76. Sanders J-SF, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatol.* 2006; 45 (6): 724–9.
77. Barron KS, Person DA, Brewer EJ Jr, et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr.* 1982; 101 (1): 137–41.
78. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992; 340 (8822): 741–5.
79. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (5): 1103–12.
80. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771–82.
81. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2006; 5 (2): 111–3.
82. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16 (6): 387–93.

83. Sinclair A, Appel G, Dooley M a, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007; 16 (12): 972–80.
84. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (8): 2121–31.
85. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (2): 206–14.
86. Lindič J, Avguštin N, Aleš Rigler A, et al. Combined low dose cyclophosphamide i.v. pulse and methylprednisolone therapy is successful in the treatment of lupus nephritis. In: Marn Pernat A, ed. 5th Slovenian Congress of Nephrology with International Participation, Bled, Slovenia, October 17.–20., 2012. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012. p. 114.
87. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (4): 667–76.
88. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transpl*. 2004; 19 (1): 8–11.
89. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 (3): 506–15.
90. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008; 73 (8): 940–6.
91. Starzl TE, Rosenthal JT, Hakala TR, et al. Steps in immunosuppression for renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 1983; 14: 60–5.
92. Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transpl*. 2005; 5 (4): 720–8.
93. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. 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 (4): 564–77.
94. 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): 1–14.
95. Arnol M, de Mattos AM, Chung JS, et al. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1844–8.
96. 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 Transplant*. 2008; 22 (2): 229–35.
97. Cortazar F, Diaz-Wong R, Roth D, et al. Corticosteroid and calcineurin inhibitor sparing regimens in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (11): 2708–16.
98. Pascual J, Royuela A, Galeano C, et al. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 825–32.
99. Pascual J, Galeano C, Royuela A, et al. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 343–9.
100. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010; 10 (3): 464–71.
101. Aleš A. Akutna celična zavrnitev presajene ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, et al., eds. *Presaditev ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 189–96.
102. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl*. 2009; 9 (3): 1–155.
103. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation*. 2012; 94 (8): 775–83.
104. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*. 2012; 2012: 1937–24.
105. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdr Vestn*. 2013; 82: 207–17.
106. Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55 (5): 941–56.
107. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008; 74 (11): 1385–93.
108. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357 (20): 2028–39.
109. FRAX®: WHO Fracture Risk Assessment Tool [internet]. 2011 [citirano 2015 Mar 17]. Dosegljivo na: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
110. 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 (Hoboken)*. 2010; 62 (11): 1515–26.

111. 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 (8): 714–20.
112. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (5): 719–29.
113. Kocjan T. Odpoved skorje nadledvičnih žlez. In: Kocjan T, ed. Razširjeni povzetki predavanj / 2. šola iz endokrinologije, Portorož 10. in 11. maj 2013. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2013. p. 37–44.
114. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31 (3): 751–78.
115. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003; 24 (4): 523–38.
116. Bhattacharyya A, Kaushal K, Tymms DJ, et al. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153 (2): 207–10.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

11 $\beta$ -HSD – 11 $\beta$ -hidroksisteroidna dehidrogenaza

ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*)

ACTH – kortikotropin (angl. *adrenocorticotropic hormone*)

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

AP-1 – aktivatorski protein 1 (angl. *activator protein 1*)

cGCR – citoplazemski receptor za glukokortikoide (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*)

CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropin releasing hormone*)

Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*)

FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza

GBM – glomerulna bazalna membrana

G-CSF – granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte colony-stimulating factor*)

GFR – glomerulna filtracija (angl. *glomerular filtration rate*)

GM-CSF – granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*)

GRE – na glukokortikoide odzivni elementi DNA (angl. *glucocorticoid responsive elements*)

HDL – lipoprotein velike gostote (angl. *high density lipoprotein*)

HSP – stresni proteini (angl. *heat shock proteins*)

IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*)

IL – interlevkin

Ig – imunoglobulin

LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*)

LH – luteinizirajoči hormon

MCGN – glomerulonefritis z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*)

mGCR – membranski receptor za glukokortikoide (angl. *membrane glucocorticoid cell receptor*)

MHC – poglavitni histokompatibilnostni kompleks (angl. *major histocompatibility complex*)

MKG – mineralna kostna gostota

mRNA – informacijska RNA (angl. *messenger RNA*)

NF $\kappa$ B – jedrni dejavnik  $\kappa$ B (angl. *nuclear factor  $\kappa$ -light-chain-enhancer of activated B cells*)

PR3-ANCA – ANCA protitelesa, usmerjena proti proteinazi 3 (angl. *proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

sdLDL – majhen, gost lipoprotein nizke gostote (angl. *small, dense low density lipoprotein*)

SLE – sistemski lupus eritematosus

TNF- $\alpha$  – dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* )