

Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

Lisämunuaisen kuoressa syntetisoituu glukokortikoidia (hydrokortisoni eli kortisoli), mineralokortikoidia (aldosteroni) ja jonkin verran sukupuolihormoneja (etupäässä androgeeneja). Kaikkien elinjärjestelmien normaali toiminta on riippuvaista lisämunuaiskuoren hormoneista. Kuorikerroshormonien jatkuva synteesi on keskeistä, koska lisämunuaiseen varastoituu vain muutaman minuutin tarve kerrallaan. Erityyvä määrä vaihtelee hyvin paljon tilanteen mukaan. Korvaushoidossa oikea farmakologinen annos on sama kuin fysiologinen annos; tämä taas voi olla suuri tai pieni.

Luonnon kortikosteroidit ja synteettiset johdokset: gluko- ja mineralokortikoidit

Hydrokortisonia erittyy aikuisella n. 15–30 mg/vrk pääasiassa lisämunuaiskuoren *zona fasciculata*sta. Sillä on glukokortikoidivaikutuksen lisäksi lievä mineralokortikoidivaikutus. Glukokortikoidivaikutuksella ymmärretään kortikosteroidin tulehdusta vähentävää sekä hiilihydraatti-, valkuais- ja rasva-aineenvaihduntaan kohdistuvia vaikutuksia. Hydrokortisonin synteesiä ja eritystä säätelee aivolisäkkeestä vapautuva kortikotropiini.

Lyhytvaikutteisen luonnonhydrokortisonin lisäksi on kliinisessä käytössä synteettisiä glukokortikoideja, joilla on voimakkaampi glukokortikoidivaikutus ja usein vähäisempi mineralokortikoidivaikutus kuin luonnonhormoneilla. Nämä voidaan jakaa vaikutusajan mukaan a) lyhytvaikutteisiin fluorittomiin glukokortikoideihin kuten prednisoloni, prednisoni ja metyyliprednisoloni, b) keskipitkävaikutteisiin kuten triamsinoloni sekä c) pitkävaikutteisiin fluori-pitoisiin glukokortikoideihin kuten deksametasoni ja beetameta-soni. Ne myös jarruttavat aivolisäkkeen toimintaa voimakkaammin kuin hydrokortisoni.

Lisämunuaiskuoren *zona glomerulosa*sta erittyy aldosteronia, joka on puhdas mineralokortikoidi. Aikuisella sitä erittyy n. 0,05–0,15 mg/vrk. Aldosteronin eritystä säätelevät aivolisäkkeen kortikotropiini ja erityisesti reniini-angiotensiinijärjestelmä. Mineralokortikoidivaikutuksella tarkoitetaan vaikutusta neste- ja elektrolyyt-

Historiaa

Thomas Addison kuvasi 1800-luvun puolivälissä lisämunuaisen vajaatoiminnan kliiniset oireet, ja vajaat sata vuotta myöhemmin todettiin lisämunuaisuutteen pitävän hengissä kissoja, joilta lisämunuaiset oli poistettu. Kendall eristi 1935 kortisonin lisämunuaisen kuorikerroksen utteista ja Reichstein pari vuotta myöhemmin lisämunuaiskuoren hormonin hydrokortisonin. Hench (1947) totesi kortisonin lievittävän nivelreumapotilaan oireita. Pian kehitettiin synteettisiä glukokortikoideja, ensin prednisoni ja prednisoloni ja sen jälkeen yhä voimakkaampia johdoksia sekä systeemiseen että paikallishoittoon, viimeksi useita halogeeniglukokortikoideja ihotautien paikallishoittoon. Kortikosteroidit ovat laajassa käytössä erilaisten autoimmuunisairauksien, ihotautien, astman ja joidenkin syövän muotojen hoidossa.

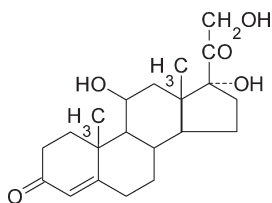
Lisämunuaiskuoresta erittyvä mineralokortikoidi aldosteroni eristettiin kiteisenä v. 1953 ja pari vuotta myöhemmin sitä valmistettiin synteettisesti.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren vuorovaikutus todettiin v. 1930. Aivolisäkkeestä eristettiin v. 1943 lisämunuaisen kuorikerrosta stimuloiva hormoni eli kortikotropiini. Se syntetisoitiin kaksi vuosikymmentä myöhemmin, ja sen jälkeen valmistettiin useita kortikotropiinin aktiivisia analogeja. Niistä ovat kliinisessä käytössä luonnon kortikotropiinin (1–39-kortikotropiini) ohella mm. tetrakosaktidi (1–24-kortikotropiini).

- *mineralokortikoidit*
- *luonnonhormoni*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- o *synteettiset* titasapainoon. Synteettinen mineralokortikoidi on fludrokortisoni, jolla lisäksi on lievä glukokortikoidivaikutus.



Hydrokortisoni

Glukokortikoidien ja mineralokortikoidien fysiologiset ja farmakologiset vaikutukset

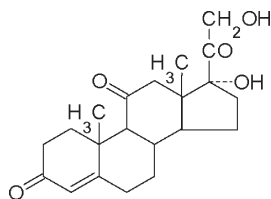
Lisämunuaisen kuorikerros on tärkeä elimistön sisäisen tasapainon säätelijä. Gluko- ja mineralokortikoidit käsitellään tässä tarkemmin.

Kortikoidien vaikutusmekanismi solussa

- *glukokortikoidit*
- *mineralokortikoidit*

Glukokortikoidit sitoutuvat steroidireseptoriin (glukokortikoidireseptori) kohdekudoksen solujen sytoplasmassa. Kortikoidin sitouduttua reseptoriinsa ligandi-reseptorikompleksi siirtyy tumaan ja kiinnittyy DNA:han. Sitoutuminen johtaa joko geenin aktivoitumiseen tai sammumiseen. Mikäli geeni aktivoituu, seurauksena on geenin ohjaaman lähetti-RNA:n määrän lisääntyminen ja vastaavan proteiinin (esim. entsyymien) synteesin lisääntyminen. Tietoruuksessa L42 on kuvattu mekanismeja, jotka johtavat inflammatoristen ja immunologisten vasteiden vaimenemiseen.

Mineralokortikoidien sitoutuessa mineralokortikoidireseptoriin siirtyy hormoni-reseptorikompleksi ilmeisesti myös sytoplasmasta tumaan. Aldosteroni lisää munuaistiehyiden solujen seroosan puoleisen soluseinämän Na^+/K^+ -ATPaasin aktiivisuutta ja mahdollisesti myös sen määrää. Aldosteroni vaikuttaa myös H^+ -ionien erittymiseen aktivoimalla suoraan hiilihappoanhydraasin toimintaa kokoojaputkien soluissa. Vaikka myös glukokortikoidit sitoutuvat mineralokortikoidireseptoriin, on niillä usein vain lievä mineralokortikoidivaikutus. Mineralokortikoidien kohdekudosten suuri $11\text{-}\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasin aktiivisuus inaktivoi glukokortikoidit mutta ei mineralokortikoideja, jolloin spesifinen vaste mineralokortikoideille säilyy. Mainittakoon, että lakritsista imeytymisvaiheessa metaboloituvaa glykyrretriinihappo estää $11\text{-}\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasia ja tällöin glukokortikoidien mineralokortikoidivaikutus tulee voimakkaammin esille. Sen seurauksena NaCl :a retentoituu elimistöön ja verenpaine nousee.



Kortisoni

On mahdollista, että glukokortikoidit vaikuttavat omien reseptoriensa kautta Na^+/K^+ -ATPaasin määrää lisäävästi ja täten niillä olisi itsenäinen mineralokortikoidivaikutus. Tätä tukee mm. se, että selektiivinen glukokortikoidireseptorin salpaaja mifepristoni (RU486) estää glukokortikoidien mutta ei mineralokortikoidien suolaa retentoiavaa vaikutusta. Spironolaktoni taas estää selektiivisesti mineralokortikoidien vaikutukset.

Vaikutus hiilihydraatti ja valkuaismetaboliaan

- *glukoneogeneesi*
- *glukoosin käyttö*

Glukokortikoidit lisäävät veren glukoosipitoisuutta. Ne stimuloivat glukoneogeneesia eli glukoosin muodostumista aminohapoista maksassa. Aminohapot ovat peräisin perifeerisistä kudoksista, joihin glukokortikoideilla on katabolinen eli antianabolinen vaikutus. Glukokortikoidit vähentävät glukoosin käyttöä perifeerisissä kudoksissa (insuliiniherkkyys heikkenee) ja edistävät sen varastoitumista glykogeena. Pitkäaikainen suuriannoksinen glukokortikoidihoito johtaa diabetesta muistuttavaan tilaan. Siinä ei yleensä esiinny ketoosia, mutta hyperglykemiaa ja glukosuriaa voi ilmetä, vaikka veren glukoosipitoisuuden lisäys on verrattain pieni.

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

Steroididiabetes on varsin resistentti insuliinille, ja siihen liittyy hyperlipemia. Addisonin tautia sairastava potilas, jolla kortisolia erittyy vähän tai ei ollenkaan, on epätavallisen herkkä insuliinille. Glukokortikoidin anto palauttaa Addison potilaan veren paastogluukoosin, kudosten glykogeenivarastot ja insuliiniherkkyyden normaaleiksi.

Vaikutus tuki- ja liikuntaelimitykseen ja kasvuun

Suuret glukokortikoidiannokset aiheuttavat lihasatrofiaa, osteoporoosia sekä heikentävät side- ja tukikudosta. Samoin tapahtuu myös Cushingin oireyhtymässä (kortisolin liikaeritys). Osteoporoosi johtuu siitä, että glukokortikoidit estävät kalsiumin imeytymistä suolesta, lisäävät sen reabsorptiota luusta ja erittymistä virtsaan. Glukokortikoidit estävät osteoblastien toimintaa ja näin vähentävät luun väliaineen tuotantoa ja luun uudismuodostusta. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen aiheuttaa sekundaarisen hyperparatyreoosin, ja tämä lisää luun kalsiumhukkaa.

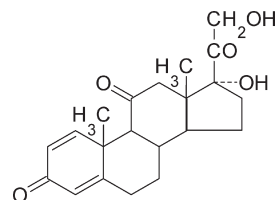
Side- ja tukikudosta heikentävä vaikutus johtuu kollageenisynteesin estosta. Vaikutus on selvin kollageeni I:een, jota on paljon ihossa ja luussa. Glukokortikoidit pienentävät kasvuhormonin iltayöhön ajoittuvaa maksimipitoisuutta. Jatkuva päivittäinen glukokortikoidihoito suurin annoksin voi hidastaa kasvua enemmän kuin jaksotainen hoito. Sen vuoksi annosten välin tulee olla pitkiä ja annosten pieniä, eikä hoito saa kestää kauan.

Vaikutus lipidimetaboliaan

Kuorikerroshormonit lisäävät lipolyyttisten aineiden (esim. katekoliamiinien) vaikutuksia ilmeisesti tehostamalla syklisen AMP:n lipolyyttistä vaikutusta. Sen lisäksi kortikoidit vaikuttavat tyypillisellä tavalla elimistön rasvan jakaantumiseen. Ne edistävät rasvan kertymistä kasvoihin (kuukasvoisuus), niskaan ja kaulaan. Sen sijaan raajojen rasvarastot vähenevät. Vaikutusmekanismi on tuntematon, mutta ilmeisesti eri alueiden rasvasolujen herkkyys tai vaste kortikoideille on erilainen.

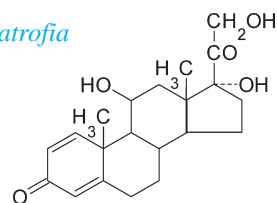
Vaikutus neste- ja elektrolyyttitasapainoon

Mineralokortikoidit (joista fysiologisesti tärkein on aldosteroni) lisäävät natriumin takaisinimeytymistä ja kaliumin ja vetyionien eritystä munuaisten distaalitiehdyissä. Mineralokortikoidit lisäävät natriumin pääsyä tubulussoluun tiehyen lumenin puoleisen soluseinämän läpi ja natriumionien aktiivista kuljetusta tubulussolun kudoksenpuoleisen soluseinämän läpi (Na^+/K^+ -ATPaasi) vastavirtaan



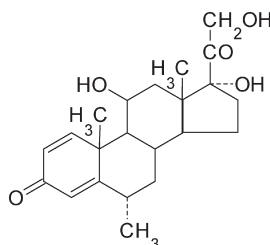
Prednisoni

- *atrofia*

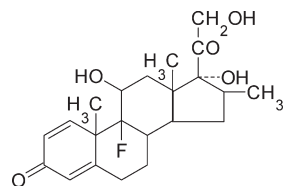


Prednisoloni

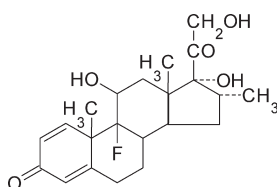
- *kollageenisynteesi*



Metyyliprednisoloni



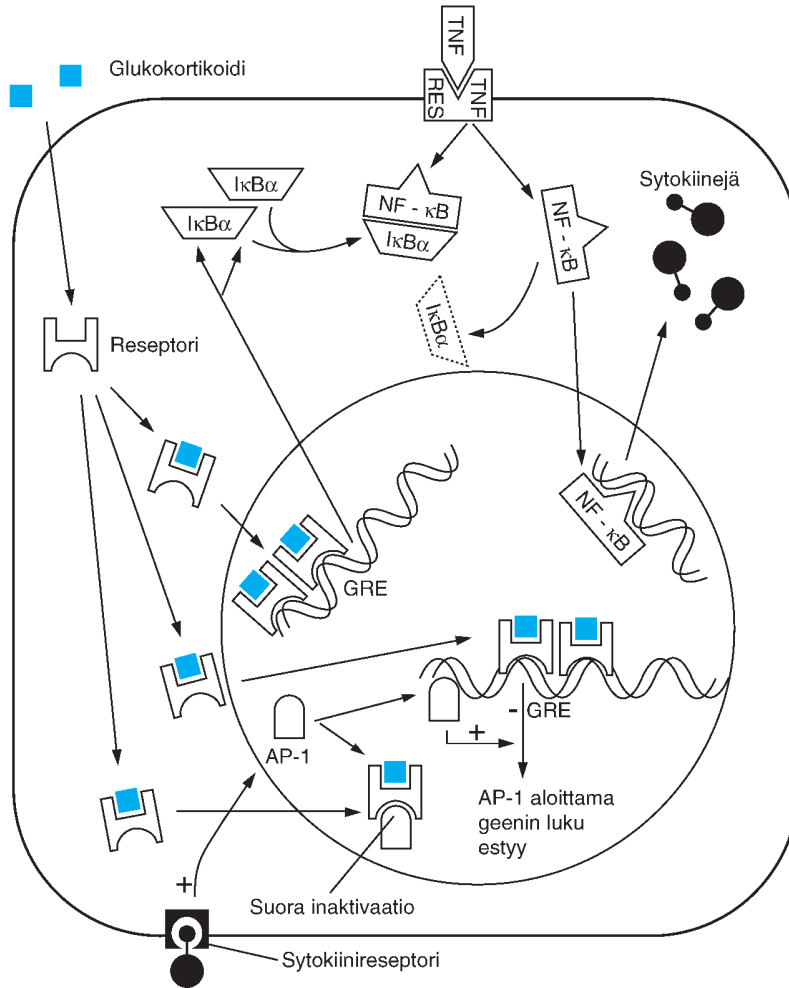
Beetametasoni



Deksametasoni

TIETORUUTU L42

GLUKOKORTIKOIDIEN VAIKUTUSMEKANISMI



Glukokortikoidit sitoutuvat glukokortikoidireseptoriin kohdekudoksen solujen sytoplasmassa. Reseptori on lähes 800 aminohappoa sisältävä proteiini. Kortikoidien sitouduttua reseptoriinsa ligandi-reseptorikompleksi siirtyy tumaan ja kiinnittyy dimeerimuodossa (eli kahden reseptorimolekyylin muodostamana muodostavat kaksi ns. sinkkisormea (zinc finger), joissa kysteiineihin liittyvä sinkki stabiloi peptidiketjuun muodostuvan α -helixin konformaatioiltaan oikean muotoiseksi). Sitä vastaa DNA-kaksoisheliksissä ns. glukokortikoidille herkkä alue (glucocorticoid response element, GRE). Sitoutuminen johtaa joko geenin aktivoimiseen tai sammumiseen.

Mikäli geeni aktivoituu, lisääntyy sen ohjaaman mRNA:n ja edelleen vastaavan proteiinin synteesi. Täl-

lainen proteiini on esim. inhibitorinen kappa B α (I κ B α) proteiini. I κ B α sitoutuu sytoplasmassa tumafaktori kappa B:hen (nuclear factor kappa B; NF κ B) ja inaktivoi sen. Ilman I κ B α :n vaikutusta NF κ B aktivoi monia geneja ja edelleen monien sytokiinien (esim. interleukiinien) synteesiä T-lymfosyyteissä. Glukokortikoidi-reseptorikompleksi sitoutuu myös ns. AP-1-nimiseen transkriptiota säätelevään tekijään, jolloin sen toiminta estyy. AP-1 aktivoi useita geneja, kuten niitä, jotka ohjaavat IL-2:ta ja indusoituvaa syklo-oksigenaasia (COX-2). Nämä kaksi mekanismia saavat aikaan synergistisen immunosuppressiivisen vaikutuksen.

Raimo K. Tuominen

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

pienestä solunsisäisestä Na^+ -pitoisuudesta suurempaan kudosten Na^+ -pitoisuuteen. Samalla vastaava määrä K^+ - tai H^+ -ioneja kulkee päinvastaiseen suuntaan. Kortikoidien liikaeritykselle tai liika-annokselle ovat tyypillisiä natriumin kertyminen, solunulkoisen nestetilän suureneminen (turvotus), hypokalemia ja alkaloosi.

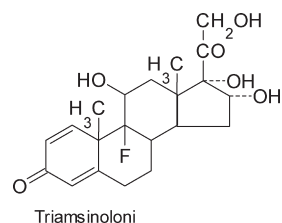
Vaikka glukokortikoidit sitoutuvat mineralokortikoidireseptoriin *in vitro* yhtä suurella affiniteetilla kuin aldosteroni, niillä on varsin vähän mineralokortikoidivaikutusta *in vivo* kudosspesifisen metaboliinsa vuoksi.

Vaikutukset inflammaatio ja immuunivasteisiin

Glukokortikoideilla on vahva anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus. Glukokortikoidit estävät inflammaatiota useilla mekanismeilla, kuten vähentämällä kapillaarisuonten laajenemista, vaikuttamalla tulehdusreaktioita välittävien solujen tuotantoon ja kulkeutumiseen tulehdusalueelle sekä estämällä tulehdussoluista vapautuvien sytokiinien ja muiden tekijöiden synteesiä ja vapautumista. Tällaisia humoraalisia ja autokriinisiä tekijöitä ovat mm. interleukiinit (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), tuumorinekroositekijä (TNF- α) ja adheesiomolekyylit. Kortikoidit voivat myös estää IL-2-reseptorien synteesiä. Glukokortikoidit vähentävät fosfolipaasi A_2 :n aktiivisuutta, jolloin leukotrienien, prostaglandiinien ja verihiiutaleita aktivoivan tekijän (PAF) synteesi vähenee. Glukokortikoidit estävät voimakkaasti myös makrofagien typpioksidisyntetaasia (NOS).

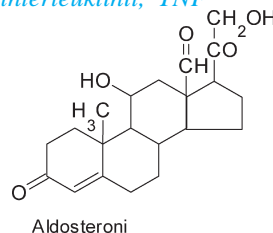
Kliinisesti kortikoidit vähentävät punoitusta, turvotusta, arkuutta, kuumoitusta sekä mikroskooppisella tasolla kapillaaridilataatiota, leukosyyttien tuloa tulehdusalueelle, fagosytoosia, fibroblastien proliferaatiota, kollageenin muodostumista ja arpeutumista. Suuret glukokortikoidiannokset stabiloivat lysosomimembraaneja estäen kudovaurioita aiheuttavien entsyymien vapautumista. Todennäköisesti myös vasoaktiivisten kiniinien vapautuminen plasmassa vähenee. Vaikutus on palliatiivinen, oireita parantava, eikä vaikutusta taustalla olevaan syyhyn ole. Siten kortikoidit vaikuttavat kliinistä tilaa helpottavasti ja voivat jopa pelastaa potilaan hengen, mutta samalla ne pysäyttävät elimistön puolustautumismekanismit ja esimerkiksi infektio voi jatkua esteettä oireiden puuttuessa.

Glukokortikoidit estävät sekä vasta-ainetta soluvälitteistä immuniteettia. Vasta-aineiden muodostumiseen tai soluvälitteisen immuunisuuden normaaleihin ensisijaisiin prosesseihin kortikoideilla ei liene vaikutusta. Glukokortikoideilla on merkitystä mm. astman ja eräiden allergisten sairauksien hoidossa. Näissä sairauksissa esiintyy IgE-tyyppisiä vasta-aineita syöttösoluissa (keuhkoissa, ihossa jne.). Näitä vasta-aineita voi esiintyä myös verenkierrossa. Glukokortikoidit estävät näiden immuunireaktioiden seurauksena syntyviä oireita.

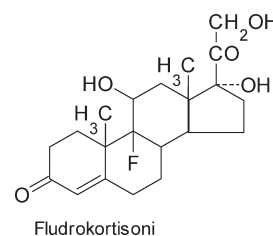


- *anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen*

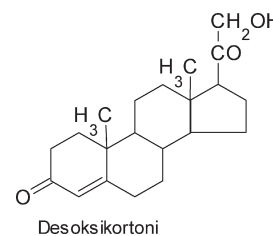
- *interleukiinit, TNF*



- *kliininen vaikutus*



- *immuunivasteet*



Vaikutukset eri elinjärjestelmiin

- *verenkierto* Kortikoidien vaikutukset verenkiertoelimistöön pohjautuvat suurelta osin niiden munuaisvaikutuksiin. Primaariselle aldosteronismille (Connin oireyhtymä) on tyypillistä verenpainetauti ja hypokalemia. Myös Cushingin tautia sairastavilla potilailla on yleensä verenpaine kohonnut. Useimmat glukokortikoidit lisäävät katekoliamiinien verisuonia supistavaa vaikutusta ja lisäävä sydämen minuuttivirtauutta. Puhtaasti glukokortikoidivaikutuksilla kortikoideilla tätä ei juuri tavata sivuvaikutuksena.
- *poikkijuovainen lihas* Addisonin taudille on tyypillistä lihasheikkous, jota on selitetty pääasiassa verenkierron riittämättömyydellä. Primaarisessa aldosteronismissa hypokalemia aiheuttaa lihasheikkoutta. Cushingin taudissa ja suurten glukokortikoidiannosten pitkäaikaisen käytön jälkeen tulee steroidimyopatia, lihaskudoksen kato, jonka mekanismeja ei täysin tunneta.
- *keskushermosto* Sekä liian pienet että liian suuret kortikoidimäärät aiheuttavat häiriöitä keskushermoston toiminnassa. Addisonin tautia sairastavat potilaat ovat usein apaattisia, masentuneita ja ärtyisiä, joskus psykoottisiaakin. Suuret glukokortikoidiannokset aiheuttavat euforiaa, unettomuutta, levottomuutta ja psykooseja. Mekanismeja ei tunneta, mutta ne saattavat liittyä ionien tasapainohäiriöihin. Aivoissa (hypotalamus, hippokampus, locus coeruleus) on sekä glukokortikoidireseptoreita; molempiin sitoutuvat pääasiassa glukokortikoidit.

Kortikoidien farmakokinetiikka

Sekä endogeenisestä että eksogeenisestä hydrokortisonista 75–80 % sitoutuu plasman transkortiiniin (α_1 -globuliiniin = kortikosteroidia sitova globuliini) ja n. 10–15 % albumiiniin. Noin 10 % hydrokortisonista on vapaana verenkierrossa. Vahvat glukokortikoidit (esim. deksametasoni) eivät juuri sitoudu transkortiiniin. Sitoutunut muoto on inaktiivista eikä jarruta kortikotropiinin erittymistä aivolisäkkeestä eikä kortikotropiinia vapauttavan hormonin erittymistä hypotalamuksesta. Sekä hydrokortisonin että transkortiinin pitoisuudet suurenevat raskauden ja estrogeenihoidon aikana. Myös vapaan kortisolin määrä plasmassa kasvaa.

Imeytyminen ja valmisteet

- *imeytyminen* Hydrokortisoni ja useimmat muut kortikoidit imeytyvät suun kautta annettuina. Laskimoon saa ruiskuttaa vain vesiliukoisia glukokortikoidiestereitä (ei mikrokide eikä öljyliuosvalmisteita). Laski-

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

moon annetun kertaruiskeen vaikutus on melko lyhyt (noin 8 tuntia). Ruiskeita on sen vuoksi annettava toistuvasti.

Akuuttien tilojen hoidossa saadaan aikaan nopea systeemivaikutus vesiliukoisilla nopeasti imeytyvillä ruiskutettavilla esterivalmisteilla. Näitä ovat 1) natriumsuksinaattijohdokset esim. hydrokortisonista, prednisolonista, metyyliprednisolonista ja deksametasonista sekä 2) natriumfosfaattijohdokset esim. hydrokortisonista, deksametasonista ja beetametasonista.

Triamsinoloniasetonidi on lihakseen ruiskutettava pitkävaikutteinen glukokortikoidiesteri. Kidesuspensiota ei ruiskuteta lihakseen, koska se aiheuttaa paikallisesti atrofiaa ja absesseja. Kidesuspensio soveltuu nivelten paikallishoitoon. Niveleen ruiskutetaan tavallisesti glukokortikoidin ja puudutteen yhdistelmää (esim. metyyliprednisoloni ja bupivakaiini), jolloin voidaan vähentää kortikoidin aiheuttamaa paikallista ärsytystä.

Kortikosteroideja paikallisesti käytettäessä on mahdollista, että niitä imeytyy systeemisesti vaikuttavia määriä. Iholta imeytymistä tapahtuu etenkin, kun steroidia käytetään suurelle alalle ja se peitetään muovikelmulla. Astman hoidossa alkuvaiheessa käytettävät suhteellisen suuret inhaloitavat glukokortikoidiannokset imeytyvät keuhkojen kautta aiheuttaen mm. jarrutusvaikutuksen aivolisäkkeeseen. Normaaliannoksina inhaloitavien kortikosteroidien systeemiset vaikutukset ovat vähäisiä (ks. luku 30).

o *vesiliukoiset*

o *pitkävaikutteiset*

o *paikalliskäyttö*

Metabolia ja erittyminen

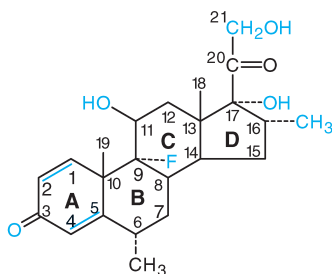
Hydrokortisonin puoliintumisaika plasmassa on 80–110 minuuttia. Vaikutuksen kesto on kuitenkin paljon pitempi eikä se ole suhteessa puoliintumisaikaan plasmassa. Yli 90 % ¹⁴C-merkitystä hydrokortisonista erittyy virtsaan kahdessa vuorokaudessa, lähinnä tetrahydrometaboliitteina ja vain 1 % muuttumattomana. A-renkaan kaksoissidos tai 3-ketoryhmä voivat pelkistyä, ja sen jälkeen tapahtuu glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatiota. Hydrokortisonia hydroksyloivat samat entsyymit kuin fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia. Entsyymi-induktorit voivat vähentää glukokortikoidihoidon vaikutusta. Induktion vuoksi hydrokortisonin hydroksyloitumistuotteen 6-β-OH-kortisolin erityis lisääntyy.

Monien synteettisten glukokortikoidien glukokortikoidivaikutus on huomattavasti pitkäkestoisempi kuin hydrokortisonin, mikä johtuu niiden hitaammasta entsyymaattisesta inaktivaatiosta ja siten pitemmästä puoliintumisajasta. Synteettisiä glukokortikoideja erittyykin suhteellisesti enemmän kuin hydrokortisonia muuttumattomana virtsaan.

• *puoliintumisaika*

• *metabolia*

• *synteettiset*



Kortikoidien rakenne-vaikutussuhteet

Verrattuna hydrokortisonin vaikutuksiin, synteettisillä kortikoideilla on saavutettu lähinnä suurempi anti-inflammatorisen vaikutuksen voimakkuus verrattuna natriumin eritystä estävään vaikutukseen. Molekyylin muutokset ovat johtaneet myös eroihin imeytymisessä, proteiiniin sitoutumisessa, metaboliassa, eritysnopeudessa, membraanienläpäisykyvyssä ja ilmeisesti lähinnä viimeksi mainitusta syystä myös tehossa. Muiden vaikutusten suhteen suurempaa spesifisyyttä ei ole saavutettu.

A-renkaan 4,5-kaksoissidos ja 3-ketoryhmä ovat steroidiaktiivisuuden kannalta välttämättömiä. 1,2-kaksoissidos lisää glukokortikoidi- mutta ei mineralokortikoidivaikutusta ja lisäksi hidastaa eliminaatiota (esim. prednisoni ja prednisoloni).

B-renkaan 9 α -fluorisubstituutio lisää biologista aktiivisuutta. Prednisolonin 6-metyylisubstituution seurauksena syntyvällä metyyliiprednisolonilla on suurempi glukokortikoidiaktiivisuus. Samalla sitoutuminen transkortiiniin vähenee.

C-renkaan 11-hydroksyyliiryhmä on välttämätön glukokortikoidi- mutta ei mineralokortikoidivaikutukselle. Prednisoni ja kortisoni ovat siis tehotomia, kunnes maksan 11- β -hydroksisteroididehydrogenaasi (huom: eri isoentsyymi kuin glukokortikoideja inaktivoiva entsyymi) metaboloit ne aktiivisiksi prednisoloniksi ja hydrokortisoniksi.

D-renkaan 16-metylaatio tai hydroksylaatio poistavat mineralokortikoidivaikutuksen, mutta eivät juuri vaikuta glukokortikoidivaikutukseen. 17 α -hydroksyyliiryhmä lisää glukokortikoidivaikutusta.

21-hydroksyyliiryhmä on välttämätön mineralokortikoidivaikutuksen kannalta ja myös glukokortikoidivaikutus heikkenee sen puuttuessa.

Kortikoidien sivuvaikutukset, varotoimet ja vasta-aiheet

Kortikoidien haitat voidaan jakaa kahteen luokkaan, toisaalta suurten kortikoidiannosten pitkäaikaisen käytön aiheuttamiin vaikutuksiin ja toisaalta pitkäaikaisen hoidon keskeytyessä kehittyvään oireyhtymään.

Glukokortikoidien varsinaiset sivuvaikutukset

Glukokortikoidien sivuvaikutukset (taulukko 42-1) johtuvat antianabolisen (katabolisen) sekä hiilihydraatti-, rasva- ja elektrolyyttitasapainoon kohdistuvien vaikutusten liiallisesta korostumisesta.

- *osteoporoosi*

Osteoporoosi on pitkäkestoisen glukokortikoidihoidon vakavin ongelma. Erityisesti trabekkelit (hohkaluu) ohenevat ja kuorikerros heikkenee. Osteoporoosin kehitystä voidaan hidastaa kalsium- ja D-vitamiinikorvaushoidolla, jolloin kalsiumin imeytyminen suolesta paranee. Kalsitoniinia ja bisfosfonaatteja voidaan käyttää estämään luukatoa. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenikorvaushoito estää glukokortikoidien aiheuttamaa osteoporoosia.

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

Taulukko 42-1. Glukokortikoidien sivuvaikutukset pitkäaikaishoidossa käytettäessä suuria annoksia. Ekvivalentit suun kautta otettavat annokset ja teho.

	Lyhytvaikutteiset			Pitkävaikutteiset				Keskipitkävaikutteiset
	Hydrokortisoni, kortisoni	Prednisoloni, prednisoni	6-metyyli-prednisoni	16-metyleeniprednisoloni, prednyliideeni	Deksa-metasoni	Beeta-metasoni	Fluokortoloni	Triamsinoloni
Osteoporoosi	+++	++	++	++	+++	+++	++	++
Steroidimahahaava	++	+++	(+)	+	++	++	++	++
Aivolisäkeperäinen lisämunuaisatrofia	++	++	++	++	+++	+++	++	++
Natriumin kertyminen, edeema	+++	+	(+)	(+)	+	+	(+)	(+)
Verenpaineen nousu	++	+	(+)	(+)	+	+	(+)	(+)
Kaliumin menetys	++	+	(+)	(+)	+	+	(+)	(+)
Myopatia	++	(+)	(+)	(+)	++	+	(+)	+++
Infektiot	++	++	++	++	++	++	++	++
Psykotrooppinen vaikutus	++	++	+	+	+++	++	+	(+)
Kuukasvoisuus	++	++	+	+	+++	+++	(+)	+++
Hirsutismi	++	++	(+)	(+)	++	++	(+)	++
Purppura, ekkymoosit	++	++	++	+	+++	+++	++	+++
Striat ihossa	+	+	–	–	+	+	–	++
Akne	++	++	+	+	+	+	–	++
Ruokahalun kasvu, painonlisäys	++	++	+	+	+++	+++	+	(+) ¹
Kasvun hidastuminen lapsilla. Kasvuhormonin erityksen esto ²	+	+	+	+	+	+	+	+
Ekvivalentit peroralliset annokset mg (vastaavat usein standarditabletin annosta)	20 25	4 5	4	6	0,75	0,5	5	4
Anti-inflammatorinen vaikutus	1 ja 0,8	3–4 ja 2,5–3,5	5		20–30	20–35		5
Glukokortikoidivaikutus	1 ja 0,8	4 ja 5	5		30			
Mineralokortikoidivaikutus	1 ja 0,8	0,3	–		–	–		–
Puoliintumisajat plasmassa	80– 100 min 30 min	200 min 60 min	200 min		200 min	300 min	15–17 h	300 min
Aivolisäkkeen kortikotropiininerityksen eston kesto (suurilla annoksilla)		30–36 h			66–78 h			48–54 h
Cushingin taudin oireiden kynnsarvo	40 ja 50 mg	10 ja 10 mg	8 mg	18–24	mg 2 mg	2 mg	7,5 mg	

Sivuvaikutuksen aste:

– = ei sivuvaikutuksia

(+) = hyvin harvoin

+ = vähän

++ = selviä sivuvaikutuksia

+++ = vahvoja sivuvaikutuksia

Suurina annoksina = yli 10 mg prednisolonekvivalenttia

Pitkäaikaishoito = yli 3 kuukautta

¹voi liittyä painonlaskua ja ruokahaluttomuutta

²pitkäaikaishoidossa

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *infektiot* Suurentunut infektoriski johtuu kortikoidien vaikutuksista immuunijärjestelmään. Systeemisessä käytössä glukokortikoidit voivat vähentää infektioreseptenssiä ja heikentää puolustusmekanismeja infektiota vastaan, reaktivoida rauhoittuneita infektiopesäkkeitä esim. tuberkuloosissa, peittää infektion merkit ja lisätä infektioiden leviämistä. Glukokortikoidihoito vaikeuttaa infektion varhaista paikantamista ja toteamista, koska tulehdusoireet puuttuvat. Samalla infektion yleistymistäipumus voimistuu, koska elimistön vastustuskyky on heikentynyt.
- *vaikutukset silmään* Glukokortikoidit vaikuttavat silmään monin tavoin. Paikallinen silmän glukokortikoidihoito voi suurentaa terveekin silmän sisäistä painetta, mutta erityisesti silloin, kun paine on kohonnut. Glaukooma onkin pitkäkestoisen silmän paikallishoidon vasta-aihe. Pitkäaikainen kortikoidihoito aiheuttaa toisinaan subkapsulaarisen silmän linssin takaosan kaihin. Glukokortikoidit saattavat lisätä paikallisesti silmässä sieni- ja virusinfektioiden leviämistä. *Herpes simplex* -virusinfektiossa kortikoidien paikalliskäyttö on vasta-aiheinen, sillä silmän sarveiskalvo voi silloin samentua pysyvästi.
- *mahahaava* Mahalaukun limakalvo saattaa atrofioidua kortikoidihoidon vaikutuksesta, ja tämä voi johtaa peptisen haavauman syntyyn. Riski on lisääntynyt pitkäaikaishoidossa ja etenkin niillä, joilla on aikaisemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava. Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö lisää riskiä.
- *verensokeri* Suurentunut verensokeripitoisuus eli steroididiabetes on seurausta glukokortikoidien katabolisista vaikutuksista, glukoneogeenisiin kiihtymisestä ja insuliiniherkkyttä heikentävästä vaikutuksesta.
- *keskushermosto* Keskushermostovaikutuksia on useilla glukokortikoideilla, selvimmin deksametasonilla ja beetametasonilla. Niillä on lievä euforisoiva, ”psykyä stimuloiva” vaikutus. Eräissä tapauksissa kortikoidihoito provosoi jopa psykoottisia tiloja.
- *verenpaine* Vesi- ja elektrolyyttitasapainoon vaikuttavat glukokortikoidit voivat kohottaa verenpainetta. Syynä on natriumin ja veden retentio, joka johtaa solunulkoisen nesteiden tilavuuden suurenemiseen. Glukokortikoidit voivat lisätä kaliumin erittymistä munuaisissa, mikä lienee osasyynä lihasheikkouteen. Kalsiumin erityis virtsaan voi myös lisääntyä.
- *Cushingin oireyhtymä* Suuret glukokortikoidiannokset aiheuttavat pitkään käytettyinä Cushingin taudin oireita, joita ovat kyömynskaisuus, kasvojen pyöristyminen, kohonnut verenpaine, veren glukoosipitoisuuden suureneminen, glukoositoleranssin väheneminen ja glukosuria, seerumin natriumpitoisuuden suureneminen ja kaliumipitoisuuden väheneminen, osteoporoosi, luu-, lihas-, ja ihokudoksen heikkeneminen, ihoatrofia (etenkin vahvoja glukokortikoideja paikallisesti käytettäessä), spontaanit murtumat ja striajuosteiden kehittyminen vatsan ihoon, lihaksiston väheneminen, lisämunuaisatrofia, akne, hirsutismi ja hyperlipidemia, amenorrea ja mahahaava sekä lapsilla kasvun hidastuminen. Nesteretentio ja turvotus ilmenevät selvimmin sydämen vajaatoiminnassa, joka onkin hydrokortisonin vasta-aihe. Rasva-

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

kudoksen jakautuminen muuttuu: rasva kertyy niskaan ja vatsaan ja vähenee raajoista. Pienimmät Cushingin taudin oireita aiheuttavat glukokortikoidiannokset ovat kirjallisuuden mukaan seuraavat: 50 mg kortisonia, 40 mg hydrokortisonia, 10 mg prednisonia tai prednisolonia, 8 mg metyyliprednisolonia tai triamsinolonia, 4 mg parametasonia, 2 mg deksa- tai beetametasonia ja 7,5 mg fluokortolonia vuorokaudessa.

Sivuvaikutusten ehkäisy

Useimmat glukokortikoidien sivuvaikutukset ovat riippuvaisia annoksesta, hoidon kestosta sekä siitä, mitä johdosta käytetään. Pääsääntö on, että glukokortikoideja annetaan pieninä annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa tai paikallisesti. Vaikka niitä akuuteissa tiloissa annetaan joskus lyhyen aikaa suurinakin annoksina, on annos pienennettävä asteittain muutamassa päivässä oireet hallitsevaksi ylläpitoannokseksi.

Pitkäaikaishoidossa otetaan huomioon glukokortikoidin vaikutus endogeeniseen kortikosteroidin vuorokausirytmiiin, ja lääke annetaan, jos mahdollista, joka toinen päivä (Addisonin taudissa luonnollisesti joka päivä). Rasituksen lisääntyessä vamman, leikkauksen ja joskus sairauden yhteydessä on glukokortikoidiannosta suurennettava ohimenevästi rasitusta vastaavaksi.

- *annos*
- *kesto*
- *johdos*

- *pitkäaikaishoito*

Glukokortikoidihoidon keskeyttämisen aiheuttama oireyhtymä

Glukokortikoidihoidon aikana aivolisäkkeen ACTH-eritys ja samalla myös lisämunuaiskuoren hydrokortisonineritys vähenevät. Glukokortikoidien jarrutusvaikutus aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaan määräytyy annoksesta, aineenvaihdunnan nopeudesta ja puoliintumisajasta sekä hoidon kestosta. Jarrutusvaikutus ilmenee, jos annos on yli 30 mg/vrk hydrokortisonia tai 10mg/vrk prednisolonia. Suuria annoksia yli neljä kuukautta käytettäessä seurauksena on lisämunuaiskuoren atrofia. Glukokortikoidihoidon keskeytyessä plasman kortikotropiinipitoisuus suurenee hitaasti normaaliksi samalla kuin endogeenisen glukokortikoidin pitoisuus. Pitkäaikainen glukokortikoidihoito on keskeytettävä aina asteittain, esim. vähentämällä annosta 1/4:lla viikossa, kunnes saavutetaan ns. korvaushoito-taso. Lisämunuaiskuoren toipuminen voi kuitenkin viedä jopa 1–2 vuotta. Stressitilanteiden yhteydessä on syytä antaa ylimääräistä steroidia, yleensä hydrokortisonia.

- *oman erityksen väheneminen*
 - *aivolisäke*
- *lisämunuainen*

Aivolisäkkeeseen kohdistuvaa jarrutusvaikutusta voidaan pyrkiä välttämään antamalla lyhytvaikutteisia glukokortikoideja plasman kortikosteroidipitoisuuden vuorokausirytmiiä seuraten: suurin annos annetaan aikaisin aamulla luonnonhormonin eritysmaksimin jälkeen, esim. klo 8. Toinen mahdollisuus on vuoropäivähoito, jolloin yhden

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

vuorokauden minimiannos annetaan joka toinen aamu klo 8 kaksinkertaisena. Pitkävaikutteiset kortikoidit eivät luonnollisestikaan sovi vuoropäivähoitoon.

- *keskeytskriisi* Glukokortikoidihoidon yhtäkkinen keskeyttäminen, joka on vasta-aiheinen, johtaisi rasisitilanteissa Addisonin taudin kriisivaihetta vastaavaan lisämunuaiskuoren vajaatoimintatilaan eli ”steroid withdrawal” -oireyhtymän. Tällöin voi ilmetä mm. ruoansulatuskanavan yleisoireita (ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua), väsymystä, laihtumista, mielialan laskua, päänsärkyä, kuumetta sekä nivel- ja lihassärkyjä. Pitkäaikaista systeemistä steroidihoitoa saavalla potilaalla tulisi aina olla hätätilanteiden varalta mukanaan kortti, josta käytetty hoito ilmenee. Tähän voi hyvin käyttää SOS-passia.

Kortikosteroidien kliininen käyttö

Kortikosteroidihoito on 1) spesifistä lisämunuaistoiminnan vajaavuuden korvaushoitoa Addisonin taudissa sekä aivolisäke- ja hypotalamusperäisessä lisämunuaisten vajaatoiminnassa tai 2) oireita helpottavaa, palliatiivista ja epäspesifistä anti-inflammatorista, anti-allergista sekä immunosuppressiivista hoitoa. Valtaosa kortikoidien käytöstä on oireenmukaista hoitoa.

Spesifinen korvaushoito endokriinisissä sairauksissa

Addisonin tauti

- *hydrokortisoni* Lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoiminnan korvaaminen pelastaa hengen. Hydrokortisoni soveltuu parhaiten sekä primaarisen että sekundaarisen lisämunuaisten vajaatoiminnan korvaushoitoon. Kroonisessa korvaushoidossa lääke annetaan suun kautta vuorokausirytmien mukaisesti, yleensä 2/3 annoksesta aamulla ja 1/3 illalla. Hydrokortisoni vähentää Addisonin taudin oireita: ruoansulatuskanavan oireita (ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksennuksia), yleisoireita (lihasheikkoutta, laihtumista, hypoglykemiaa), verenkierto- ja elektrolyyttihäiriöitä (verenpaineen laskua, hyponatremiaa ja hyperkalemiaa) sekä pigmentaatiota. Pelkästään glukokortikoidivaikutuksiset glukokortikoidit eivät sovi Addisonin taudin hoitoon, koska ne eivät lisää natriumin kertymistä.
- *fludrokortisoni* Addisonpotilaat tarvitsevat aina mineralokortikoidilisän, nykyisin tavallisimmin fludrokortisonia (0,1–0,2 mg/vrk). Fludrokortisonin sivuvaikutukset pitkäaikaishoidossa ovat painon nousu, turvotus, verenpaineen nousu, kaliumin kato, sydämen vajaatoiminta sekä natriumin retentio. Mineralokortikoidilisä vähentää ortostaattista hypo-

toniataipumusta. Kuitenkin sekundaarisessa aivolisäke- tai hypotalamusperäisessä lisämunuais toiminnan vajavuudessa ei useinkaan tarvita mineralokortikoidilisiä sen vuoksi, että aldosteronin eritystä ei ohjaa kortikotropiini, vaan reniini-angiotensiinijärjestelmä.

Leikkauksen aiheuttama rasitus lisää normaalisti 4–5 vrk:n ajaksi lisämunuaisen kuorikerroshormonien pitoisuutta plasmassa ja metaboliatuotteiden erittymistä virtsaan. Eritys on hyvin vilkasta myös vanhuksilla. Huippueritys toisena leikkauksen jälkeisenä vuorokautena on 4–6 kertaa niin suuri kuin lepoeritys. Myös hypovolemia, kuume, infektio, hypoglykemia ja kipu voivat lisätä kortikosteroidien eritystä.

- *stressi*

Muut endokriiniset häiriöt

Hydrokortisonia käytetään myös kongenitaalisessa lisämunuais hyperplasiassa aivolisäkkeen kortikotropiinin erityksen suppressioon, jolloin samalla adrenogenaalisen oireyhtymän oireet lievittyvät ja pituuskasvu jatkuu, kun luiden epifyysilinjat pysyvät avoimina. Lisämunuaiskuoren 21- β -hydroksylaasiensyysin synnynnäinen puute johtaa adrenogenaaliseen oireyhtymään, naisilla virilisaatioon ja miehillä varhaiskukypsyyteen (*macrogenitosomia praecox*). Hydrokortisonin puutteellista synteesiä seuraa kompensatorinen kortikotropiinin erityksen lisääntyminen. Nämä potilaat tarvitsevat hydrokortisonia ja pieni osa potilaista suolakadon takia myös mineralokortikoidia, esimerkiksi fludrokortisonia 0,05–0,2 mg/vrk.

- *lisämunuais hyperplasia*

Glukokortikoidien palliatiivinen eli epäspesifinen farmakologinen käyttö

Systeminen käyttö muissa sairauksissa

Kroonisessa nivelreumassa prednisolonin (tai muun synteettisen glukokortikoidin) käyttö tulisi pyrkiä rajoittamaan taudin akuuttien vaiheiden hoitoon, jos muu hoito ei lievitä oireita riittävästi. Se helpottaa nivelvaivoja voimakkaan anti-inflammatorisen vaikutuksensa perusteella. Systemistä hoitoa useammin on tarpeen jonkin nivelen paikallinen hoito systeemivaikutusten välttämiseksi. Silloin annetaan niveleen vaikealiukoisia glukokortikoidiestereitä. Jänne- ja burSATulehduksissa voidaan oireita samoin lievittää. Äkillisessä kuume-reumassa prednisolonia annetaan, jos samalla on kardiitin oireita.

Kollageenisairauksissa kortikoideja käytetään ylläpitohoitoon ja taudin pahetessa, esimerkkeinä *lupus erythematosus disseminatus* (LED) akuutin kriisin sekä sen munuaiskomplikaation ja vaikeiden nivelvaivojen hoito sekä dermatomyosiitin, systeemisen skleroderman, vaskuliittien ja sarkoidoosin hoitoon, jos potilaalla on keuhko- ja silmämuutoksia.

Glukokortikoideilla on merkitystä myös vaikeissa äkillisissä iho-sairauksissa, kuten pemfiguksessa, lääkeihottumassa, sokin oirein

- *reumasairaudet*

- *kollageenisairaudet*

- *ihotaudit*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Valmisteita

Hydrocortisonum, hydrokortisoni (Cortril[®], Dermacort[®], Hydrocortison Orion[®], Hydrocortison Leiras[®], Kyypakkaus[®], Mildison[®], Pantyson[®], Sibicort[®], Solu-Cortef[®], Terra-Cortril[®], Uniderm[®]); hydrokortisoni-17-butyraatti (Bucort[®], Duocort[®], Locoid[®], Locoidol[®]); hydrokortisoniasetaatti (Apocort[®], Colifoam[®], Nutracort[®], Terra-Cortril-P[®], Xyloproct[®])
Mometasoni furoas, mometasonifuroaatti (Elocon[®], Nasonex[®])
Clobetasonum, klobetasonibutyraatti (Emovat[®])
Triamcinolonum, triamsinoloniasetonidi (Aftab[®], Aureocort[®], Kenacort-T[®], Nasacort[®], Pevisione[®]); triamsinoloniheksasetonidi (Lederspan[®])
Prednisolonum, prednisoloni (Di-Adreson-F Aquosum[®], Pred Forte[®], Predniment[®], Prednisolon[®], Scheriproct[®], Septison[®], Ultracortenol[®])
Prednisonum, prednisoni (Prednison[®])
Flumetasonum, flumetasonipivalaatti (Locacorten-Vioform[®])
Desonidum, desonidi (Apolar[®])
Desoximetasonum, desoksimetasoni (Ibaril[®])
Dexamethasonum, deksametasoni (Decadron[®], Dexametason[®], Dexatopic[®], Maxitrol[®], Oftan Dexa[®], Oradexon[®], Otomize[®], Sofradex[®])
Clobetasolum, klobetasoli-17-propionaatti (Dermovat[®])
Alclometasoni dipropionas, alclometasonidipropionaatti (Legederm[®])
Fludrocortisonum, fludrokortisoni (Florinef[®])
Beclometasonum, beklometasonidipropionaatti (Aerobec, Beclomet[®], Beclonasal[®], Beconase Aqua[®], Becotide[®])
Betamethasonum, beetametasoni (Betapred[®], Celeston Chronodose[®]); beetametasonidipropionaatti (Diproderm[®], Diprolen[®], Diprosalic[®]); beetametasonivaleraatti (Bemetson[®], Bemetson-K[®], Betnovat[®], Bettamousse[®], Celestoderm[®])
Budesonidum, budenosidi (Budesonid Generics[®], Cortivent[®], Entocort[®], Pulmicort[®], Rhinocort[®])
Methylprednisolonum, metyyilprednisoloni (DepoMedrol[®], Medrol[®], Solomet[®], SoluMedrol[®]); metyyilprednisoloniaseponaatti (Advantan[®])

alkavissa allergisissa reaktioissa, Lyellin oireyhtymässä, Stevens–Johnsonin oireyhtymässä (*erythema exudativum multiforme*) sekä vaikeassa psoriaasissa. Ne ovat hengen pelastavia anafylaktisessa sokissa (vesiliukoisina johdoksina laskimoon), angioneuroottisessa edeemassa ja status asthmaticuksessa. Anafylaktisessa sokissa on muistettava aina antaa myös adrenaliinia (yleensä subkutaanisesti), jonka vaikutukset tulevat esille muutamassa minuutissa. Käärmeenpuremien ja hyönteisten pistojen hoitoon on mahdollista saada reseptittä hydrokortisoni- ja deksametasonitabletteja.

Glukokortikoideja on annettu autoimmuunivaihtelussa hemolyttisessä anemiassa, idiopaattisessa trombosytopeeniasessa purpurassa ja eri leukemiamuotojen sekä lymfoomien hoidossa sytos-taattien ohella. Viimeksi mainituissa neoplastisissa sairauksissa ne aiheuttavat luuydinsuppressiota. Immunosuppressiivista vaikutusta käytetään hyödyksi myös mm. elintensiirtojen jälkeen. Vaikka tavanomaiset annokset eivät vaikuta IgG- ja IgE-immunoglobuliinien määrään, suuret annokset voivat estää immunoglobuliinien synteesiä.

Eräissä nefrootisen oireyhtymän muodoissa glukokortikoidit vähentävät proteinuriaa ja lisäävät diureesia. Ne lisäävät diureesia myös, kun maksakirroosi on aiheuttanut askitesta.

Tulehduksellisten suolistosairauksien, colitis ulcerosan ja Crohnin taudin, oireiden lievittäjinä glukokortikoidit eivät ole ensisijaisia, mutta niitä käytetään taudin fulminantissa muodossa usein myös peräruiskeina.

Glukokortikoideja on kokeiltu myös aivoedeeman hoidossa hius-suonten ja veri-aivoesteen läpäisevyyden vähentämiseksi. Traumaattisen tai hypovoleemisen sokin hoidossa glukokortikoidien tehoa ei ole voitu osoittaa.

Paikallinen käyttö muissa sairauksissa

Glukokortikoideja voidaan ruiskuttaa paikallisesti niveliin, niitä voidaan antaa inhalaationa keuhkoputkistoon ja nenän limakalvolle, ja käyttö iholle paikallisesti on myös tavallista. Paikallisesti glukokortikoideja käytetään jonkin verran silmän ja korvan alueelle.

Inhalaatio

Inhalaationa käytettävät beklometasoni, budesonidi ja flutikasoni ovat saavuttaneet vakiintuneen aseman astman hoidossa. Hoidon alussa käytetään suuria annoksia, mutta oireiden rauhoittuttua annos pienennetään ylläpitotasolle. Suurina annoksina ne aiheuttavat myös systeemivaikutuksina mm. kortikotropiinin erityksen vähenemistä.

Ylläpitoannoksina inhaloitavat glukokortikoidit vaikuttavat paikallisesti anti-inflammatorisena aineena keuhkoputkien limakalvoilla. Inhaloitavat kortikoidit parantavat astmassa uloshengityksen

42. Lisämunuaisen kuorikerroshormonit

huippuvirtausta ja sekuntikapasiteettia. Ne soveltuvat astman pitkäaikaishoittoon mutta eivät kohtausvaiheen hoitoon. Astman hoidossa käytettävät glukokortikoidit on esitelty tarkemmin luvussa 30.

Nivelten paikallishoito

Pitkävaikutteisia glukokortikoidien kidesuspensiomuotoisia aseattiestereitä annetaan paikallishoitona tavallisesti vain yhteen tai muutamaan niveleen. Niitä ei saa ruiskuttaa infektoituneeseen niveleen eikä silloin, kun nivelen lähellä on bakteeri-infektio. Tällaisia valmisteita on saatavana hydrokortisonista, prednisolonista ja metyyliprednisolonista sekä myös fluoratuista kortikoideista. Olennainen ero valmisteiden välillä on vaikutuksen kestossa.

Paikallishoito vähentää nivelten arkuutta ja turvotusta, parantaa nivelen liikkuvuutta ja normaalistaa nivelnesteen määrää ja koostumusta. Glukokortikoidien paikallishoidon vaikutus kohdistuu nivelkalvoon ja reumassa keskeisiin tulehdussoluihin. Nivelkalvossa ne stabilisoivat lysosomien kalvoja ja ne estävät tulehdussolujen sytokiinituotantoa (ks. edellä). Vaikka glukokortikoidi ei pysty pysäyttämään nivelreuman etenemistä, se lievittää sen oireita, jopa 90 %:lla potilaista. Nivelten paikallishoidossa käytetään usein glukokortikoidien pitkävaikutteisia fluorijohdoksia. Glukokortikoidit eivät niveleen ruiskutettuna yleensä aiheuta systeemivaikutuksia, vaikka ne saattavat jonkin verran imeytyä elimistöön.

Ruiskutus on suoritettava aseptisesti, ettei niveleen synny bakteeri-infektiota. Ruiskutus voi aiheuttaa joskus niveloireiden ohimenevää pahenemista ja kidesynoviitin. Kidesynoviiteissa voi nivelkalvon pintasoluissa esiintyä valkosoluja, joissa on steroidikiteitä. Koska kidesuspensiot voivat aiheuttaa voimakkaampia reaktioita pienissä nivelissä, niihin on mieluummin käytetty vesiliukoisia glukokortikoidijohdoksia. Kidesuspensiot voivat aiheuttaa ohimenevää niveläräytystä ja kipua. Usein niitä annetaankin yhdessä puudutteen kanssa.

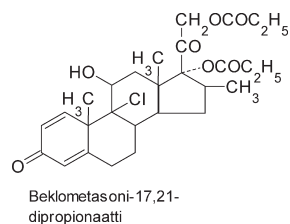
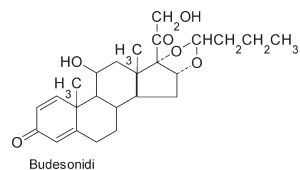
Ihosairauksien paikallishoito

Glukokortikoidien käyttö ihotautien systeemisessä hoidossa on selostettu edellä. Melkein kaikki ihovoiteiden glukokortikoidit ovat veteen huonosti liukenevia estereitä. Glukokortikoideja käytetään ihon paikallishoidossa emulsiovoiteina, voiteina, öljyinä, liuoksina, emulsioina tai aerosoleina (taulukko 42-2).

Glukokortikoidit vaikuttavat ihotaudeissa hyvin ja nopeasti jo pieninä pitoisuuksina. Yleensä hoitoon valitaan mahdollisimman pienet pitoisuudet ja lievimmät valmisteet. Takyfylaksiaa anti-inflammatorista vaikutusta kohtaan ei yleensä tavata.

Glukokortikoidit vähentävät ihon paikallishoidossa tulehdusta (antiflogistinen vaikutus), vetistystä (antieksudatiivinen vaikutus), liiallista soluproliferaatiota (antiproliferatiivinen vaikutus) ja kutinaa (antipruriginosinen vaikutus).

Paikalliseen depotvaikutukseen pyrittäessä on tutkittu, kuinka kauan glukokortikoidien vaikutus ihossa kestää ja miten suuri osa niistä imeytyy ihosta. Glukokortikoidien imeytymisen ja paikallisen anti-inflammatorisen voimakkuuden mittana on niiden aiheuttama



Taulukko 42-2. Paikalliskortikosteroidien luokitus heikosta vahvimpaan valmiste-ryhmään (yleensä emulsiovoide tai voide) ja niiden pitoisuudet ja käyttö.
*Fluorittomia johdoksia.

Ryhmä I (kasvoihin ja lieviin tulehdustiloihin muualla)

*Hydrokortisoni-21-asetaatit 0,25–1 %
*Metyyliprednisoloniasetaatti 0,25 %
*Prednisoloni 0,5 %

Ryhmä II (Lieviin tulehdustiloihin, kasvoihin vain lyhytaikaisesti)

Alklometasonidipropionaatti 0,05 %
Deksametasoni 0,3 %
Desonidi 0,1 %
Flumetasonipivalaatti 0,02 %
Fluorimetoloni 0,05 %
Fluprednideeniasetaatti 0,1 %
*Hydrokortisoni-17-butyraatti 0,1 %
Klobetasonibutyraatti 0,05 %
Triamsinoloniasetonidi 0,1 %

Ryhmä III (Atooppinen ekseema; 1–2 viikkoa kerrallaan)

Beetametasonivaleraatti 0,1 %
Desoksümetasoni 0,25 %
Diflukortolonivaleraatti 0,1 %
Fluokortoloniasetonidi 0,025 %
Fluosinoloniasetonidi 0,025 %
Fluosinonidi 0,05 %
Fluokortolonikapronaatti, pivalaatti 0,25 %
*Metyyliprednisoloniaseponaatti 0,1 %
Mometasonifuroaatti 0,1 %

Ryhmä IV (Psoriaasi)

Beetametasonidipropionaatti 0,05 %
Halsinonidi 0,1 %
Klobetasoli-17-propionaatti 0,05 %

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 42-3. Eräiden anti-inflamatoristen steroidien suhteelliset verisuonia supistavat tehot ihmisiholla.

Steroidi	Teho
Hydrokortisoni	1
Beetametasoni (alkoholi)	8
Fluosinoloni-16,17-asetonidi	1 000
Beetametasoni-17-valeriaatti	3 600
Beetametasoni-17,21-dipropionaatti	5 000

ihon paikallisten verisuonten supistus, joka korreloi kohtalaisen hyvän kliiniseen tehoon ja on kortikoidien vahvuusluokituksen perusta (taulukko 42-3).

Normaalikäytössä glukokortikoidivoiteella on verrattain vähäinen systeemivaikutuksen vaara muulloin kuin suuria ihoalueita hoidettaessa ja etenkin käärehoidossa. Systeemivaikutus riippuu voiteen imeytymisestä ihosta, ja tähän vaikuttavat ihonkohta, sarveiskerroksen paksuus, suojaside ja voidepohja. Imeytymisessä eri ihoalueilta voi olla jopa monikymmenkertaisia eroja ihon paksuuden mukaan.

Halogeenipitoisia vahvoja glukokortikoideja käytetään mieluummin pienille ihoalueille lyhytaikaisesti ja vain hydrokortisonia laajemmille alueille tai pitkäaikaisesti. Luonnon hydrokortisoni tunkeutuu hitaammin ihon läpi ja sen teho vähenee nopeammin kuin halogeeniglukokortikoidien. Sen vuoksi se aiheuttaa ihoa hoidettaessa paljon vähemmän sivuvaikutuksia kuin halogeeniglukokortikoidivoiteet. Glukokortikoideja on annettu myös yhdessä mm. antiseptisten valmisteiden (klooriheksidiini) tai antibioottien kanssa (esim. neomysiini). Voimakkaat halogeeniglukokortikoidit voivat aiheuttaa ihon ohenemista (ihoatrofiaa), orvaskeden ja verinahan atrofiaa, kollageenin ja sidekudosväliaineen synteessin hidastumista, jolloin voi muodostua arpimaisia strioja ja verenpurkauksia. Lisäksi ne voivat edistää infektiön kehittymistä, haitata varsinkin muovisiteen alla ihon regeneroitumista ja ihovaurion paranemista, lymfosyyttien reaktioita ja fagosytoosia sekä vähentää ihonalaista rasvakudosta.

Raimo K. Tuominen