

Глюкокортикоидна терапия и надбъбречна супресия (II част)

Едновременно приложение на глюкокортикоидите с други медикаменти

Повишено внимание е необходимо при едновременно приложение на глюкокортикоиди с други медикаменти поради възможни взаимодействия. Някои медикаменти повлияват на метаболизма на стероидите, което засилва или понижава глюкокортикоидния ефект в таргетните тъкани (табл. 4, 5 и 6)^{1, 8, 11}.

Прогнозиране на глюкокортикоид-индуцираната супресия на НРА

Обсъждат се няколко предиктори на глюкокортикоид-индуцираната супресия на оста НРА, най-важните от които са:

Вид и мощност на използвания глюкокортикоид

Дългодействащите препарати (табл. 1) имат по-дълъг тъканен полуживот и индуцират състояние на хроничен тъканен хиперкортизоланизъм, повишавайки вероятността за супресия на НРА. Следователно

с най-слаба мощност и най-ниска супресивна активност са хидрокортизон и кортизон ацетат. Преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и триамцинолон имат умерена, а дексаметазон – продължителна супресивна активност.

Системна спрямо локална терапия

Системната глюкокортикоидна терапия, особено парентералната, има по-висок супресиращ потенциал върху оста НРА. Супресия на НРА обаче, както и други системни странични ефекти, могат да възникнат и при инхалационно, топикално и интраокуларно приложение на глюкокортикоидите; това зависи от системната бионаличност на медикамента^{19, 40, 41, 77, 96, 99, 108}.

Ежедневна спрямо алтернираща терапия

Най-нисък е рискът от развитие на надбъбречна недостатъчност при прием на глюкокортикоидите в алтерниращи дни преди да настъпи супресия на НРА^{3, 6, 38, 114}.

Множествени дози и нощни дози

Приложението на глюкокортикоидите в няколко дози през деня носи още по-висок риск от супресия на оста НРА. Вечерният прием на глюкокортикоиди

Медикамент	Страничен ефект	Забележка
Амфотерицин В	Хипокалиемия	Често проследяване на калиевите нива
Дигиталисови гликозиди	Дигиталисова токсичност Хипокалиемия	Често проследяване на калиевите нива
Растежен хормон	Липса на ефективност	–
Калий-елиминиращи диуретици	Хипокалиемия	Често проследяване на калиевите нива
Ваксини от живи атенюирани вируси	Тежки генерализирани инфекции	–

Табл. 4. Взаимодействия между глюкокортикоидите и други медикаменти¹

Медикамент	Плазмено ниво на медикамента	Забележка
Аспирин	Понижено	Повишен метаболизъм или клирънс Проследяване на нивото на салицилатите
Кумаринови антикоагуланти	Понижено	Често проследяване на протромбиновото ниво
Циклофосфамид	Повишено	Инхибиция на чернодробния метаболизъм
Циклоспорин	Повишено	Инхибиция на чернодробния метаболизъм
Инсулин	Понижено	Ажустиране на дозата на медикамента
Изониазид	Понижено	Повишен метаболизъм и клирънс
Орални хипогликемични медикаменти	Понижено	Ажустиране на дозата на медикамента

Табл. 5. Ефекти на глюкокортикоидите върху плазмените нива на други медикаменти^{1, 2}

Медикамент	Плазмено ниво на глюкокортикоидите	Забележка
Антиациди	Понижено	Възможна физикална абсорбция до антиацид
Карбамазепин	Понижено	Повишена активност на цитохром P450
Холестирамин	Понижено	Понижена гастро-интестинална абсорбция на глюкокортикоидите
Колестипол	Понижено	Понижена гастро-интестинална абсорбция на глюкокортикоидите
Циклоспорин	Повишено	Инхибиция на чернодробния метаболизъм
Ефедрин	Понижено	Вероятно повишен метаболизъм
Еритромицин	Повишено	Нарушено елиминиране
Митотан	Понижено, с повишение на концентрацията на транскортин	Ненадеждно плазмено ниво на кортизола Ажустиране на дозата на глюкокортикоидите
Орални контрацептиви	Повишено	Нарушено елиминиране, повишено свързване с протеините
Фенобарбитал	Понижено	Повишена активност на цитохром P450 Ажустиране на дозата на глюкокортикоидите
Фенитоин	Понижено	Повишена активност на цитохром P450 Ажустиране на дозата на глюкокортикоидите
Рифампин	Понижено	Повишена активност на цитохром P450 (?) Ажустиране на дозата на глюкокортикоидите
Тролеангомицин	Повишено	Нарушено елиминиране

Табл. 6. Ефект на други медикаменти върху плазменото ниво на глюкокортикоидите¹

те потиска нормалния сутрешен пик на АСТН, което води до още по-изразена надбъбречна супресия. Когато е възможно, се препоръчва глюкокортикоидите да се приемат в една доза сутрин. Еднократният дозов режим е възможен при глюкокортикоидите с умерено или продължително действие – преднизон, триамцинолон, дексаметазон. Краткодействащите хидрокортизон и кортизон ацетат обикновено се прилагат два пъти дневно – при събуждане и около 17 часа. За да се наподобят нормалният денонощен ритъм на кортизоловата секреция, 2/3 от дозата на глюкокортикоида се приемат сутрин, а останалата 1/3 – следобед^{19, 115, 116}.

Продължителност и кумулативни дози на глюкокортикоидната терапия

Въпреки че продължителността и кумулативната доза на глюкокортикоида е прогностичен фактор за потенциала за развитие на супресия на НРА, няколко проучвания показаха, че продължителността и дозата на глюкокортикоидната терапия е ориентировъчен предиктор за супресия на оста НРА^{6, 117–119}. Надбъбречната недостатъчност е изключително рядка при пациенти с продължителност на терапията до една седмица^{120, 121}. При така наречената „краткосрочна“ 14-дневна системна терапия с глюкокортикоиди, приемана за безопасна, при пациенти с остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест е документирана супресия на НРА³⁹.

Кушингоидни симптоми

При пациентите със синдром на Кушинг, изявил се в резултат на глюкокортикоидна терапия, е по-ве-

роятно развитието на супресия на НРА и надбъбречна атрофия¹⁹.

Смята се, че най-добрият предиктор на супресията на НРА е дозата на глюкокортикоида⁶. Силна зависимост е установена между поддържащата доза преднизон над 5 mg дневно и понижен отговор при АСТН стимулация¹²². Смята се, че повишена вероятност за развитие на НРА супресия има при пациентите, които приемат високи дози (над 20–30 mg преднизилон или еквивалент) на системна терапия за продължителен период от време (над три седмици), и пациентите с кушингоидни симптоми.

Прекратяване на глюкокортикоидната терапия

Прекратяването на глюкокортикоидната терапия е индицирано, когато вече е постигнат максимален терапевтичен ефект или когато са настъпили сигнификантни странични ефекти, които не могат да бъдат контролирани, като психоза, захарен диабет, тежка хипертония и инвалидизираща остеопороза. Целта на успешното прекратяване на глюкокортикоидната терапия е бързо преминаване от състояние на тъканен хиперкортизолизъм до състояние на пълно прекратяване на екзогенен внос на глюкокортикоиди без активиране на подлежащите тъкани и без развитие на надбъбречна недостатъчност или друга глюкокортикоидна зависимост. Въпреки че няма официални препоръки за прекратяване на глюкокортикоидната терапия, публикувани са няколко режима. В клиничната практика преобладаващата част от клиницис-

тите разработват свои собствени режими. Общото между тях е, че прекратяването на глюкокортикоидната терапия не трябва да бъде внезапно¹⁹.

Систематичен обзор, публикуван през 2002 г., обхваща резултатите от девет рандомизирани, контролирани клинични проучвания, седем от които изследват различни глюкокортикоидни терапевтични режими при бронхиална астма и хронична обструктивна белодробна болест. Този обзор не посочва сигнификантна разлика между бързото и бавното прекратяване на терапията по отношение на честотата на екзацербация и релапс на болестта, което показва, че бавното прекратяване на терапията вероятно не е свързано с по-добра прогноза за подлежащото заболяване. Същият анализ обаче подчертава липсата на достатъчно данни за сигурността и ефективността на прекратяването на глюкокортикоидната терапия при много хронични болести и необходимостта от допълнителни проучвания в тази насока¹¹⁶.

По правило при пациентите, приемали глюкокортикоид за по-малко от две седмици, независимо от дозата, има нисък риск за развитие на супресия на НРА оста; тези пациенти могат да спрат глюкокортикоидите внезапно, без период на понижаване на дозата. Изключение от това правило са пациентите, които често приемат „кратки“ стероидни курсове, например при терапия на астма. При хронична глюкокортикоидна терапия целта е бързо редуциране на терапевтичната доза до физиологично ниво (еквивалентно на 7.5 mg преднизолон), например чрез понижаване на дозата с 2.5 mg на всеки 3–4 дни в продължение на няколко седмици, за да се създадат условия за възстановяване на функцията на НРА^{3,19}.

Тъй като глюкокортикоидната терапия се провежда при пациенти с подлежащи заболявания, се препоръчва да бъдат проследявани всички клинични, биохимични и лабораторни данни за активната болест с цел бързо установяване на белези на релапс на болестта. В този случай предписаната доза трябва да бъде повишена¹⁹.

След редуцирането на дозата на глюкокортикоида до физиологично ниво, редуцирането на дозата трябва да продължи с 1 mg дневно за преднизолон (или еквивалент) за всеки 2–4 седмици в зависимост от общото състояние на пациента, до спиране на медикамента. Алтернативна възможност е след началната редукция на дозата до 5–7.5 mg преднизолон пациентът да премине към терапия с хидрокортизон 20 mg дневно и дозата му да бъде понижавана с 2.5 mg дневно до достигане на доза 10 mg дневно. След 2–3 месеца на тази доза функцията на НРА трябва да бъде изследвана с помощта на тест с кортикотропин (АСТН-Synachten) или инсулин-толерансен тест (ИТТ). Отговорът към тези тестове показва адекват-

на функция на НРА и глюкокортикоидите могат да бъдат прекратени без риск. Ако функцията на НРА не е напълно възстановена, терапията трябва да бъде продължена и тези тестове да бъдат проведени отново след известно време³.

Предложени са и други режими за понижаване на дозата на глюкокортикоидите; някои от тях предлагат алтернираща дозировка на глюкокортикоидите преди спирането им^{6,123}.

Независимо от това, какъв режим за понижаване на дозата ще бъде използван, ако настъпи абстинентен глюкокортикоиден синдром, надбъбречна недостатъчност или екзацербация на подлежащото заболяване, дозата на глюкокортикоида трябва да бъде повишена или да бъде задържана на същото ниво за по-продължителен период. При отсъствие на данни за пълно възстановяване на оста НРА при пациенти, които са лекувани с глюкокортикоиди продължително време, се препоръчва суплементация с хидрокортизон 100–150 mg в моменти на повишен стрес, като хирургична операция, фрактури, тежки системни инфекции, изгаряния и др.

Всички пациенти на дългосрочна терапия с глюкокортикоиди трябва да бъдат лекувани както пациентите с хроничен АСТН дефицит и трябва да бъдат инструктирани да носят някакъв отличителен знак^{3,19}.

Остра надбъбречна криза

Пълното възстановяване на НРА след прекратяването на глюкокортикоидната терапия може да изисква продължително време – една година или повече^{2,124}. Внезапното спиране на глюкокортикоидната терапия или бързото понижаване на дозата на глюкокортикоида може да доведе до остра надбъбречна недостатъчност. Основните симптоми на острата надбъбречна криза варират от анорексия, умора, гадене, повръщане, диспнея, повишена температура, артралгия, миалгия, ортостатична хипотония до слабост, замаяност и циркулаторен колапс. Хипогликемия е наблюдавана рядко при деца и много слаби възрастни. Състоянието изисква спешна помощ, а терапията се състои във вливане на течности, електролити, глюкоза и парентерално приложение на глюкокортикоиди.

Глюкокортикоиден абстинентен синдром

Хроничното приложение на високи дози глюкокортикоиди, а така също и на други хормони, като естрогени, прогестини, андрогени и растежен хормон, индуцира в различна степен толеранс, водещ до прогресивно понижаване се отговор към ефекта на медикамента, последван от развитие на зависимост и по-рядко на

пристрастяване. Традиционно терминът „ендокринен абстинентен синдром“ описва симптоми и белези на специфичен хормонален дефицит след прекратяване на хормоналната терапия или отстраняване на ендокринна жлеза. Прекратяването на хормоналната терапия обаче често води до смесена картина на два различни синдрома – синдром на типичния хормонален дефицит и общ абстинентен синдром. От значение са четири аспекта на глюкокортикоидния абстинентен синдром след спиране на високодозова глюкокортикоидна терапия: 1) релапс на подлежащото заболяване, поради което е предписана глюкокортикоидна терапия; 2) супресия на оста НРА, която може да персистира продължително време; 3) психологическа зависимост; 4) неспецифичен абстинентен синдром, независимо от нормалната функция на НРА и дори ако пациентите приемат физиологични заместителни дози глюкокортикоиди^{125, 126}.

Amatruda et al. първи дефинират стероидния абстинентен синдром като симптомокомплекс, отразяващ надбъбречна недостатъчност, с неспецифични симптоми, като слабост, гадене, артралгия, настъпващ след редуция на дозата на глюкокортикоидната терапия при нормален отговор на НРА при тест¹²⁷. Следователно след прекратяването на глюкокортикоидната терапия пациентите могат да развият симптоми като анорексия, гадене, повръщане, загуба на тегло, умора, миалгия, артралгия, слабост, главоболие, коремна болка, летаргия, постурална хипотония, висока температура, десквамация на кожата, тахикардия, емоционална нестабилност и дори делир и психотични състояния, въпреки нормалния отговор на НРА към стимули¹²⁵. При деца и юношите могат да се появят симптоми на глюкокортикоиден абстинентен синдром, дори ако глюкокортикоидите все още продължават да бъдат приемани в супрафизиологични дози¹⁹. Биохимични показатели на глюкокортикоидния абстинентен синдром са хиперкалиемията и хиперфосфатемията¹²⁵.

Глюкокортикоидният абстинентен синдром се смята за реакция на абстиненция, дължаща се на развитие на физическа зависимост към супрафизиологични концентрации на глюкокортикоидите¹²⁵. Той се описва като състояние на относителна глюкокортикоидна резистентност и надбъбречна хипофункция¹²⁶. Механизмите, по които се развива този синдром, не са напълно изяснени, но се подозира участието на няколко медиатори – CRH, вазопресин, проопиомеланокортин, няколко цитокини – IL-1 β , IL-6, TNF- α , простагландини – E2, I2, фосфолипаза A2, дисфункция на норадренергичната и допаминергичната система^{19, 125}.

Тежестта на глюкокортикоидния абстинентен синдром зависи от генетичните особености и анамнезата на пациента, от фактори на околната среда и от степента на зависимост на пациента към глюкокортикоидите¹²⁵. Синдромът се самоограничава за

среден период от десет месеца. Терапията му се състои във временно повишение на дозата на глюкокортикоидите, последвано от бавно, постепенно понижение до достигане на поддържаща доза¹²⁶.

Биохимична диагноза на надбъбречната недостатъчност

Глюкокортикоидната терапия може да не засегне функцията на НРА или да доведе до развитие на централна супресия и различна степен на атрофия на надбъбречната жлеза⁶. За оценка на прогресията на глюкокортикоид-индуцираната надбъбречна недостатъчност се използват няколко ендокринни теста. Инсулин-толерансният тест и метирапоновият тест се използват в диагностиката на надбъбречната супресия и са достатъчно чувствителни, но рисковете, свързани с тях, не оправдават използването им в случаите, при които бърз АСТН-стимулационен тест може да покаже наличието на клинично значима надбъбречна супресия.

За оценка на степента на възстановяване на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос най-често се използва бързият тест Synachten (високодозов АСТН-стимулационен тест). Тестът се състои в интравенозно въвеждане на 250 μ g болус кортикотропин 1-24 и в измерване на нивото на кортизола след 30 или 60 минути. Плазмена концентрация на кортизола над 18–20 μ g/dL в тези моменти показва възстановяване на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос¹²⁴.

Нискодозовият Synachten тест (1 μ g АСТН (1-24)/1.73 m²) също се използва за оценка на активността на НРА след продължителна глюкокортикоидна терапия^{128–130}. Не е известно дали нискодозовият тест превъзхожда високодозовия при диагностициране на вторична надбъбречна недостатъчност. Няколко проучвания показаха, че нискодозовият Synachten тест е по-чувствителен при диагностициране на вторична надбъбречна недостатъчност (може да се развие при продължителна терапия с глюкокортикоиди), която не може да се открие със стандартния високодозов тест, тъй като последният използва супрафизиологични стимули, които могат да стимулират и частично увредена надбъбречна жлеза^{131–134}. Метаанализ на 28 проучвания изследва ефективността на високодозовия и нискодозовия АСТН-стимулационен тест. При специфичност 95% чувствителността на високодозовия тест за диагностика на първична надбъбречна недостатъчност е 97%, а за вторична надбъбречна недостатъчност – 57%. Чувствителността за диагностика на вторична надбъбречна недостатъчност е сходна при високодозовия (57%) и нискодозовия Synachten тест (61%)¹³⁵. По-нов ли-

тературен анализ на публикации от периода 1965–2007 г. показва, че нискодозовият тест е най-добрият за диагностициране на вторична надбъбречна недостатъчност днес¹³⁶. Необходими са допълнителни проучвания, които да установят дали нискодозовият Synachten тест има предимство в диагностиката на вторична надбъбречна недостатъчност.

CRH тестът също може да бъде използван при пациенти на продължителна глюкокортикоидна терапия, тъй като с него е възможна оценката на отговора на АСТН и кортизола; този тест може да разграничи вторична от третична надбъбречна недостатъчност^{118, 137}.

Наскоро бе показано, че супресионният тест с дексаметазон може да прогнозира развитието на надбъбречна дисфункция след 14-дневен терапевтичен курс с преднизон при здрави доброволци и да подпомогне клинициста в избора му на подход за прекратяване на глюкокортикоидната терапия¹³⁸.

Бъдещи перспективи на глюкокортикоидната терапия

Въпреки че хидрокортизон е най-често използваният глюкокортикоид при пациенти с първична и вторична надбъбречна недостатъчност, тази терапия не може да осигури физиологичния ритъм на секреция на кортизола. При повечето пациенти с надбъбречна недостатъчност на заместителна терапия се наблюдава понижаване на качеството на живот, ранна утринна умора, социално-икономически здравни проблеми и повишена смъртност. Циркадните инфузии на хидрокортизон с помощта на програмируема помпа могат да имитират нормалния ритъм на кортизоловата секреция и да подобрят биохимичния контрол и качеството на живота при пациентите с надбъбречна недостатъчност и конгенитална надбъбречна хиперплазия. Тези инфузии са трудни от практическа гледна точка и понастоящем се проучват нови формули на хидрокортизон за перорално приложение, включително формули с удължено и забавено освобождаване за еднократно дневно приложение късно вечер и формули с комбинирано незабавно и удължено освобождаване за приложение веднъж дневно сутрин^{139–141}. Друга формула с модифицирано освобождаване на хидрокортизон за орално приложение, имитираща нормалната денонощна вариация на кортизоловата секреция, е изследвана от Debono et al.¹⁴² при приложение два пъти дневно (в 23 часа и 7 часа). Тази формула е обещаваща не само при пациенти с надбъбречна недостатъчност, но и при пациенти с конгенитална надбъбречна хиперплазия, въпреки че все още не е изследвана при тези пациенти¹⁸. Днес

е ясно, че в бъдеще ендокринната заместителна терапия ще разчита на модерни лекарствени формули, които да осигурят максимално близки до физиологичните хормонални нива. Малко вероятно е да бъде разработен медикаментозен режим, който да успее да възпроизведе напълно бързата адаптация към физиологичната кортизолова секреция и към различните стресови състояния, но новите формули на хидрокортизон с модифицирано освобождаване биха могли да възстановят физиологичния ритъм на кортизоловата секреция при нормални условия, в отсъствие на стрес, което може да подобри биохимичния контрол и качеството на живота на пациентите. Необходими са допълнителни проучвания в тази насока¹⁴².

Освен приложението им в хормоналната заместителна терапия, синтетичните глюкокортикоиди се използват широко като противовъзпалителни медикаменти поради способността си да редуцират експресията на проинфламаторни гени чрез активацията на глюкокортикоидните рецептори и едновременната инхибиция на активността на проинфламаторните транскрипционни фактори, като NF-κB и AP-1, по механизъм, наречен трансрепресия. Страничните ефекти на глюкокортикоидите се дължат на способността им да активират (след индукция на глюкокортикоидните рецептори) целеви гени, включени в метаболизма на въглехидратите, протеините, мазнините, мускулите и костите чрез механизъм, наречен трансактивация^{49, 143, 144}. Разработват се нови селективни лиганди за глюкокортикоидните рецептори, които имат сходна ефективност, но по-малко странични ефекти – тоест, подобрен терапевтичен индекс^{143–146}. Тази научна дейност доведе и до въвеждане на много нови термини – селективни глюкокортикоид-рецепторни модулатори, селективни глюкокортикоид-рецепторни агонисти, ген-селективни компоненти, дисоциирани компоненти и други¹⁴⁵, които вече са разработени или са в процес на разработка, модулиращи основно механизмите на трансрепресия и стимулиращи в по-слаба степен пътя на развитие на страничните ефекти, поне в специфични тъкани (напр. RU24858 и AL-438). Въпреки това, има малка вероятност да бъде открито вещество, което да отдели всички активирани гени от всички репресирани гени, тъй като трансактивацията и трансрепресията са високо селективни по отношение на отделните клетъчни типове и гени. Освен това не е известно дали такова вещество наистина ще има благоприятни ефекти, тъй като активацията на противовъзпалителните гени също играе роля в терапията на много болести^{143–145}. Много нестероидни, дисоциирани глюкокортикоид-рецепторни модулатори, някои от които не стимулират трансактивацията, показаха обещаващи резултати по отношение на благоприятен ефект спрямо странични ефекти (напр. ZK216348, CpдA)¹⁴³.

Имайки предвид сложността на пътищата, регулирани от глюкокортикоидните рецептори, е трудно да се приеме, че може да бъде открито вещество – екзогенен глюкокортикоид-рецепторен модулатор, който да стимулира благоприятните противовъзпалителни ефекти без странични ефекти.

Заклучение

Глюкокортикоидите са хормони, които се произвеждат в кората на надбъбречната жлеза и се секретират в системната циркулация със специфичен циркаден ритъм и в отговор на стресови стимули. Тези стероидни хормони играят ключова роля в регулацията на метаболизма, поддържането на сърдечно-съдовата функция, поведението и контрола на имунните и възпалителните реакции. Основният глюкокортикоид при човека е кортизол, чиято синтетична форма се нарича хидрокортизон. Кортизон – 2-кето форма на кортизол, е първият глюкокортикоид, използван в терапията на ревматоидния артрит от Hench през 1949 г. От тогава са разработени множество синтетични вещества с глюкокортикоидна ак-

тивност, използвани за терапия на много ендокринни и други заболявания.

Глюкокортикоидите могат да се прилагат системно или локално (топикално, офталмологично, инхалационно, назално, интраартикуларно). Въпреки че тежките усложнения са малко вероятни при краткосрочна терапия, продължителното им приложение е свързано с много странични ефекти. Усложненията могат да бъдат избягнати чрез алтерниращо приложение на глюкокортикоиди със средна продължителност на действие. Глюкокортикоидната терапия изисква внимателно проследяване на пациентите и постепенно спиране на терапията, за да бъде предотвратено развитието на надбъбречна криза или реактивация на болестта, заради която е назначена терапията. Необходими са допълнителни проучвания, които да установят точните молекулни механизми на глюкокортикоидното действие, което ще позволи разработването на специфични глюкокортикоидни формули с по-добър фармакодинамичен профил и по-малко странични ефекти.

Реферирал: г-р Мая Живкова

Литература

1. Liapi C, Chrousos GP. Glucocorticoids. In: Jaffe SJ, Aranda JV (eds) *Pediatric Pharmacology*, 2nd Edition, WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 466–475, 1992.
2. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: Bertram G Katzung (ed) *Basic & Clinical Pharmacology*, tenth edition, McGraw-Hill Medical, pp 635–652, 2007.
3. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008: Chapter 14.
4. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. – *Curr Opin Rheumatol*, 2008 Mar, 20(2):131–7.
5. Christy NP. Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty. – *N Engl J Med*, 1992 Jan 23, 326(4):266–7.
6. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. – *JAMA*, 1999 Aug 18, 282(7):671-6.
7. Pousseau GG, Baxter JD, Tomkins GP. Glucocorticoid receptor: relation between steroid binding and biologic effects. – *J Mol Biol*, 67:99–115, 1972.
8. Magiakou MA, Chrousos GP. Corticosteroid therapy, nonendocrine disease and corticosteroid withdrawal. In: Bardin CW (ed) *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 5th Edition, Mosby Yearbook, Philadelphia, pp. 120–124, 1994.
9. Laue L, Kawai S, Udelsman R, et al. Glucocorticoid antagonists: pharmacological attributes of the prototype antiglucocorticoid RU 486. In: Lichtenstein LM, Claman H, Oronsky A (eds) *Antiinflammatory Steroid Action: Basic and Clinical Aspects*, New York: Academic Press, pp. 303–329, 1989.
10. Orth DN. Adrenal insufficiency. In: Bardin CW (ed) *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 5th Edition, Mosby Yearbook Inc, St Louis, pp. 124–130, 1994.
11. Magiakou MA, Chrousos GP. Corticosteroid therapy and withdrawal. In: *Endocrinology and Metabolic Diseases, Current Practice of Medicine*, Philadelphia, pp. IV:6.1–6.6, 1996.
12. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. – *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(1):61–98.
13. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, Seidelmann D, Esperling P, Oelkers W, Bähr V. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. – *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 Dec, 87(12):5695–701.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.