

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Sisätautien ja farmakologian oppiaine

Atooppisen dermatiitin hoito koirilla – onko pitkäaikainen glukokortikoidien käyttö turvallista?

ELK Mihalitsa Margaritis

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Kevät 2013



Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto – Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä – Författare – Author Mihalitsa Margaritis			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Atooppisen dermatiitin hoito koirilla – onko pitkäaikainen glukokortikoidien käyttö turvallista?			
Oppiaine – Läroämne – Subject Sisätautien ja farmakologian oppiaine			
Työn laji – Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika – Datum – Month and year 3/2013	
		Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 84	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Koiran atooppinen dermatiitti (atopic dermatitis, AD) on yleinen ja pitkäaikainen kutiseva inflammatorinen ihosairaus. Sairautta ei voida parantaa, mutta oireita voidaan lievittää. Hoito on pitkäaikainen, usein jopa elinikäinen. Riittävän vasteen saavuttamiseksi joudutaan usein yhdistämään eri hoitoja. Hoitovaihtoehtojen valitsemiseen vaikuttavat hoidon tehokkuuden ja hinnan lisäksi hoidon turvallisuus. Glukokortikoidit tarjoavat tehokkaan ja uudempiin lääkkeisiin verrattuna taloudellisesti edullisen hoitovaihtoehdon. Glukokortikoidien käyttö aiheuttaa omistajissa kuitenkin pelkoa, sillä niiden pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ei ole tehty kattavia tutkimuksia. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli koota tärkeimmät koiran AD:n hoitovaihtoehdot, syntyä glukokortikoidien kliiniseen käyttöön ja selvittää, onko pitkäaikainen systeeminen anti-inflammatorinen glukokortikoidilääkitys turvallista.</p> <p>Koiran AD:n hoidossa ensisijaisesti pyritään välttämään oireita aiheuttavia allergeeneja. Tämä on käytännössä useimmiten vaikeaa tai mahdotonta. Tällöin on suositeltavaa kokeilla siedätyshoitoa, mikäli allergeenit on tunnistettu. Siedätyshoito ei kuitenkaan aina ole riittävä lievittämään oireita, jolloin hoitona voidaan käyttää akuuttia kutinaa ja inflammaatioreaktiota tehokkaasti vähentäviä glukokortikoideja tai kalsineuriini-inhibiittoreita. Antihistamiinit saattavat lisäksi osalla koirista lievittää oireita, mutta ne eivät tehoa akuuttiin kutinaan. Välttämättömillä rasvahapoilla ja ihoa kosteuttavilla tukihoitoilla pyritään parantamaan ihon eheyttä sekä vähentämään allergeenien ja hilseen määrää iholla. Koska AD:sta kärsivillä koirilla ihoinfektiot ovat tavallista yleisempiä, voi desifioivista topikaalisista puhdistusaineista, puhdistuspyyhkeistä tai shampoovalmisteista olla hyötyä. Tarvittaessa yleistyneissä tai syvissä ihoinfektioissa tulee hoitoon kombinoida systeeminen mikrobilääkitys.</p> <p>Liiallisella glukokortikoidien saannilla on lukuisia haittavaikutuksia, jotka on tunnettu jo kymmenien vuosien ajan. Sivuvaikutukset koirilla ovat moninaisia ja vaihtelevat lievästä vakaviin. Sivuvaikutusten riski kasvaa annoksen kasvaessa ja hoidon pitkittyessä sekä käytettäessä voimakkaampia valmisteita, mutta joitakin sivuvaikutuksia tavataan myös anti-inflammatorisella annoksella. Anti-inflammatoriseen glukokortikoidihoitoon keskittyviä kattavia turvallisuustutkimuksia on kuitenkin hyvin vähän ja tutkimustulokset ovat osittain ristiriitaisia. Lisäksi suurimmassa osassa tutkimuksia sivuvaikutuksia on tutkittu ihmisillä, joten tuloksia ei voida suoraan yleistää koiriin.</p> <p>Lopullisia johtopäätöksiä pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon ja monien sivuvaikutusten välisistä yhteyksistä on vaikea tehdä. Täysin turvalliseen minimiannokseen tai hoidon kestosta ei ole näyttöä, minkä vuoksi tulisi aina käyttää matalinta tehokasta annosta. Pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidilääkityksen aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista ei kuitenkaan vaikuta olevan selkeää näyttöä koirilla. Tutkimustulokset viittaavat siihen, ettei pitkäaikainen anti-inflammatorinen glukokortikoidihoito aiheuta dramaattisia sivuvaikutuksia ja että hoitoon liittyvä pelko saattaa olla liioiteltu.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords allergia, atooppinen dermatiitti, koira, hoito, glukokortikoidit, pitkäaikainen, anti-inflammatorinen, sivuvaikutukset			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin tiedekirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Marja Raekallio (johtaja) Leena Saijonmaa-Koulumies (ohjaaja) Anna-Maija Virtala (ohjaaja)			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	5
2 KOIRAN ATOOppINEN DERMATIITTI	6
2.1 Yleistä allergiasta ja atopiasta	6
2.2 Etiologia ja patogeneesi	7
2.3 Oireet.....	8
2.4 Diagnosointi	9
2.5 Hoidon pääperiaatteet.....	11
2.5.1 Yleistä.....	11
2.5.2 Allergeenien välttäminen ja siedätyshoito.....	12
2.5.3 Glukokortikoidit	14
2.5.4 Kalsineuriini-inhibiittorit.....	15
2.5.5 Antihistamiinit	16
2.5.6 Mikrobilääkitys.....	18
2.5.7 Ruokavalio ja ravintolisät.....	19
2.5.8 Ihon ja turkin tukihoito	22
3 GLUKOKORTIKOIDIT	23
3.1 Yleistä glukokortikoideista	23
3.2 Farmakodynamiikka.....	24
3.2.1 Vaikutukset solutasolla.....	24
3.2.2 Vaikutukset tulehdusreaktioon ja immuunivasteeseen.....	25
3.2.3 Vaikutukset aineenvaihduntaan	26
3.2.4 Glukokortikoidien vaikutuksen kesto ja voimakkuus	27
3.3 Farmakokinetiikka.....	28
3.4 Lääkeaineiden interaktiot	29
3.5 Kliininen käyttö koiran atooppisen dermatiitin hoidossa.....	30
3.5.1 Hoidon tarkoitus	30
3.5.2 Hoidon indikaatiot ja kontraindikaatiot.....	30
3.5.3 Pitkäaikainen hoito ja oikean glukokortikoidin valitseminen	32
3.5.4 Hoidon vasteen heikkenemisen syytä.....	33
3.5.5 Hoidon päättäminen.....	34
3.6 Glukokortikoidihoidon turvallisuus	35
3.6.1 Yleistä.....	35
3.6.2 Anti-inflammatorinen annos koiralla ja ihmisellä.....	35
3.6.3 Sivuvaikutukset	37
3.6.3.1 Endokrinologia ja aineenvaihdunta	37
3.6.3.2 Virtsaelimet	39
3.6.3.3 Ruuansulatuskanava	40
3.6.3.4 Tuki- ja liikuntaelimet	41
3.6.3.5 Sydän- ja verenkiertoelimistö.....	43
3.6.3.6 Iho.....	44
3.6.3.7 Infektiot	45
3.6.3.8 Silmät.....	46
3.6.3.9 Hermosto	47
3.6.3.10 Lisääntyminen	48
3.6.3.11 Nuoret yksilöt	48

4 POHDINTA	48
4.1 Tutkimusten vertailu ja tulosten yleistäminen	48
4.2 Turvallisuustutkimusten toteutuksen ongelmat.....	49
4.3 Johtopäätökset.....	50
5 KIRJALLISUUSLUETTELO	51

1 JOHDANTO

Koiran atooppinen dermatiitti (engl. atopic dermatitis, AD) on yleinen, pitkäaikainen ja kutiseva allerginen ihosairaus (Olivry ym. 2010a). Sairauteen vaikuttavat monet eri tekijät, kuten eläimen ihon ja ympäristön mikrobit sekä eläimen geneettinen alttius, immuunivaste ja ihon rakenne (Sousa & Marsella 2001). Taudin syntymekanismia ei vielä kuitenkaan täysin ymmärretä, mutta atooppisten koirien ihosolujen rasvojen tuoton epäillään olevan heikompi kuin terveillä koirilla, mikä lisää kosteuden haihtumista aiheuttaen ihon kuivumisen ja ihon suojaimekanismin heikkenemisen (McEwan 2000, Olivry & Hill 2001, Olivry ym. 2004, Marsella & Samuelson 2009, Hightower ym. 2010, Olivry ym. 2010a, Marsella 2012). Sairauden diagnosointi on vaikeaa, ja se usein pohjautuu potilaan esitietoihin, tyypillisiin oireisiin ja sairaushistoriaan sekä muiden kutinaa aiheuttavien ihotautien poissulkuun (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a).

Koiran AD:ia ei voida parantaa, mutta oireita voidaan lievittää ja uusien oireiden puhkeamista voidaan yrittää välttää (Marsella & Sousa 2001). Hoito on usein elinikäinen (Prélaud & Power 2008). Hoito joudutaan suunnittelemaan yksilöllisesti ja usein paras vaste saavutetaan yhdistelemällä eri hoitovaihtoehtoja (Olivry & Sousa 2001a). Yleisimmin käytettyihin hoitoihin lukeutuvat siedätyshoito, glukokortikoidit, kalsineuriini-inhibiittorit, antihistamiinit, erikoisruokavalio ja ravintolisät sekä shampoopesut (Olivry & Sousa 2001a, Olivry ym. 2010a, Olivry ym. 2010b, Singh ym. 2010). Koska siedätyshoito tai topikaalinen hoito ei aina ole riittävä tai tarkoituksenmukainen, potilaita hoidetaan tavallisesti myös suun kautta annettavilla lääkkeillä. Glukokortikoidit ja siklosporiini lievittävät yhtä tehokkaasti allergista kutinaa ja inflammaatioreaktiota eli ei-tartunnallista tulehdusreaktiota (Olivry ym. 2002, Steffan ym. 2003, Guaguere ym. 2004, Steffan ym. 2005, Olivry ym. 2010b). Siklosporiini on pitkäaikaishoidossa mielletty glukokortikoideja turvallisemmaksi lääkkeeksi, vaikkakin se glukokortikoidien tavoin voi aiheuttaa joitakin sivuvaikutuksia (Guaguere ym. 2004, Olivry ym. 2010a). Tästä huolimatta glukokortikoidit ovat säilyttäneet asemansa allergian hoidossa, sillä ne tarjoavat tehokkaan ja taloudellisesti edullisen hoitovaihtoehdon. Glukokortikoidien käyttö aiheuttaa omistajissa kuitenkin pelkoa, sillä niiden pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ei ole tehty kattavia tutkimuksia. Pelko saattaa vähentää hoitomyyntiä, mikä voi johtaa sairauden riittämättömään

kontrollointiin (Smith ym. 2010). Koska AD:lla on arvioitu olevan suuri vaikutus elämänlaatuun sekä itse potilaalle että koko perheelle (McKenna & Doward 2008), on tärkeää, että sairautta hoidetaan riittävästi.

Kirjallisuuskatsauksessa selvitetään, millainen sairaus koiran AD on ja miten sitä hoidetaan. Työssä lisäksi syvennytään glukokortikoidien kliiniseen käyttöön kyseisen sairauden hoidossa, ja pyritään selvittämään, onko pitkäaikainen systeeminen anti-inflammatorinen glukokortikoidilääkitys turvallista. Tutkielmassa esitetyt asiat koskevat koiria, ellei toisin mainita.

2 KOIRAN ATOOPPINEN DERMATIITTI

2.1 Yleistä allergiasta ja atopiasta

Allergialla tarkoitetaan solu- tai vasta-ainevälitteisen immunologisen reaktion aiheuttamaa yliherkkyysoireita tietyille ärsykkeille eli allergeeneille (Halliwell 2006). Atopialla tarkoitetaan perinnöllistä taipumusta kehittää allerginen reaktio muodostamalla allergeenispesifisiä IgE vasta-aineita allergeeneja, yleisimmin ympäristön ärsykejä, kohtaan (Halliwell 2006, Olivry ym. 2010a).

Ympäristön allergeeneja ovat esimerkiksi pölypunkkien ja varastopunkkien antigeenit, huonepöly, karvat ja ihon pintasolut, siitepölyt (puut, heinät, ruohot) ja homeet (Hill & DeBoer 2001, Prélaud & Power 2008). Yleisimpiä ruoka-allergeeneja ovat eläinperäiset valkuaisaineet (kuten nauta, kana, lammas, kananmuna ja maito), mutta myös muut ruoka-aineet voivat aiheuttaa allergiaa tai intoleranssia (Chesney 2002, Martin ym. 2004, Verlinden ym. 2006, Prélaud & Power 2008). Atooppiset yksilöt voivat olla samanaikaisesti allergisia sekä ympäristön että ruuan allergeeneille (Chesney 2002).

Koirilla atopia ilmenee usein iho-oireina, mutta joskus nähdään myös uusivaa sidekalvontulehdusta ja aivastelua. Atooppinen dermatiitti (engl. atopic dermatitis, AD) on koirilla yleinen ja pitkäaikainen kutiseva inflammatorinen ihosairaus. (Olivry ym. 2010a.) Tarkkaa tietoa sairastuvuudesta ei ole, mutta sen arvioidaan olevan noin 10–15 % koirapopulaatiosta (Hillier & Griffin 2001a, Singh ym. 2010). Kirjallisuudessa

tunnetaan nykyään myös oirekuvaltaan koirien AD:tä muistuttava ihosairaus, jossa ei pystytä osoittamaan IgE vasta-ainetason nousua allergeeneja kohtaan. Tällöin puhutaan atopian kaltaisesta dermatiitista (engl. atopic-like dermatitis, ALD). (Halliwell 2006, Olivry ym. 2010a.)

2.2 Etiologia ja patogeneesi

Koiran AD johtuu monista eri tekijöistä, kuten eläimen ihon ja ympäristön mikrobeista sekä eläimen geneettisestä alttiudesta, immuunivasteesta ja ihon rakenteesta. Tietyillä koiraroduilla on perinnöllinen taipumus sairastua AD:iin. (Sousa & Marsella 2001.) Yleisimpiä rotuja ovat mm. länsiylämaanterrieri, kultainennoutaja, labradorinnoutaja, saksanpaimenkoira, jackrussellinterrieri, kettuterrieri, cairninterrieri, ranskanbulldoggi, englanninbulldoggi, englanninbullterrieri, bokseri, dalmatialainen ja shar pei, mutta myös muilla roduilla tavataan atopiaa (Griffin & DeBoer 2001, Sousa & Marsella 2001, Picco ym. 2008, Favrot ym. 2010). Rotualttius kuitenkin vaihtelee maiden ja maanosien välillä (Sousa & Marsella 2001, Picco ym. 2008).

Taudin syntymekanismia ei vielä täysin ymmärretä (Olivry ym. 2010a). Nykykäsityksen mukaan atooppisten koirien ihosolujen rasvojen tuotto on heikompi kuin terveillä koirilla, mikä lisää kosteuden haihtumista aiheuttaen ihon kuivumisen. Kuivan ihon suojamekanismi on puutteellinen, jolloin allergeenit ja mikrobit pääsevät tunkeutumaan syvemmälle ihoon. (McEwan 2000, Olivry & Hill 2001, Olivry 2004, Marsella & Samuelson 2009, Hightower ym. 2010, Olivry ym. 2010a, Marsella 2012.) Tämän seurauksena elimistön puolustusmekanismi käynnistyy, mikä saa aikaan tulehdusvälittäjäaineiden vapautumisen soluista. Välittäjäaineet aktivoivat edelleen uusia puolustussoluja ja edesauttavat allergeenispesifisten IgE vasta-aineiden muodostusta. (Olivry ym. 2004, Olivry ym. 2010a.) Lisäksi bakteerien ja hiivojen kiinnittyminen ihoon helpottuu (DeBoer & Marsella 2001, Olivry ym. 2004, Simou ym. 2005). Tämän ei kuitenkaan ole yksinään todettu aiheuttavan ihoinfektioita, mutta riski infektion kehittymiselle voi olla suurempi (DeBoer & Marsella 2001, Simou ym. 2005).

Ihmisillä tunnetaan lisäksi muita tekijöitä, jotka voivat aiheuttaa atopiaoireiden voimistumista (engl. flare factors, trigger factors). Näitä ovat mm. alhainen ilmankosteus, kuumuus, tietynlaiset tekstiilit, pesuaineet sekä stressi. (Buddenkotte &

Steinhoff 2010.) Useat samanaikaiset ärsykkeet ylittävät helpommin kutinakynnyksen (Marsella & Sousa 2001). Myös koirilla näiden tekijöiden epäillään voimistavan oireita, mutta kattavaa tutkimustietoa ei ole. Käyttäytymisterapialla ja feromoneilla saattaa olla oireita lievittävää vaikutusta stressin vähenemisen kautta. (Nuttall 2008, Olivry ym. 2010a.)

2.3 Oireet

Koirilla atopia puhkeaa yleensä 0,5–3 vuoden iässä (Griffin & DeBoer 2001, Prélaud & Power 2008, Favrot ym. 2010, Olivry ym. 2010a). Sukupuolialttiutta ei ole todettu (Olivry ym. 2010a). Kutina on yleisin ensimmäinen oire, ja aluksi kutinaa voi esiintyä ilman näkyviä ihomuutoksia (Favrot ym. 2010). Ensimmäisiä ihomuutoksia ovat yleensä tarkkarajaiset punoittavat ihoalueet (engl. macule) ja näppylät (engl. papule). Usein potilailla on kuitenkin raapimisen seurauksena syntyneitä sekundaarisia ihomuutoksia, kuten ihonaarmuja ja karvattomuutta sekä kroonisen ärsytyksen aiheuttamaa ihon paksuuntumista ja tummumista. (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a.) Bakteerien ja hiivojen määrä iholla usein lisääntyy, mikä saattaa osaltaan lisätä riskiä ihoinfektioiden kehittymiselle ja edelleen johtaa oireiden voimistumiseen. AD:tä sairastavilla koirilla onkin monesti toistuvia iho- tai korvatulehduksia. (DeBoer & Marsella 2001.) Ihomuutokset esiintyvät yleensä naamassa (korvaledet ja korvakäytävät, huulet, silmienympärys), kaulassa, taivealueilla, vatsassa, jaloissa ja tassuissa sekä takapuolella (Griffin & DeBoer 2001, Favrot ym. 2010, Olivry ym. 2010a). Joillekin koirille saattaa kehittyä allerginen sidekalvontulehdus ja nuha (Olivry ym. 2010a). Oireita voi olla vain tiettyä vuodenaikana tai ympäri vuoden, riippuen lähinnä siitä, mille allergeeneille koira on herkistynyt ja miten suuri allergeenikuormitus on (Marsella & Sousa 2001). Suurimmalla osalla koirista oireet saattavat kuitenkin lopulta edetä ympärivuotisiksi (Griffin & DeBoer 2001).

Ruoka-aineallergian ja ympäristön allergeenien aiheuttamia oireita ei voida kliinisesti erottaa toisistaan (Hillier & Griffin 2001b, Chesney 2002, Verlinden ym. 2006, Olivry ym. 2007, Picco ym. 2008, Favrot ym. 2010). Ruoka-allergiat voivat aiheuttaa suolisto-oireiden lisäksi iho-oireita (engl. cutaneous adverse food reaction, CAFR), jotka muistuttavat koiran AD:tä (Paterson 1995a, Verlinden ym. 2006, Favrot ym. 2010). CAFR:in patogeneesiä ei kuitenkaan vielä täysin ymmärretä (Hillier & Griffin 2001b).

Osalla atooppisista koirista ruoka-aineet, joille koira on herkistynyt, saattavat voimistaa AD:n oireita. AD:n kliiniset oireet saattavat siis johtua ympäristön tai ruuan sisältämistä allergeeneista. (Olivry ym. 2007, Favrot ym. 2010.) Ruoka-allergian oireet alkavat usein joko hyvin nuorena (alle 1 v.) tai vanhana (yli 6 v.), eivätkä oireet yleensä muutu vuodenajan mukaan. Ruoka-allergiasta johtuva kutina ei myöskään välttämättä vastaa niin hyvin anti-inflammatoriseen glukokortikoidihoitoon verrattuna atooppiseen kutinaan (Verlinden ym. 2006, Favrot ym. 2010).

2.4 Diagnosointi

Koiran AD:n diagnosointi on haastavaa, sillä oireet eivät ole vain tälle sairaudelle tyypillisiä (DeBoer & Hillier 2001a, Favrot ym. 2010). Diagnoosi perustuu pääasiassa potilaan esitietoihin, tyypillisiin oireisiin ja sairaushistoriaan sekä muiden kutinaa aiheuttavien ihotautien poissulkuun (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a). Näitä tauteja ovat ulkoloisinfektiot (kuten kapi), infektiiviset ihosairaudet (kuten stafylokokkien tai *Malassezia*-hiivojen aiheuttama ihotulehdus) ja muut allergiasairaudet. Usein potilaalla voi kuitenkin ilmetä edellä mainittuja sairauksia myös AD:n seurauksena, mikä voi hankaloittaa varsinaiseen diagnoosiin pääsyä. (Olivry ym. 2010a.) Allergiatestien avulla voidaan tunnistaa allergeenit, mikä auttaa hoidon suunnittelussa (DeBoer & Hillier 2001a, 2001b).

Allergiatesti voidaan suorittaa ihotestillä tai serologisella testillä. Ihotestissä mitataan ihon reaktiota ihonsisäisesti ruiskutettuja allergeeneja kohtaan. Serologisessa testissä mitataan verestä allergiaspesifisiä IgE vasta-ainepitoisuuksia. Iho- ja veritestin avulla voidaan tunnistaa ne allergeenit, joita vastaan koiralle on kehittynyt yliherkkyys. Lisäksi testien avulla voidaan koiran atooppinen dermatiitti erottaa atopian kaltaisesta dermatiitista. (Olivry ym. 2010a.) Testien ei ole osoitettu olevan luotettavia ruoka-aineyliherkkyysien määrittämisessä, minkä takia niitä ei suositella ruoka-allergian testaamiseen (DeBoer & Hillier 2001b). Testejä suositellaankin käytettäväksi ainoastaan ympäristöallergeenien tutkimiseen. Alle vuoden ikäisillä koirilla allergiatestien tulokset saattavat olla negatiivisia. Tällöin allergiatestien uusiminen saattaa myöhemmin paljastaa uusia yliherkkyksiä. (Nuttall 2008, Prélaud & Power 2008.) Allergiatesteistä ei kuitenkaan ole tehty kattavia tutkimuksia koirilla, eikä testejä ole standardisoitu eri laboratorioiden välillä (DeBoer & Hillier 2001b).

Allergiatestit eivät ole täysin sensitiivisiä tai spesifisiä (Deboer & Hillier 2001a). Pelkän allergiatestin avulla ei voida tehdä AD diagnoosia, sillä 20–30 prosentilla atooppisista koirista tulos voi olla negatiivinen ja jopa 50 prosentilla terveistä koirista tulos voi olla positiivinen (Codner & Tinker 1995, Hill & DeBoer 2001, Olivry ym. 2010a). Tulokset tuleekin tulkita esitietoihin ja kliinisiin oireisiin tukeutuen. Ristireaktiot pölypunkkien ja loispunkkien (esimerkiksi syyhy-, hilse- ja korvapunkki) välillä ovat mahdollisia (White ym. 2001). Mikäli koiralla on loispunkkitartunta, allergiatesti pölypunkkien osalta voi siis olla positiivinen. (Prélaud & Power 2008.) Jotkin lääkkeet saattavat haitata todellisten testitulosten saamista. Esimerkiksi antihistamiinien ja glukokortikoidien tiedetään vaikuttavan ihotestin tuloksiin, mutta niillä ei välttämättä ole vaikutusta veritestiin (Barbet & Halliwell 1989, Millier ym. 1992a, Rivierre ym. 2000, Hillier 2002, Temizel ym. 2011). Siklosporiinin epäillään vaikuttavan molempien testien tuloksiin, vaikka tätä ei koirilla tiettävästi ole vielä tutkittu (Hillier 2002).

Diagnosoinnin avuksi on kehitelty kriteerilista, jossa on lueteltu yleisimpiä tautiin liittyviä oireita ja ominaisuuksia ja jolla diagnoosin varmuutta voidaan lisätä huomattavasti, kun muut diagnostiset toimenpiteet on suoritettu (Olivry ym. 2010a). Favrot ym. (2010) laativat Willemsen ja Prélaudin vuosina 1986 ja 1998 kehittelemistä kriteereistä uuden version, jossa diagnostinen sensitiivisyys ja spesifisyys paranivat aiempiin verrattuna (Willemse 1986, Prélaud ym. 1998). Kriteerit on esitetty taulukossa 1. Kriteereitä tulee käyttää muun diagnostiikan tukena, sillä mikäli niitä noudatettaisiin yksistään, virhepositiivisia tulisi arviolta jopa 20 % tapauksista (Favrot ym. 2010, Olivry 2010).

Ruoka-allergian diagnostiikka perustuu ruokintakokeiluihin. Erityisesti ympärivuotisesti oireilevilla koirilla tulisi kokeilla eliminaatiodieettiä mahdollisen ruoka-allergian poissulkemiseksi. (Verlinden ym. 2006, Olivry ym. 2010a.)

Taulukko 1. Favrotin ym. 2010 kriteerit koiran atooppisen dermatiitin diagnosoimisen tueksi.

1. Oireiden alkaminen alle 3 vuoden ikäisenä
2. Koira asuu pääosin sisätiloissa
3. Kutina vastaa glukokortikoidihoitoon
4. Pitkäaikainen tai uusiva hiivatulehdus
5. Oireita etujaloissa
6. Oireita korvalehdissä
7. Oireettomat korvien reunat
8. Oireeton dorsolumbaalinen alue

Kriteerilistan viidellä positiivisella kriteerillä saadaan suurin diagnostinen sensitiivisyys (85 %) ja spesifisyys (79 %) koiran AD:n erottamiseksi muista pitkäaikaista ja toistuvaa kutinaa aiheuttavista sairauksista.

2.5 Hoidon pääperiaatteet

2.5.1 Yleistä

Koiran AD:tä ei voida parantaa, mutta oireita voidaan lievittää ja uusien oireiden puhkeamista voidaan yrittää välttää (Marsella & Sousa 2001). Oireiden vakavuus saattaa vaihdella aika ajoin hyvinkin paljon, ja usein sairaus vaatii elinikäistä hoitoa (Prélaud & Power 2008). Koska koiran AD:n taustalla on monta tekijää ja oireet ovat moninaisia, suositellaan monitahoista lähestymistä sairauden hoidossa (Olivry & Sousa 2001a, Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a).

Allergeenien välttäminen ja siedätyshoito ovat ainoita spesifisiä koiran AD:n hoitomuotoja. Allergeenien välttäminen on kuitenkin useimmiten vaikeaa, jopa mahdotonta, ja yleensä siedätyshoidon teho alkaa vasta kuukausien jälkeen. Joillakin yksilöillä ei hoidosta ole lainkaan hyötyä. Siksi oireenmukaisia hoitomenetelmiä pyritään jatkuvasti tutkimaan ja hyödyntämään koiran AD:n hoidossa. (Mueller ym. 2004, Singh ym. 2010.) Oireenmukaisiin hoitomenetelmiin kuuluvat glukokortikoidit, kalsineuriini-inhibiittorit, antihistamiinit, ruokavalio ja välttämättömät rasvahappolisäät sekä shampoohoidot (Olivry & Sousa 2001a, Olivry ym. 2010a, Olivry ym. 2010b, Singh ym. 2010). Tarvittaessa voidaan käyttää myös mikrobilääkkeitä ihoinfektioiden

hoitoon (Olivry ym. 2010a). Lisäksi kirppujen häätö on tärkeää alueilla, joilla kirpputartunta on endeemistä (ei yleinen Suomessa) (Olivry ym. 2010a).

Koiran AD:n hoito tulee räätälöidä potilaskohtaisesti, ja usein joudutaan yhdistelemään eri hoitomuotoja halutun vaikutuksen ja tuloksen saamiseksi (Olivry & Sousa 2001a). Hoitojen yhdisteleminen auttaa lisäksi minimoimaan mahdollisesti vakavia sivuvaikutuksia aiheuttavien hoitojen käyttöä (Olivry ym. 2010a). Hoito riippuu myös siitä, hoidetaanko äkillisiä vai pitkäaikaisia oireita ja ovatko oireet paikallisia vai yleistyneitä. Koiran pitkäaikaisen AD:n hoito on haastavaa, ja hoidossa tärkeitä osa-alueita ovat allergeenien tunnistaminen ja välttäminen, ihon ja turkin puhtaanapito sekä ihon suojakerroksen parantaminen, ihomuutosten ja kutinan vähentäminen lääkevalmisteilla sekä siedätyshoito. (Marsella 2012.) Lääkevalmisteiden annostus tulee suunnitella potilaskohtaisesti lääkkeiden voimakkuus, sivuvaikutukset ja lääkityksestä aiheutuvat kulut huomioon ottaen (Olivry ym. 2010a).

2.5.2 Allergeenien välttäminen ja siedätyshoito

Allergeeneja pyritään välttämään mahdollisuuksien mukaan (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a). Ärsykkeiden poistamisella tai kontrolloimisella voidaan vähentää AD:n kliinisten oireiden puhkeamista (Marsella & Sousa 2001). Esimerkiksi pölypunkki-allergiassa suositellaan pölyä keräävien materiaalien välttämistä sekä riittävää pölyjen pyyhkimistä ja imuroimista (Olivry ym. 2010a). Pölypunkkien välttäminen elinympäristössä voi kuitenkin käytännössä olla hyvin vaikeaa tai lähes mahdotonta, ja hyödyn saavuttaminen saattaa kestää kuukausia, sillä allergeenit säilyvät pitkään ympäristössä (Olivry ym. 2010a). Swinnenin & Vroomin (2004) tutkimuksessa runsaasti pölypunkkeja sisältävien materiaalien bentsyylibentsoattikäsittelyllä todettiin olevan AD:n oireita lievittävää vaikutusta jopa puolella tutkituista koirista.

Siedätyshoito on tehokas ja turvallinen keino vähentää atopiaoireita koirilla, joilla ärsykeinä toimivat allergeenit on tunnistettu eikä niitä pystytä välttämään (Griffin & Hillier 2001, Olivry ym. 2010a). Siedätyshoidon tarkoituksena on kehittää sietokykyä ja vähentää herkkyyttä kyseistä allergeenia kohtaan (Griffin & Hillier 2001, Prélaud & Power 2008). Siedätyshoito on ainoa hoitomenetelmä, jolla pystytään estämään tulevia oireita ja muuttamaan taudin pitkäaikaista kehitystä (Griffin & Hillier 2001). Hoidon

edellytyksenä on, että allergeenit on tunnistettu ja ne ovat kliinisesti merkittäviä (Nuttall 2008). Allergeenit voidaan tunnistaa joko iho- tai veritestillä, ja hoidossa käytetään vain ympäristön allergeeneja. Siedätyshoito on aiheellista, mikäli ympäristön allergeenit aiheuttavat potilaalla toistuvaa oireilua, allergeenien saneeraus ei lievitä oireita tai on käytännössä mahdotonta, tai mikäli oireidenmukainen tulehdusta lievittävä hoito ei ole riittävä tai jos siihen liittyy vakavia haittavaikutuksia. Hoitoa voidaan käyttää myös, vaikka oireet olisivat vain kausittaisia. (Griffin & Hillier 2001, Olivry ym. 2010a.)

Siedätyshoidossa atooppiseen koiraan ruiskutetaan toistuvasti kasvavina annoksina allergeeneja, joille koira on herkistynyt. Hoito aloitetaan matalalla annoksella, jota lisätään vähitellen muutamien vuorokausien välein, kunnes maksimiannos on saavutettu. (Nuttall 2008, Prélaud & Power 2008.) Kattavien tutkimusten puutteen vuoksi ei siedätyshoidon toteutuksesta ole voitu laatia tarkkaa protokollaa, vaan suositukset annoksesta, antotiheydestä, valituista allergeeneista ja hoidon pituudesta vaihtelevat kirjallisuuden mukaan (Griffin & Hillier 2001, Nuttall 2008).

Koska siedätyshoidon teho alkaa viiveellä, tulee allergiaoireita lievittäviä lääkkeitä antaa tilapäisesti tarpeen mukaan hyvän elämänlaadun ylläpitämiseksi, kunnes hoidon teho alkaa näkyä (Olivry ym. 2010a). Hoidon alussa oireet saattavat voimistua noin 5–20 %:lla hoidetuista koirista. Koirilla voi ilmetä yleistynyttä kutinaa, joka useimmiten kestää muutaman vuorokauden. Lisäksi paikallista ihoturvotusta tai kutiavaa nokkosihottumaa voi esiintyä. (Prélaud & Power 2008.) Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että paikallisella tai systeemillä inflammaatiota lievittävällä hoidolla olisi vaikutusta siedätyshoidon tehoon (Olivry ym. 2010a). Tutkimusten mukaan 50–80 prosentilla AD:ta sairastavista koirista oireet vähenevät siedätyshoidolla yli 50 % (Willemsen ym. 1984, Griffin & Hillier 2001, Zur ym. 2002, Nuttall 2008). Noin 50–80 % hoidetuista koirista saa noin vuoden sisällä helpotusta oireisiin ja inflammaatioreaktiota ja kutinaa lievittävien lääkkeiden käyttöä voidaan vähentää (Olivry ym. 2010a). Aikaisella hoidon aloittamisella saavutettaneen parhaimmat tulokset (Nuttall 2008, Marsella 2012). Tämän lisäksi ennusteeseen saattavat vaikuttaa eläimen ikä, sairauden vakavuus sekä allergeenit, joille koira on herkistynyt (Griffin & Hillier 2001).

Koska hoidon teho saattaa alkaa vasta kuukausien käytön jälkeen, tulisi siedätyshoitoa jatkaa vähintään vuoden ajan, jotta hoidon tehoa voidaan luotettavasti arvioida. (Nuttall 2008, Olivry ym. 2010a.) Myös Prélaud & Powerin (2008) mukaan hoidon tulee kestää 1–3 vuotta, mutta hoidon lopettaminen voi johtaa taudin uusiutumiseen ja oireiden voimistumiseen. Tämän vuoksi elinikäinen hoito on usein suositeltavaa (Prélaud & Power 2008).

2.5.3 Glukokortikoidit

Sekä paikallisesti annosteltavat eli topikaaliset että suun kautta annettavat eli oraaliset glukokortikoidit ovat tehokkaita koirien allergisen kutinan ja ihomuutoksien lievittämisessä (Paradis ym. 1991a, Olivry ym. 2002, Steffan ym. 2003, Olivry ym. 2010b). Ne ovatkin eräitä käytetyimpiä lääkkeitä koiran allergian hoidossa (Olivry & Sousa 2001b). Suun kautta annettavat glukokortikoidit ovat tehokkaita erityisesti kun ihomuutokset ovat yleistyneitä ja kun oireita voimistavat tekijät on pyritty tunnistamaan ja eliminoimaan mahdollisuuksien mukaan (Olivry ym. 2010a).

Topikaalisia valmisteita käytetään lyhytaikaisessa hoidossa ja rajoitetulla alueella, jolloin minimoidaan glukokortikoidien mahdollisia haittavaikutuksia muissa kudoksissa (Cohn 2005). Topikaaliset glukokortikoidit saattavat jossain määrin imeytyä systeemisesti, jolloin systeemisiä vaikutuksia saatetaan nähdä (Garden & Freinkel 1986, Ferguson 1993, Hengge ym. 2006, Reeder ym. 2008). Keskivahvoilla glukokortikoidisuihkeilla, kuten 0,0584 % hydrokortisoniaseponaatilla ja 0,015 % triamsinolonilla, on osoitettu hyvä teho lyhytaikaisessa ja paikallisessa käytössä akuuttien oireiden hoidossa. Käyttötiheys ja hoidon pituus tulee arvioida potilaskohtaisesti oireiden vakavuuden perusteella. (DeBoer ym. 2002, Nuttall ym. 2009, Bizikova ym. 2010, Nuttall ym. 2012.)

Mikäli oireet ovat vakavia eivätkä ole paikallishoidon avulla hillittävässä, tarvitaan systeemistä glukokortikoidihoitoa (Olivry ym. 2010b). Erikoisdiiettien ja rasvahappojen tehon arvioimiseksi voi mennä useita viikkoja, ja glukokortikoideja voidaan myös tällöin käyttää hoidon alussa lievittämään kutinaa (Ferguson 1993). Allergian hoidossa glukokortikoideja käytetään anti-inflammatorisella annoksella. Glukokortikoidihoito aloitetaan aluksi suuremmalla annoksella annosta vähitellen

pienentäen hoidon vasteen ja tarpeen mukaan (Olivry ym. 2010a). Hoidon toteuttamisesta ja sivuvaikutuksista on kerrottu tarkemmin kappaleessa 3.

2.5.4 Kalsineuriini-inhibiittorit

Topikaalinen takrolimuusi ja oraalinen siklosporiini ovat tehokkaita vähentämään paikallisia ihomuutoksia ja kutinaa (Olivry ym. 2002, Steffan ym. 2003, Guaguere ym. 2004, Marsella ym. 2004, Bensignor & Olivry 2005, Steffan ym. 2005). Niiden vaikutus alkaa kuitenkin hitaasti ja alussa ne voivat aiheuttaa lieviä sivuvaikutuksia, joten ne eivät sovi äkillisten oireiden hoitoon (Olivry ym. 2010a).

Vaihtoehtoinen hoito topikaaliselle glukokortikoidille on 0,1 % takrolimuusivoide, joka on tehokas paikallisten ihomuutosten hoidossa (Marsella ym. 2004, Bensignor & Olivry 2005). Suurin teho on saatu annostelemalla voidetta kahdesti päivässä viikon ajan, jonka jälkeen antotiheyttä harvennetaan tarpeen mukaan oireiden kontrolloimiseksi (Olivry ym. 2010a). Takrolimuusin käyttö saattaa kuitenkin aiheuttaa lievää ihoärsytystä (Bensignor & Olivry 2005). Topikaalisen glukokortikoidi- ja takrolimuusivalmisteen on kahdesti tai kolmesti viikossa käytettynä todettu viivästyttävän tai ehkäisevän äkillisiä AD:n oireita ihmisillä. Tämän kaltainen intermittoiva hoito on taloudellinen, ja lisäksi sen sivuvaikutusriski on vähäinen. (Hanifin ym. 2002, Paller ym. 2008.) Vielä ei tiedetä, onko hoidolla samankaltaista tehoa koirien AD:ssa, mutta vähäisen riskin ja kustannusten takia voidaan hoitomuotoa harkita erityisesti koirilla, joilla uusivat oireet ovat vakavia (Olivry ym. 2010a).

Siklosporiini estää tulehdusreaktiota välittävien solujen aktivaatiota, ja ehkäisee siten välittömän yliherkkyysoireiden syntymistä ja tulehdussolujen kertymistä ihon tulehdusalueelle. Siklosporiini on tehokas koirien AD:n pitkäaikaishoidossa. (Olivry ym. 2002, Steffan ym. 2003, Guaguere ym. 2004, Steffan ym. 2005.) Valmisteen käyttöä rajoittaa kuitenkin sen korkea hinta. Siklosporiinia voidaan harkita koirilla, joilla kutinaa ei pystytä lievittämään ensisijaisilla hoidoilla, tai glukokortikoidihoitoa sijasta, jos kutinan hillitsemiseksi tarvitaan pitkäaikaista glukokortikoidihoitoa. (Prélaud & Power 2008.) Siklosporiinihoito aloitetaan annoksella 5 mg/kg kerran päivässä annettuna tyhjään mahaan (Olivry ym. 2002). Kun oireet ovat helpottaneet, annosta vähennetään joko pidentämällä antoväliä päivittäisestä vuoropäiväiseen

annostukseen tai vähentämällä päivittäistä annosta puoleen. Kun oireet ovat vähentyneet merkittävästi, antotiheyttä voidaan harventaa annettavaksi kahdesti viikossa tai annosta vastaavasti vähentää 75 % päivittäisestä alkuannoksesta. Oireiden lievenemiseen menee usein aikaa vähintään 4–6 viikkoa, joten alle kuukauden käytön vaikutusta ja tehoa ei voida aina arvioida. Oireiden helpottamisen nopeuttamiseksi voidaan siklosporiinin rinnalle aloittaa lyhyt glukokortikoidikuuri ensimmäisen kahden viikon aikana. Pitkäaikaista yhteiskäyttöä ei suositella voimakkaamman immuunipuolustusta heikentävän vaikutuksen vuoksi. (Olivry ym. 2010a.)

Siklosporiinin yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat oksentelu ja ripuli. Oireet ovat yleensä lyhytaikaisia ja loppuvat usein itsestään hoidon edetessä. Harvinaisempina sivuvaikutuksina on raportoitu liikakarvaisuutta eli hypertrikoosia ja ikenien liikakasvua. (Guaguere ym. 2004, Olivry ym. 2010a.)

2.5.5 Antihistamiinit

Antihistamiinejä käytetään paljon koirien allergisen kutinan hoidossa, vaikkakin teho on koirilla hyvin yksilöllistä (DeBoer & Griffin 2001, Scott & Miller 1999, Olivry ym. 2010a, Olivry ym. 2010b). Koirilla antihistamiinien farmakokinetiikasta on kuitenkin saatavilla vain vähän tietoa ja hoitokäytännöt ovat usein empiirisiä (Scott & Miller 1999). Monissa tutkimuksissa ei ole mukana kontrolliryhmiä, ja lisäksi tutkituilla koirilla saattaa kutinan taustalla olla jokin muu sairaus kuin AD. Nämä selittänevät ainakin osittain tulosten ristiriitaisuuden. (DeBoer & Griffin 2001.) Vaihteleva teho saattaa myös johtua siitä, että histamiini ei ole merkittävä välittäjäaine koirien AD:ssa tai niiden ihossa ei ole riittävästi histamiinireseptoreita (Marsella & Olivry 2001). Huono kliininen teho voi myös johtua vääränlaisesta annoksesta ja antotiheydestä (Olivry ym. 2010a).

Antihistamiinit estävät histamiinien vaikutusta soluihin kiinnittymällä histamiini H₁-reseptoreihin. Ne eivät inaktivoi histamiinia tai muita tulehdusvälittäjäaineita. (Scott & Miller 1999.) Antihistamiineista ei todennäköisesti ole apua äkillisten oireiden hoidossa koirilla, sillä ne eivät ehdi vaikuttaa reseptoreissa histamiinin vapautumisen ja oireiden alkamisen jälkeen (Olivry ym. 2010b). Antihistamiineja tuleekin käyttää ehkäisevästi

(Scott & Miller 1999). Antihistamiinit saattavat sopia paremmin koirille, joilla oireilu on lievää (Olivry ym. 2010a).

Ensimmäisen polven antihistamiineilla on sedatiivista eli rauhoittavaa vaikutusta. Tätä voidaan hyödyntää hillitsemään yöaikaista kutinaa (Olivry ym. 2010b). Trisyklisiin masennuslääkkeisiin kuuluvalla amitriptyliinillä on myös histamiini H₁-reseptorin antagonistisia ominaisuuksia (Deboer & Griffin 2001). Lisäksi se vähentää sairauden ja kutinan aiheuttamaa ahdistusta, joka voi johtaa koirien käytöshäiriöihin (Prélaud & Power 2008).

Antihistamiinit vähentävät kutinaa 0–33 prosentilla tutkituista koirista (Scott & Miller 1999). Antihistamiineista tehokkaimpia vaikuttavat olevan oksatomiidi, klemastiini, syproheptadiini sekä amitriptyliini (Paradis ym. 1991a, Millier ym. 1992b, Millier ym. 1993, Paterson 1994). Antihistamiinit voivat toimia myös synergisesti muiden anti-inflammatoristen aineiden kanssa kutinan lievittämisessä koirilla (Scott & Miller 1999). Antihistamiinien ja välttämättömien rasvahappojen yhdistelmän on koirilla raportoitu vähentävän kutinaa, kun niillä yksin käytettynä ei ollut tehoa (Paradis ym. 1991b, Paterson 1995b). Antihistamiinien on todettu myös vähentävän glukokortikoidien tarvetta AD:n hoidossa (Paradis ym. 1991a, Paterson 1994).

Mikäli antihistamiineja halutaan käyttää osana koirien AD:n hoitoa, Olivry ym. (2010a) suosittelevat sellaisia, joiden on osoitettu lievittävän histamiini-injektion vaikutuksia koirilla. Näitä ovat hydroksitsiini (annos 2 mg/kg kahdesti päivässä) ja setiritsiini (annos 0,5-1 mg/kg kerran päivässä) (De Vos ym. 1987, Bizikova ym. 2008). Hoidon onnistumiseksi ja halutun tehon saamiseksi antihistamiineja tulee antaa päivittäin suositellulla annoksella ja antotiheydellä oireiden ehkäisemiseksi (Scott & Miller 1999, Olivry ym. 2010a). Kutinaa aiheuttavat sekundaariset tekijät on tunnistettava ja hoidettava ennen antihistamiinihoidon aloitusta. Lisäksi hoidon tehon yksilöllisen vaihtelun vuoksi voidaan joutua kokeilemaan useita eri antihistamiineja. Hoito voidaan aloittaa yhdessä glukokortikoidien kanssa. Glukokortikoidihoito voidaan lopettaa, jos kutina on loppunut, eli yleensä noin 1–5 päivän kuluttua. Antihistamiinien antoa jatketaan, jotta nähdään, estävätkö ne oireiden uusimisen. Hoidon pituudeksi suositellaan vähintään 14 päivää, ja mikäli käytetyllä valmisteella ei ole vaikutusta, voidaan kokeilla toista valmistetta. (Scott & Miller 1999.)

Antihistamiineilla on raportoitu joitakin sivuvaikutuksia. Useimmiten voidaan havaita väsymystä, masentuneisuutta, kuolaamista, hermostuneisuutta ja levottomuutta, harvemmin oksentelua ja ripulia (Scott & Miller 1999, DeBoer & Griffin 2001). Sivuvaikutukset ovat harvoin niin vakavia, että hoito pitäisi keskeyttää. Antihistamiineja on käytettävä varoen koirilla, joilla on maksasairaus, glaukooma, epilepsia, virtsaumpi, suoliston atonia, kilpirauhasen liikatoiminta, sydänsairaus tai kohonnut verenpaine. (Scott & Miller 1999.)

2.5.6 Mikrobilääkitys

Atooppisen koiran iho ja korvat ovat usein kolonisoituneita stafylokokkibakteereilla ja hiivoilla, jotka voivat aiheuttaa infektioita. Infektioiden takia ihomuutokset ja kutina saattavat äkillisesti voimistua atooppisella koiralla. (DeBoer & Marsella 2001.) Lisäksi koira voi olla herkistynyt näille mikrobeille, jolloin se saattaa oireilla vähäisestäkin mikrobien määrästä (Morales ym. 1994, Morris ym. 1998, Olivry & Sousa 2001a). Antibioottihoidon tarpeen arvioimiseksi on otettava mikrobien määrän lisäksi huomioon myös koiran oireet. Pienikin mikrobien määrä voi johtaa AD oireiden ilmaantumiseen, jos ne ovat tautia aiheuttavia tai erittävät toksineja, tai jos koira on yliherkkä mikrobiallergeeneille. Sitä vastoin suuretkaan mikrobimäärät eivät välttämättä aiheuta lainkaan oireita, jos mikrobien taudinaiheutuskyky on pieni ja koira on kehittänyt toimivan immuunipuolustuksen niitä vastaan. (Morales ym. 1994, Morris ym. 1998, Olivry ym. 2004, Olivry ym. 2010a.)

Systeemistä antibioottien ja hiivalääkkeiden käyttöä suositellaan ainoastaan vakavissa ja laajalle levinneissä infektioissa kasvavan resistenssi-ongelman vuoksi (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a, Marsella 2012). Samasta syystä myös pulssiterapiaan turvautuminen sekä paikallis- että systeemihoidossa tulisi olla viimeinen keino ehkäistä toistuvia infektioita (Nuttall 2008, The University of Tennessee – College of Veterinary Medicine 2012). Pulssiterapiassa antibiootin päivittäistä annostelua jatketaan oireiden paranemisen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen päivä (The University of Tennessee – College of Veterinary Medicine 2012). Mikäli infektiomuutokset ovat paikallisia, voidaan antibioottia ja hiivalääkettä sisältäviä voiteita käyttää kuuriluontoisesti. Ihoinfektioiden hoidossa ovat hyödyllisiä myös desinfioidit, esim. klorheksidiiniä

sisältävät, paikallisesti käytettävät valmisteet (shampoot, geelit, voiteet, linimentit, puhdistuspyyhkeet), joilla voidaan merkittävästi vähentää mikrobilääkkeiden käyttöä (Cole ym. 2003, Guardabassi ym. 2008, Murayama ym. 2010, Loeffler ym. 2011, Mueller ym. 2012). Mikäli kutina ja ihomuutokset voimistuvat hoidosta huolimatta, tulee harkita lääkkeen vaihtamista toiseen tai bakteeriviljelyn ja herkkyysmäärittelyn tekemistä ihosta (Olivry ym. 2010a).

2.5.7 Ruokavalio ja ravintolisät

Allergisen koiran ruokavalion tulee olla tasapainoista, laadukasta ja helposti sulavaa tarvittavien ravintoaineiden saannin optimoimiseksi (Nuttall 2008, Prélaud & Power 2008). Muiden muassa sinkin, välttämättömien rasvahappojen, inositolin, koliinin, histidiinin, pantotenaatin, nikotiiniamidin, aloe veran ja kurkumiinin uskotaan vähentävän inflammaatiota ja parantavan epidermistä suojaavan rasvavaipan muodostusta (Watson ym. 2006, Nuttall 2008). Elimistölle välttämättömiä omega-3 ja omega-6 rasvahappoja on käytetty jo pitkään atopian hoidon tukena parantamaan ihon ja turkin kuntoa sekä vähentämään glukokortikoidien tarvetta pitkäaikaislääkityksessä (Olivry ym. 2010a). Tutkimustulokset rasvahappojen tehosta ovat kuitenkin ristiriitaisia, ja vain muutama tutkimus on osoittanut niillä merkittävää tehoa (Saevik ym. 2004). Teho voi vaihdella riippuen oireiden vakavuudesta ja sairauden kestosta (Nuttall 2008, Olivry ym. 2010a). Kearnsin ym. (1999) tutkimuksessa välttämättömillä rasvahapoilla havaittiin positiivisia vaikutuksia, kun omega-6 ja omega-3 suhde oli 5:1. Nesbittin ym. (2003) ja Muellerin ym. (2004) tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu korrelaatiota rasvahappojen suhteen ja voinnin parantumisen välillä. Nuttallin (2008) ja Olivryn ym. (2010b) mukaan tällä hetkellä ei ole olemassa tiettyä rasvahappokombinaatiota, annosta tai suhdetta, joilla olisi todistetusti parempi teho ihon ja turkin laatuun atooppisilla koirilla.

Yksinään välttämättömillä rasvahapoilla on yleensä vain vähän tehoa allergisen koiran kutinan hoidossa, mutta niillä on osoitettu olevan synergististä vaikutusta glukokortikoidien kanssa, ja niiden on todettu vähentävän glukokortikoidien tarvetta kutinan hoidossa (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a, Singh ym. 2010). Ne parantavat ihosolujen tuottamien rasvojen koostumusta ja siten ylläpitävät ihon suojausmekanismia (Prélaud & Power 2008). Tämä vähentää allergeenien tunkeutumista

ihoon ja mikrobien aiheuttamien ihoinfektioiden määrää. Lisäksi välttämättömillä rasvahapoilla on inflammaatiota vähentävää vaikutusta. (Mueller ym. 2004.) Päivittäisen rasvahappolisän (Boehringer Ingelheim Viacutan®) käytön on todettu vähentävän prednisolonin tarvetta ja mahdollistavan siten lääkeannoksen pienentämisen atooppisten koirien kutinan hoidossa. Tilastollisesti merkitsevä glukokortikoidiannoksen pieneneminen saatiin kahden kuukauden rasvahappolisän käytön jälkeen. (Saevik ym. 2004.) Vielä ei tiedetä, onko muilla vastaavilla rasvahappovalmisteilla samankaltaista glukokortikoidien tarvetta vähentävää vaikutusta (Olivry ym. 2010a). Keramideja ja vapaita rasvahappoja sisältävän paikallisvalelulioksen on todettu parantavan AD:ia sairastavien koirien ihon eheyttä (Piekutowska ym. 2008).

Välttämättömiä rasvahappoja sisältävissä dieeteissä rasvahappojen määrä on usein suurempi kuin oraalisisä valmisteissa (Olivry ym. 2010a). Mikäli välttämättömillä rasvahapoilla on vaikutusta, sen havaitsemiseen saattaa mennä ainakin kaksi kuukautta (Olivry ym. 2010b). Välttämättömät rasvahapot eivät sovellu ainoaksi terapiamuodoksi koirien AD:n hoidossa, ja koska tehon ja vaikutuksen havaitsemiseen tarvitaan useiden viikkojen käyttöä, niistä ei varsinaisesti ole hyötyä äkillisten oireiden hoidossa. Pitkäaikainen käyttö saattaa kuitenkin auttaa ehkäisemään äkillisesti toistuvia oireita. (Olivry ym. 2010a.)

Ruuan allergeenit voivat pahentaa AD:n oireita niille herkistyneillä koirilla. Tällöin koirilla on usein ympärivuotisia, pitkäaikaisia ja toistuvia oireita. Tämän takia ympärivuotisista oireista kärsivillä koirilla yhden tai useamman eliminaatiodieetin toteuttaminen on tärkeää mahdollisten ruoka-aineyleherkkyksien määrittämisessä. (Olivry ym. 2007.) Dieettien kokeilu on tärkeää, vaikka niitä olisi testattu tuloksetta jo taudin alkuvaiheessa, sillä usein allergiset koirat saattavat kehittää yliherkkyyttä uusia allergeeneja kohtaan. Tulehdusta ja kutinaa lievittäväillä lääkkeillä ei todennäköisesti ole paljon tehoa, mikäli koira altistuu jatkuvasti ruoka-aineille, joille se on herkistynyt. (Olivry ym. 2010a.)

Dieetiksi voidaan valita kaupallisia allergiaruokia tai kotitekoista ruokaa (Verlinden ym. 2006). Jotkin ihosairauksista kärsiville koirille tarkoitettut, runsaasti rasvahappoja sisältävät erikoisruuat ovat tutkitusti vähentäneet iho-oireita ja kutinaa (Bensignor ym.

2008, Glos ym. 2008). Joidenkin kaupallisten dieettien proteiinit on hydrolysoitu eli pieniksi pilkottuja. Hydrolysoitujen proteiinien pienempi koko ja helpompi sulavuus vähentävät vasta-aineiden muodostusta, mikä taas vähentää ruuansulatuskanavan immuunijärjestelmään kohdistuvaa ärsytystä. Mikäli pilkottujen proteiinien koko ei ole riittävän pieni, saattavat ne silti aiheuttaa yliherkkyysoireita. (Verlinden ym. 2006.) Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole selkeää näyttöä siitä, ovatko hydrolysoituja proteiineja sisältävät valmisruuat tavallisia proteiineja sisältäviä ruokia parempia. Osalla koirista oireet saattavat vähentyä, mutta osa saattaa silti reagoida dieetin ainesosille. Tämän vuoksi ruokia suositellaan käytettävän koirilla, joilla ei epäillä olevan yliherkkyyttä dieetin ainesosille. (Olivry & Bizikova 2010.) Mikäli koiralla epäillään kehittyneen yliherkkyyttä valmisruokien lisäaineita, väriaineita ja säilöntäaineita kohtaan, on hyödyllistä kokeilla kotitekoista dieettiä. Koirilla ei kuitenkaan vielä ole raportoitu iho-oireita aiheuttavaa lisäaineyliherkkyyttä. (Verlinden ym. 2006, Olivry ym. 2010a.) Kotiruokinnassa eliminaatiodieettiin valitaan yksi proteiinin ja yksi hiilihydraatin lähde, joita koira ei ole aikaisemmin syönyt eikä siten ole niille herkistynyt. Kotiruokinnassa vitamiinien ja välttämättömien rasvahappojen saanti on kuitenkin usein riittämätön. Mikäli kotiruokinnalla jatketaan ruokintatestausta pidempään, on ruokaan hyvä lisätä monivitamiineja ja välttämättömiä rasvahappoja. (Hill 1999, Verlinden ym. 2006.)

Eliminaatiodieettiä tulee noudattaa tarkasti vähintään kaksi kuukautta (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a). Tänä aikana suurimmalla osalla ruoka-aineallergisista koirista oireet vähenevät. Mikäli lievitystä ei kahden kuukauden jälkeen ole tullut lainkaan, ei ruokinnasta todennäköisesti ole mitään hyötyä. Oireiden vähenemisen taustalla saattaa myös olla atopialle ominainen oireiden vakavuuden vaihtelu (Verlinden ym. 2006). Eliminaatiovaiheen jälkeen tulee ruokavalioon lisätä joko koiran aiempaa ruokaa tai yksi uusi proteiininlähde kerrallaan (provokaatiovaihe). Provokaatiovaiheen aikana seurataan allergiaoireiden ilmaantumista. Oireet saattavat kehittyä muutaman päivän tai jopa viikon viiveellä, minkä vuoksi ruokintaa tulee jatkaa 1–2 viikon ajan ennen uusien ruoka-aineiden lisäämistä. Kun ruokavalioon lisätään yksi proteiini- tai hiilihydraattilähde kerrallaan, voidaan yliherkkyysoireita aiheuttava ruoka-aine tunnistaa. (Verlinden ym. 2006, Prélaud & Power 2008.)

Kiinalaisia yrttejä sisältävän valmisteon (PhytopycaTM) on osoitettu vähentävän glukokortikoidien tarvetta merkittävästi koirien keskivakavan ja vakavan AD:n

hoidossa (Schmidt ym. 2010). Suomessa valmistetta ei kuitenkaan tiettävästi ole vielä saatavilla.

2.5.8 Ihon ja turkin tukihoito

Koiran säännöllinen peseminen miedolla, ihoa ärsyttämättömällä shampoolla tai jopa pelkällä vedellä voi tutkimusten mukaan merkittävästi vähentää kutinaa (Löflath ym. 2007, Olivry ym. 2010a, Schilling & Mueller 2012). Peseminen vähentää tulehdusta ja allergista reaktiota aiheuttavien mikrobien ja allergeenien määrää iholla sekä lisää ihon kosteutta (Prélaud & Power 2008, Marsella 2012). Siitä, mikä shampoo olisi paras vaihtoehto, ei tällä hetkellä ole näyttöä. Markkinoilla on useita erilaisia shampoita, jotka tulee valita ongelmakohtaisesti. Esimerkiksi rasvaiselle ja hilseilevälle iholle valitaan talineritystä ja hilseilyä vähentävä shampoo, infektoituneelle iholle vastaavasti antiseptinen shampoo. (Curtis 1998.) Liian tiheä pesu saattaa kuitenkin ärsyttää ja kuivattaa ihoa, erityisesti jos shampoo sisältää antiseptisiä ja talineritystä vähentäviä aineita. Mikäli koiralle ei sovi sille määrätty shampoo, voidaan kokeilla toista vaihtoehtoa. (Olivry ym. 2010a.) Pesujen jälkeen tai pesujen välillä voidaan käyttää ihoa rauhoittavia ja kosteuttavia valmisteita ihon kuivumisen ehkäisemiseksi (Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a).

Turkin säännöllinen harjaaminen pehmeällä harjalla on myös tärkeää, sillä se vähentää ihon pinnalla olevien allergeenien määrää, poistaa ylimääräisiä karvoja ja edistää ihoa suojaavan talin erityistä (Prélaud & Power 2008). Korvia voidaan tarvittaessa hoitaa säännöllisillä, korvien terveyttä ylläpitävillä ja suojaavilla korvanpuhdistusaineilla, mikäli korvat erittävät tavallista enemmän tai likaantuvat helposti (Nuttall & Cole 2004, Prélaud & Power 2008). On kuitenkin huomioitava, että korvien liiallinen puhdistus voi myös altistaa korvatulehduksille (Nuttall & Cole 2004).

3 GLUKOKORTIKOIDIT

3.1 Yleistä glukokortikoideista

Glukokortikoidit ovat lisämunuaiskuoren tuottamia stressihormoneja, jotka osallistuvat elimistön hiilihydraatti-, valkuais- ja rasva-aineenvaihduntaan ylläpitäen elimistön sisäistä tasapainoa eli homeostaasia (van der Laan & Meijer 2008, Sjaastad ym. 2003). Aineenvaihdunnalliset vaikutukset ovat pääosin katabolisia; verensokerin konsentraatiota ylläpidetään lisäämällä glukosin tuotantoa muista lähteistä kuin hiilihydraateista (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Ramsey 2011). Glukokortikoideilla on lisäksi tulehdusta vähentävää eli anti-inflammatorista ja immuunivastetta heikentävää eli immunosuppressiivista vaikutusta. Vasteena stressille glukokortikoidit estävät inflammaatioreaktioiden kehittymistä liiallisiksi ja haitallisiksi. (Rhen & Cidlowski 2005, Ramsey 2011.) Glukokortikoidit voidaan jakaa elimistön itse tuottamiin luonnonhormoneihin sekä synteettisiin glukokortikoideihin. Tärkein lisämunuaisen kuorikerroksen tuottama glukokortikoidi on lyhytvaikutteinen kortisoli eli hydrokortisoni. (United States Pharmacopeia 2004, Sjaastad ym. 2003.) Synteettiset glukokortikoidit ovat hydrokortisonin johdannaisia (Cohn 2005).

Glukokortikoidien eritystä säätelee palautesäätelyjärjestelmä, johon kuuluu hypotalamus, aivolisäke sekä lisämunuainen (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-järjestelmä). Hypotalamus tuottaa kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (engl. corticotropin-releasing hormone, CRH), joka stimuloi adrenokortikotropiinihormonin (engl. adrenocorticotrophic hormone, ACTH) eritystä aivolisäkkeen etulohkosta. Vastaavasti ACTH saa aikaan kortisolin tuotannon ja erityksen lisämunuaisen kuorikerroksesta. Kortisoli edelleen inhiboi CRH:n ja ACTH:n vapautumista ja hillitsee sen lisätuotantoa. (Ferguson 1993, Sjaastad ym. 2003, Rhen & Cidlowski 2005.) Synteettiset glukokortikoidit aiheuttavat samankaltaisen negatiivisen palautesäätelyn, mutta suppressio vaihtelee glukokortikoidien tehon ja vaikutuksen mukaan (Cohn 2005). Pitkäaikainen glukokortikoidilääkitys johtaa ACTH-tason voimakkaaseen laskuun kun HPA-järjestelmän herkkyys stressiin tai ärsykkeeseen vähenee. Tämä johtaa lopulta lisämunuaiskuoren surkastumiseen. ACTH:ta tuotetaan jaksottaisesti, mitä ihmisillä tapahtuu tiheämmin aamulla. Vielä ei tiedetä täysin, esiintyykö samanlaista päivärytmiä lemmikkieläimillä. Hormonierityksen kokonaistaso riippuu

monista eri tekijöistä, kuten stressistä, ruokinnasta, valojaksosta ja samanaikaisesta sairaudesta tai vammasta. Lisäksi eläinlajien ja yksilöiden välillä esiintyy suurta vaihtelua. (Ferguson 1993, Baid & Nieman 2006.)

Glukokortikoidien vaikutukset vaihtelevat niiden voimakkuuden, valmisteen, annoksen ja antoreitin sekä hoidon keston mukaan. Vaikutukset voivat vaihdella myös yksilöiden ja eläinlajien välillä. (Cohn 2005.)

3.2 Farmakodynamiikka

3.2.1 Vaikutukset solutasolla

Monet glukokortikoidien vaikutukset johtuvat solun muuttuneesta geenin ilmentymisestä (Ferguson 1993, Cohn 2005, Horvath-Ungerboeck & van den Broek 2009). Suurin osa glukokortikoideista on sitoutunut plasman proteiineihin, jolloin ne eivät pääse siirtymään solun sisälle (Cohn 2005, Horvath-Ungerboeck & van den Broek 2009). Vain proteiineihin sitoutumattomat glukokortikoidit liikkuvat passiivisesti solun sisään ja sitoutuvat solunsisäiseen reseptoriin. Sitoutuneet reseptorit kulkeutuvat tumaan, jossa ne säätelevät geenien ilmentymistä repression tai aktivaation kautta muuttaen homeostaasin ylläpitämiseen vaadittavien proteiinien tuotantoa ja aiheuttaen siten lukuisia vaikutuksia elimistössä. (Ferguson 1993, Olivry & Sousa 2001b, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Baid & Nieman 2006, Horvath-Ungerboeck & van den Broek 2009, Ramsey 2011.) Osa glukokortikoidien vaikutuksista tapahtuu myös ei-geneettisesti (Barnes 2006, Ramsey 2011).

Glukokortikoidireseptoreita löytyy lähes joka nisäkässolusta, mutta niiden määrä vaihtelee kudoksesta ja solutyypistä riippuen (Ferguson 1993, Cohn 2005, Rhen & Cidlowski 2005, Baid & Nieman 2006). Tämä määrää sen, mitkä kudokset reagoivat – osa vaikutuksista on haluttuja, osa taas haitallisia (Ferguson 1993, Cohn 2005, Ramsey 2011). Solun erilaistumisen johdosta tietyt geenit reagoivat ja aiheuttavat vasteen eri kudoksissa. Suurin osa synteettisistä glukokortikoideista ei sitoudu mineralokortikoidireseptoreihin, joten niillä on hyvin vähäistä vaikutusta elektrolyyttitasapainoon. Hydrokortisoniin verrattuna synteettisillä glukokortikoideilla on siis suhteellisesti voimakkaampi glukokortikoidivaikutus ja pienempi

mineralokortikoidivaikutus. Glukokortikoidireseptoreiden affiniteetti eli taipumus sitoa glukokortikoideja korreloi glukokortikoidin tehon kanssa. Synteettisten glukokortikoidien vaikutuksen kesto on kortisoliin verrattuna pidempi, sillä niillä on lisääntynyt affiniteetti glukokortikoidireseptoreihin ja lisäksi niiden hajottaminen maksassa on hitaampaa. (Ferguson 1993.)

Koska monet glukokortikoidien vaikutukset johtuvat geenien transkriptiosta, lääkkeen vaikutukset voivat ylittää plasman puoliintumisaajan. Toisin sanoen vaikutukset saattavat kestää vielä senkin jälkeen, kun glukokortikoidit on eritetty plasmasta. (Ferguson 1993, Cohn 2005.) Sen vuoksi biologinen puoliintumisaika eli aika, jolloin lääkkeen teho ja vaikutukset puoliintuvat, on parempi mittari kuin plasman puoliintumisaika (Ramsey 2011).

3.2.2 Vaikutukset tulehdusreaktioon ja immuunivasteeseen

Fysiologiset vaikutukset ilmenevät paljon alhaisemmalla annoksella kuin anti-inflammatoriset vaikutukset, jotka taas ilmenevät alhaisemmalla annoksella kuin immunosuppressiiviset vaikutukset (Cohn 2005). Matalalla annoksella glukokortikoidit hillitsevät inflammaatiota ja allergiaoireita. Suuremmilla annoksilla ne hillitsevät immuunivälitteisen sairauden oireita. (United States Pharmacopeia 2004.) Monet anti-inflammatoriset vaikutukset menevät kuitenkin osittain päällekkäin immunosuppressiivisten vaikutusten kanssa (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005).

Glukokortikoidit hillitsevät tulehdusreaktiota stabilisoimalla solukalvoja ja estämällä fosfolipaasi A:n toimintaa, mikä johtaa tulehdusvälittäjäaineiden vähentyneeseen muodostumiseen. Ne myös vähentävät solujen vastetta tulehdusvälittäjäaineille ja lisäävät tulehdusta vähentävien proteiinien tuotantoa. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Ramsey 2011.) Glukokortikoidit vähentävät kapillaarisuonten läpäisevyyttä, muuttavat valkosolujen toimintaa sekä vähentävät neutrofiilien, makrofagien ja monosyyttien kiinnittymistä verisuoniin, jolloin valkosolujen kulkeutuminen verestä tulehduspaikalle vähenee (Fauci ym. 1976, Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Ramsey 2011). Glukokortikoidit

myös vähentävät vastetta kuumetta aiheuttaville aineille eli pyrogeeneille (Ferguson 1993).

Glukokortikoidit vaikuttavat sekä soluvälitteiseen että vasta-ainevälitteiseen immuunivasteeseen (United States Pharmacopeia 2004). Glukokortikoidit vaikuttavat soluvälitteiseen immuunipuolustukseen vähentämällä fagosytoosia ja antigeenien prosessointia, sekä vähentämällä sytokiinien tuotantoa ja estämällä niiden soluvaikutuksia (Cohn 2005, Ramsey 2011). Fagosytoosin inhibitiota tapahtuu jo anti-inflammatorisella annoksella. Vaikutus vasta-ainevälitteiseen immuunipuolustukseen on pääosin epäsuora eikä niin voimakas. (Cohn 2005.) Vasta-aineiden tuotanto estyy vain suurilla annoksilla tai pitkäaikaisessa käytössä (United States Pharmacopeia 2004), jolloin myös immunitetin muodostuminen rokotuksen yhteydessä vaikeutuu (Pharmaca Fennica Veterinaria 2012). Immunosuppressiivista glukokortikoidilääkitystä saavia eläimiä ei tule rokottaa elävillä rokotteilla, jottei rokote aiheuta eläimellä tautia (Cohn 2005).

Glukokortikoidien aiheuttama stressileukogrammi (kypsä neutrofilia, lymfosytopenia, eosinopenia) johtuu solujen muuttuneesta adheesiomolekyyliden ilmentymisestä solukalvolla (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Neutrofiilinen leukosytoosi johtuu kypsien neutrofiilien kiihtyneestä vapautumisesta luuytimestä, siirtymisestä marginaalipoolista verenkiertoon ja vähentyneestä siirtymisestä verestä tulehdusalueelle. Neutrofiilien poistuminen verenkierrosta myös estyy. Lymfosyyttien ja eosinofiilien määrä verenkierrossa vähentyy, sillä siirtyminen luuytimestä verenkiertoon vähenee ja solut uudelleenjakautuvat verestä muualle elimistöön, kuten pernaan, imusolmukkeisiin ja keuhkoihin. (Fauci ym. 1976, Moore ym. 1992, Ferguson 1993.) Monosyyttien määrä veressä voi vaihdella, usein koirilla kuitenkin tavataan monosytoosia (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Lisäksi punasolujen tuotanto lisääntyy ja vanhojen punasolujen poistuminen vähenee. Verihiutaleiden määrä saattaa lisääntyä mutta aggregaatio estyy (Ferguson 1993).

3.2.3 Vaikutukset aineenvaihduntaan

Glukokortikoideilla on useita vaikutuksia aineenvaihduntaan. Ne säätelevät mm. verensokerin tasoa sekä rasvahappojen ja hormonien aineenvaihduntaa. Niillä on myös

vaikutusta virtsaneritykseen, ihosolujen ja karvan kasvuun, luuston ja lihasten aineenvaihduntaan sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan. Glukokortikoidit ovat lisäksi välttämättömiä autonomisen hermoston toiminnassa. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Da Silva ym. 2006a, Plumb 2008.) Glukokortikoidien aineenvaihduntaan kohdistuvista vaikutuksista on kerrottu tarkemmin kappaleessa 3.6 Glukokortikoidihoidon turvallisuus.

3.2.4 Glukokortikoidien vaikutuksen kesto ja voimakkuus

Glukokortikoidit usein jaetaan kolmeen ryhmään riippuen HPA-järjestelmän suppression kestosta. Lyhytvaikutteiset glukokortikoidit tyypillisesti suppressoivat HPA-järjestelmää alle 12 tuntia, pitkävaikutteiset yli 36 tuntia ja keskipitkävaikutteiset siltä väliltä. (Cohn 2005, Plumb 2008, The Merck Veterinary Manual 2010.) Vaikutuksen kesto on kuitenkin tutkittu ihmisillä, joten kesto saattaa todellisuudessa vaihdella eläimillä. Lyhytvaikutteisia glukokortikoideja ovat kortisoni ja hydrokortisoni, ja keskipitkävaikutteisia ovat metyyli-prednisoloni, prednisoloni, prednisoni sekä triamsinoloni. Deksametasoni ja beetametasoni ja ovat pitkävaikutteisia. (United States Pharmacopeia 2004, Plumb 2008.) Glukokortikoidien suhteellinen voimakkuus hydrokortisoniin nähden on esitetty taulukossa 2 (Ferguson 1993, Cohn 2005, Nuttall 2008, The Merck Veterinary Manual 2010).

Taulukko 2. Yleisimmin käytettyjen glukokortikoidien suhteelliset voimakkuudet ja biologiset puoliintumisaajat ihmisillä.

Glukokortikoidit	Anti-inflammatorinen voimakkuus suhteessa hydrokortisoniin	Mineralokortikoidinen voimakkuus suhteessa hydrokortisoniin	Biologinen puoliintumis-aika (h)
Hydrokortisoni	1	1	8–12
Kortisoni	0,8	0,8	8–12
Predniso(lo)ni	4	0,8	12–36
Metyyli-prednisoloni	5	vähäinen	12–36
Triamsinoloni	5	ei ole	24–48
Deksametasoni	30	ei ole	36–72
Beetametasoni	30	ei ole	36–72

Sama metabolinen vaikutus voidaan saavuttaa kaikista glukokortikoidijohdannaisista, kun ne annostellaan metabolisesti aktiivisessa muodossa ekvipotentilla annoksella. Yhtä suuret määrät mitä tahansa metabolisesti aktiivista glukokortikoidia aiheuttavat samankaltaiset vaikutukset, eli suurempi annos teholtaan heikompaa glukokortikoidia saavuttaa saman vaikutuksen kuin pienempi annos voimakkaampaa valmistetta. (Cohn 2005.) Glukokortikoidien imeytyminen saattaa vaihdella yksilöittäin, ja niiden vaikutuksen kesto ja teho voivat vaihdella sekä yksilöllisesti että eläinlajikohtaisesti (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Ramsey 2011).

3.3 Farmakokinetiikka

Synteettisistä glukokortikoidijohdannaisista triamsinoloni, deksametasoni ja beetametasoni ovat valmiiksi aktiivisessa muodossa 11-hydroksyyli-ryhmän vuoksi (Ferguson 1993). Inaktiivisessa muodossa olevat kortisoni ja prednisoni muutetaan maksassa niiden aktiivisiksi muodoiksi hydrokortisoniksi ja prednisoloniksi (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Kortisoni ja prednisoni eivät siksi sovi topikaaliseen annosteluun. Sekä prednisonia ja prednisolonia käytetään systeemisesti, koska lääkeaineen muuttuminen tapahtuu maksassa nopeasti ja lähes täydellisesti, joten vaikutuksessa ei näiden yhdisteiden välillä ole eroa. (Cohn 2005.) Prosessin kestoon vaikuttavat kuitenkin esterien liukoisuus ja lääkitsemisreitti (Ferguson 1993).

Koiralla suun kautta annettava prednisoni ja prednisoloni imeytyvät ohutsuolen alkuosassa nopeasti ja saavuttavat merkittävän pitoisuuden veressä alle 30 minuutissa (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004). Ruoka viivästyttää, muttei estä, lääkkeen imeytymistä (Ferguson 1993). Parenteraalisesti annosteltuna imeytymisnopeus riippuu glukokortikoidien vesi- ja rasvaliukoisuudesta (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Glukokortikoidien esterifikaatio muuttaa lääkkeen liukoisuutta ja vaikutuksen kestoa (Cohn 2005). Akuutteihin tiloihin tarkoitettujen valmisteiden tulee olla vesiliukoisia (Ferguson 1993). Natriumfosfaatin, hemisuksinaatin ja natriumsuksinaatin esterit ovat vesiliukoisimpia ja mahdollistavat nopean imeytymisen ja vaikutuksen lihaksensisäisen, suonensisäisen ja nahanalaisen annostuksen jälkeen. Huonosti liukoiset esterit, kuten asetaatti- ja asetoniesterit sekä pivalaatit, annostellaan useimmiten lihaksensisäisesti. Ne imeytyvät hitaasti ja saavat

aikaan pidemmän vaikutuksen. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005.) Esimerkiksi metyyliprednisolonin vaikutuksen kesto on 12–36 tuntia, mutta metyyliprednisolonasetaatin jopa 3–6 viikkoa (Cohn 2005). Lääkkeen hidas ja jatkuva vapautuminen aiheuttaa myös pitkittynyttä lisämunuaiskuoren suppressiota. Kutinaa vähentävä vaikutus ei kuitenkaan yleensä kestä yhtä kauan, jolloin annoksen uusiminen johtaa lisääntyneeseen lisämunuaiskuoren surkastumisriskiin. (Ferguson 1993.)

Glukokortikoidit ovat pääosin (85–90 %) sitoutuneina spesifisiin globuliineihin ja albumiiniin. Vapaana oleva glukokortikoidi on biologisesti aktiivista. Synteettisten glukokortikoidien sitoutuminen kantajaproteiineihin on kortisoliin verrattuna vähäisempää, joten vapaana olevan aktiivisen glukokortikoidin määrä on suurempi. Kortisolia sitovien globuliinien määrä saattaa vähentyä sairauden, kuten kilpirauhasen vajaatoiminnan, maksa- tai munuaissairauden, vuoksi. Määrä saattaa vastaavasti lisääntyä estruksen ja tiineyden aikana sekä kilpirauhasen liikatoiminnassa. Albumiinin määrä saattaa myös vähentyä sairauden tai aliravitsemuksen seurauksena. (Ferguson 1993, Ramsey 2011.) Glukokortikoidit inaktivoidaan suurimmaksi osaksi maksassa (United States Pharmacopeia 2004). Vesiliukoiset aineenvaihduntatuotteet eritetään pääosin munuaisten kautta (Ferguson 1993).

3.4 Lääkeaineiden interaktiot

Muu samanaikainen lääkitys voi vaikuttaa glukokortikoidien farmakokinetiikkaan ja –dynamiikkaan (Ferguson 1993, Cohn 2005, Plumb 2008, Ramsey 2011). Glukokortikoidien metaboliaan osallistuvat sytokromi P450 (CYP) perheen entsyymit, joiden aktiivisuutta tietyt lääkeaineet saattavat lisätä (induktio) tai vähentää (inhibitio). Tärkein induktion mekanismi on metaboloivan entsyymin geenin transkription lisääntyminen, jolloin entsyymin määrä solussa lisääntyy. (Koulu & Tuomisto 2007.) Induktorit kiindyttävät glukokortikoidien metaboliaa ja puhdistumaa. CYP-entsyymien induktoreita ovat mm. kouristuksia ehkäisevät lääkeaineet, kuten fenobarbitaali. (Hojo ym. 2002, Da Silva ym. 2006a, Plumb 2008, Ramsey 2011.) CYP-entsyymien inhibiittoreita ovat mm. eräät sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, ja eräät antibiootit, kuten kloramfenikoli, sekä mahahapon eritystä vähentävä simetidiini (Da Silva ym. 2006a, Koulu & Tuomisto 2007, Plumb 2008). Ne häiritsevät entsyymin ja

glukokortikoidien interaktiota hidastaen niiden metaboliaa sekä pidentäen ja voimistaen siten niiden vaikutusta (Koulu & Tuomisto 2007).

Mineralokortikoidivaikutusta omaavien glukokortikoidien samanaikainen käyttö nesteenpoistolääkkeiden kanssa voivat aiheuttaa hypokalemiaa (United States Pharmacopeia 2004, Plumb 2008). Lisäksi sokeritautia sairastavilla potilailla insuliinin tarve saattaa kasvaa glukokortikoidien verensokeria lisäävän vaikutuksen johdosta (United States Pharmacopeia 2004, Plumb 2008, Pharmaca Fennica Veterinaria 2012). On mahdollista, että glukokortikoidit heikentävät verenpainetta laskevien lääkkeiden vaikutusta mahdollisen hypertensiivisen vaikutuksen vuoksi (Pharmaca Fennica Veterinaria 2012).

3.5 Kliininen käyttö koiran atooppisen dermatiitin hoidossa

3.5.1 Hoidon tarkoitus

Allergian hoidossa glukokortikoidien käyttö on oireenmukaista, ei parantavaa. (Ferguson 1993, Cohn 2005). Glukokortikoideja käytetään paljon niiden anti-inflammatoristen ominaisuuksien vuoksi (Fauci ym. 1976, Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Ne ovat tehokkaita lievittämään kutinaa ja inflammaatiota, ja lisäksi ne ovat taloudellisesti edullisia (Cohn 2005, Olivry ym. 2010a). Hyödyllisten vaikutusten lisäksi glukokortikoidit voivat aiheuttaa myös haittavaikutuksia. Hoidon tavoitteena onkin saada mahdollisimman suuri teho minimaalisin haittavaikutuksin. (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005.) Lääkitykselle tulee aina olla indikaatio, ja hoidon hyödyt ja haitat tulee arvioida (Ferguson 1993). Optimaalisesta glukokortikoidien käytöstä ja hoitokäytännöstä on kuitenkin vain vähän tutkimustietoa (Cohn 2005, Ramsey 2011). Hoes ym. (2007) ovat kehittäneet suosituksia reumaa sairastavien ihmisten pitkäaikaisen glukokortikoidilääkityksen toteuttamisesta.

3.5.2 Hoidon indikaatiot ja kontraindikaatiot

Kutina on yksi tärkeimmistä ja yleisimmistä ihosairauksien oireista. Kutinan pitkäaikaiseen oikeanlaiseen hoitamiseen vaaditaan kuitenkin tarkka diagnoosi, jolloin

sairautta voidaan hoitaa mahdollisimman spesifisesti. Väärin käytettyinä glukokortikoidit voivat viivästyttää diagnoosiin pääsyä jopa useita kuukausia. (Ferguson 1993, Olivry ym. 2010a.) Ennen glukokortikoidihoidon aloittamista tulee inflammaation syy tunnistaa ja eliminoida, mikäli mahdollista. On tärkeää poissulkea infektiiviset syyt, joissa glukokortikoidit ovat yleensä kontraindikoituja immuunipuolustusta suppressoivan vaikutuksen vuoksi. (Cohn 2005, Olivry ym. 2010a.) Niitä voidaan kuitenkin perustellusti käyttää lievittämään ihosairauksiin, kuten pyotraumaattiseen dermatiittiin, liittyvää voimakasta kutinaa samalla kun alla olevaa sairautta hoidetaan spesifisesti (Ferguson 1993, Nuttall 2008). Glukokortikoidit usein johtavat väliaikaiseen tilan paranemiseen potilailla, joilla inflammaatioreaktio johtuu infektiosta, mutta infektion kontrolloimisen epäonnistuminen voi johtaa sairauden pahenemiseen. Koska glukokortikoidit vähentävät kuumetta, lisäävät ruokahalua, suppressoivat inflammaation kliinisiä oireita ja voivat aiheuttaa euforiaa eli hyvinolontunnetta, infektion pahenemisen havaitseminen voi viivästyä. (Cohn 2005.) Lisäksi niillä voi olla vaikutusta ihon koepalojen eli biopsioiden tutkimustuloksiin (Ferguson 1993).

Glukokortikoidit saattavat pahentaa sokeritautia ja haimatulehdusta, minkä vuoksi niiden käyttö kyseisiä tauteja sairastavilla koirilla on kontraindikoitu (Ferguson 1993, Cohn 2005). Glukokortikoideja ei myöskään tulisi käyttää koirilla, joilla on hyperadrenokortikismi, mahahaava, sydämen tai munuaisten vajaatoiminta (United States Pharmacopeia 2004, Pharmaca Fennica Veterinaria 2012). Maksasairailta koirilla glukokortikoideja on käytettävä varoen, sillä lääkeaineen metabolia saattaa hidastua ja vaikutus tehostua mahdollisen hypoalbuminemian ja vajaatoiminnan vuoksi (Ramsey 2011). Lisäksi niiden käyttöä ei suositella tiineille eläimille teratogeenisten vaikutusten ja enneaikaisen synnytysriskin vuoksi. Koirilla, jotka kärsivät silmänpainetaudista, on glukokortikoideja käytettävä varoen. (Pharmaca Fennica Veterinaria 2012.) Lääkityksessä on myös otettava huomioon, että hypertyreoosi voi kiihdyttää ja hypotyreoosi hidastaa glukokortikoidien metaboliaa (United States Pharmacopeia 2004). Glukokortikoidihoidon alussa onkin tunnistettava hoidon tavoite ja huomioitava muut tekijät, kuten eläinlaji, muut potilaan sairaudet sekä saatavilla olevien glukokortikoidivalmisteiden liukoisuus, tehon kesto ja antoreitti (Cohn 2005).

3.5.3 Pitkäaikainen hoito ja oikean glukokortikoidin valitseminen

Pitkäaikainen glukokortikoidihoito on indikoitu vain vaikean kutinan hoitoon, kun muut vaihtoehtoiset hoitomuodot eivät ole riittäviä tai kun taloudellisista tai käytännön syistä glukokortikoidit ovat sopivin hoito. Pitkäaikaisessa hoidossa lääkitys tulee toteuttaa vuoropäivittäin sivuvaikutusten minimoimiseksi. Samanaikaisesti tulee käyttää myös muita kutinaa vähentäviä hoitoja ja anti-inflammatorisia valmisteita, jolloin glukokortikoidien tarve vähenee ja annosta voidaan laskea (engl. steroid-sparing effect). (Ferguson 1993, Nuttall 2008, Olivry ym. 2010a.)

Glukokortikoidien valinta riippuu annoksesta, antoreitistä, valmisteen suhteellisesta tehosta ja vaikutuksen kestosta, antotiheydestä sekä hoidon kestosta (Ferguson 1993, Cohn 2005, Olivry ym. 2010b). Suun kautta annettava lääkitys on parenteraalista reittiä suositeltavampaa, sillä annosta voidaan kontrolloida paremmin (Ferguson 1993, Nuttall 2008). Allergisen ihottuman hoitoon voidaan käyttää prednisonia, prednisolonia, metyyli prednisonia ja deksametasonia (United States Pharmacopeia 2004, Nuttall 2008, Olivry ym. 2010b). Näistä prednisoni, prednisoloni ja metyyli prednisoloni mahdollistavat annostitrauksen ja vuoropäiväannostelun, ja siten annosta voidaan vähitellen laskea alhaisimmalle vaikuttavalle tasolle, kun hyvä kliininen vaikutus on saavutettu. HPA-järjestelmän suppressio voi kestää kauemmin kuin lääkkeen terapeuttinen teho. Pitkäaikashoidossa ja jo yli kaksi viikkoa kestävässä hoidossa annos suositellaankin annettavaksi joka toinen tai kolmas päivä, jolloin HPA-järjestelmällä on enemmän aikaa palautua ja mahdollisten sivuvaikutusten riski minimoituu. (Fauci ym. 1976, Chastain & Graham 1979, Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Nuttall 2008, The Merck Veterinary Manual 2010.) Vuoropäiväannostelu ei kuitenkaan täysin estä HPA-järjestelmän suppresoitumista koirilla (Brockus ym. 1999).

Systeeminen anti-inflammatorinen hoito koirien allergiassa voidaan aloittaa annoksella 0,5–1,1 mg/kg/vrk predniso(lo)nia (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Nuttall 2008, Prélaud & Power 2008, Olivry ym. 2010a, Olivry ym. 2010b, The Merck Veterinary Manual 2010, Ramsey 2011) tai 0,4–0,8 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia (Nuttall 2008, Prélaud & Power 2008). Koska biologinen puoliintumisaika voi olla jopa 36 tuntia, päivittäisen anti-inflammatorisen annoksen jakamisesta ei liene hyötyä (Cohn

2005). Hoitoa jatketaan aloitusannoksella, kunnes saavutetaan remissio (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Nuttall 2008, Olivry ym. 2010b, The Merck Veterinary Manual 2010). Sen jälkeen sama annos voidaan antaa joka toinen päivä ja annosta lasketaan vähitellen puoleen 7–14 vuorokauden välein kunnes matalin mahdollinen tehokas annos löytyy tai lääkitys voidaan lopettaa (Cohn 2005, Nuttall 2008). Riittävään ja haluttuun tehoon vaadittava annos voi kuitenkin vaihdella huomattavasti yksilöittäin ja eläinlajeittain sekä riippuen sairauden vakavuudesta. Sopiva annos on siten määritettävä yksilökohtaisesti potilaan oireita seuraten. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005.) Pääperiaatteena on käyttää mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa kuitenkin riittävän vaikutuksen saamiseksi ja oireiden hillitsemiseksi (Fauci ym. 1976, United States Pharmacopeia 2004, Olivry ym. 2010b). Pitkäaikaisessa hoidossa annos ja vaste tulee määrääjain arvioida uudelleen (Ferguson 1993). Ennen siirtymistä vuoropäiväannosteluun, eläimen on oltava päivittäisellä lääkityksellä, kunnes oireet lieviytyvät ja kliininen vaste on hyvä (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004).

Pitkävaikutteisia injisoitavia glukokortikoidivalmisteita (esim. metyyli prednisolonasetaatti) ei suositella koirilla, sillä ne suppressoivat voimakkaasti HPA-järjestelmää sekä estävät tarkan annostitruuksen ja aikaisen vieroituksen. Lisäksi niihin liittyy voimakkaampia sivuvaikutuksia. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Nuttall 2008, Olivry ym. 2010a.) Injektioiden käyttöä voidaan harkita, mikäli oraallinen lääkitys on vaikeaa tai mahdotonta (Olivry ym. 2010a).

3.5.4 Hoidon vasteen heikkenemisen syitä

Joskus potilaan vaste glukokortikoideille huononee. Kutina, joka aiemmin on saatu hillittyä glukokortikoideilla, ei enää vastaakaan hoitoon. Kun kliininen vaste lääkkeelle muuttuu, tulee potilaan tila arvioida uudelleen. Yleisimpiä syitä tähän voivat olla potilaan lääkitsemisen hankaloituminen tai lääkityksen keskeytyminen loman ajaksi. (Ferguson 1993.) Lisäksi potilaalle on saattanut kehittyä sekundaari-infektio, esimerkiksi bakteeritulehdus, dermatofytoosi tai hiivatulehdus, tai demodikoosi (Olivry ym. 2010a). Mikäli tilanne jää epäselväksi, on suositeltavaa ottaa ihobiopsia.

Kirppuallergia ja muut ulkoloistartunnat saattavat aiheuttaa uusia oireita, joten tarvittaessa suoritetaan ulkoloishäätö. (Ferguson 1993.) Ruoka-aineyleherkkyys voi kehittyä muiden allergioiden ohella, ja se tulee poissulkea eliminaatiodieetillä (Chesney 2002, Olivry ym. 2007). Atooppisilla eläimillä voi kehittyä yliherkkyttä myös uusia allergeeneja kohtaan (Ferguson 1993). Tiettyä glukokortikoidia kohtaan saattaa kehittyä merkittävä vasteen väheneminen, mikä todennäköisesti liittyy adaptiiviseen tumareseptoreiden vähenemiseen (l. steroidi takyfylaksia) (Ramsey 2011, Ferguson 1993). Ilmiötä ei kuitenkaan vielä täysin ymmärretä. Toisilla glukokortikoideilla voidaan saada parempi vaste, ja yleensä on mahdollista siirtyä takaisin samalle glukokortikoidille joidenkin viikkojen jälkeen. (Ferguson 1993, Olivry ym. 2010a.) Ihmisillä huonon vasteen topikaalisille glukokortikoideille on osoitettu liittyvän lymfosyyttien glukokortikoidireseptorityyppien muuttumiseen hoidon aikana (Hägg ym. 2010). Tarvittaessa joudutaan aiemmin tehty diagnoosi uudelleenarvioimaan. Lisäksi lääkityksestä on saattanut kehittyä sivuvaikutuksia, kuten ihon kalkkeutumista, joka aiheuttaa lisääntyntä kutinaa. (Ferguson 1993.)

3.5.5 Hoidon päättäminen

Glukokortikoidihoitoa ei saa äkillisesti lopettaa, sillä elimistön oma kortisolituotanto ei ehdi palautua HPA-järjestelmän suppression vuoksi. Paastoavilla eläimillä voi helposti kehittyä hypoglykemia, ja äkillinen lääkityksen lopettaminen voi johtaa jopa henkeäuhkaavaan iatrogeeniseen hypoadrenokortikismiin. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Lathan & Tyler 2005, Pharmaca Fennica Veterinaria 2012.) Annosta voidaan asteittain vähentää puoleen esimerkiksi 5–7 vuorokauden välein 2–3 viikon aikana samalla potilaan vointia seuraten, ja tämän jälkeen hoito voidaan usein lopettaa (Ferguson 1993). Mikäli hoito pitää lopettaa tätäkin nopeammin, fysiologisen annoksen antaminen (0,2 mg/kg predniso(lo)nia) riittää estämään iatrogeenisen hypoadrenokortikismin (Ramsey 2011).

3.6 Glukokortikoidihoidon turvallisuus

3.6.1 Yleistä

Liiallisella glukokortikoidien saannilla on lukuisia haittavaikutuksia, jotka on tunnettu jo kymmenien vuosien ajan (Fardet ym. 2007, McDonough ym. 2008). Sivuvaikutukset koirilla ovat moninaisia ja vaihtelevat lievistä vakaviin (taulukko 3). Näistä sivuvaikutuksista yleisimpiä koirilla ovat lisääntynyt virtsaaminen ja sitä kautta lisääntynyt juominen, lisääntynyt syöminen sekä painonnousu, joita tavataan myös vuoropäiväannostelulla (Paradis ym. 1991a, Ferguson ym. 1993, Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Cohn ym. 2005, Rème ym. 2005).

Sivuvaikutusten riski kasvaa annoksen kasvaessa ja hoidon pitkittyessä sekä käytettäessä voimakkaampia valmisteita, mutta joitakin sivuvaikutuksia tavataan myös anti-inflammatorisella annoksella (Ferguson 1993, Saag 1997, Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Cohn 2005, Curtis ym. 2006, McDonough ym. 2008, Olivry ym. 2010a). Anti-inflammatoriseen glukokortikoidihoitoon keskittyviä kattavia turvallisuustutkimuksia on kuitenkin hyvin vähän ja tutkimustulokset ovat osittain ristiriitaisia (Da Silva ym. 2006a). Täysin turvallisesta minimiannoksesta tai hoidon kestosta ei ole näyttöä, minkä vuoksi tulisi aina käyttää matalinta tehokasta annosta (Lafage-Proust ym. 2003, Summey 2006, McDonough ym. 2008).

3.6.2 Anti-inflammatorinen annos koiralla ja ihmisellä

Koirilla alle 1,1 mg/kg/vrk predniso(lo)nia pidetään anti-inflammatorisena eli matalana annoksena (Moore ym. 1992, Moore ym. 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Nuttall 2008, Plumb 2008, Olivry ym. 2010a, Olivry ym. 2010b, O'Neill ym. 2011, The Merck Veterinary Manual 2010, Ramsey 2011). Ihmisillä sitä vastoin alle 7,5–15 mg/vrk predniso(lo)nia pidetään matalana annoksena (Caldwell & Furst 1991, Saag 1997, Da Silva ym. 2006a, McDonough ym. 2008).

Taulukko 3. Glukokortikoideihin liittyviä mahdollisia sivuvaikutuksia koirilla

Sivuvaikutus	Lähde
Lisämunuaiskuoren surkastuminen	Chastain & Graham 1979, Zenoble & Kemppainen 1987, Moriello ym. 1988, Huang ym. 1999, Cohn 2005, Lathan & Tyler 2005
Abortti	Zone ym. 1995
Alopesia	Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Frank 2006
Calsinosis cutis	Huang ym. 1999, Frank 2006
Diabetes mellitus	Jeffers ym. 1991, United States Pharmacopeia 2004
Hematopoeettiset muutokset (neutrofilia, lymfopenia, eosinopenia)	Dillon ym. 1980, Moore ym. 1992, Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005
Hyperglykemia	Huang ym. 1999, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005
Hyperlipidemia	Chastain & Graham 1979
Hypertensio	Schellenberg ym. 2008
Iatrogeeninen hyperadrenokortikismi	Ferguson 1993, Huang ym. 1999, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Frank 2006
Insuliiniresistenssi	Cohn 2005, United States Pharmacopeia 2004
Ihon oheneminen	Chastain & Graham 1979, Huang ym. 1999, Kimura & Doi 1999, Bizikova ym. 2010
Kasvun hidastuminen	Paatsama ym. 1968
Kilpirauhashormonin metabolian muutokset	Moore ym. 1993, Abraham ym. 2005, Reeder ym. 2008, O'Neill ym. 2011, Gottschalk ym. 2011
Käyttätymismuutokset	Huang ym. 1999, Notari & Mills 2011
Lihashheikkous ja -atrofia	Huang ym. 1999
Lisääntynyt infektioriski	Ihrke ym. 1985, Steffan ym. 2003, Torres ym. 2005
Lisääntynyt juominen ja virtsaaminen	Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Rème ym. 2005, Frank 2006
Lisääntynyt ruokahalu ja ylipaino	Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Steffan ym. 2003, Rème ym. 2005
Mahasuolikanavan haavauma/perforaatio	Toombs ym. 1986, Narita ym. 2007
Oksentelu	Cizinauskas ym. 2000, Steffan ym. 2003, Graham & Leib 2009
Osteoporoosi	Costa ym. 2010
Pankreatiitti	Moriello ym. 1987, Ferguson 1993, Hess ym. 1999
Proteinuria	Ferguson 1993, Schellenberg ym. 2008, Smets ym. 2010
Ripuli	Cizinauskas ym. 2000, Graham & Leib 2009, United States Pharmacopeia 2004
Steroidi hepatopatia	Dillon ym. 1980, Fittschen & Bellamy 1984b, Huang ym. 1999, Cizinauskas ym. 2000, Richter 2003, Sepesi ym. 2006
Viivästynyt haavan paraneminen	Cohn 2005, United States Pharmacopeia 2004

3.6.3 Sivuvaikutukset

3.6.3.1 Endokrinologia ja aineenvaihdunta

Glukokortikoidit lisäävät maksassa glukoneogeneesiä lihas- ja rasvakudoksen kustannuksella. Tämä lisää edelleen insuliinin eritystä verensokerin kohoamisen eli hyperglykemian ehkäisemiseksi. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Da Silva ym. 2006a.) Glukokortikoidit voivat myös vähentää insuliinin vaikutuksia (Ferguson 1993, Cohn 2005, United States Pharmacopeia 2004). Verensokerin nousu ja muutokset insuliinin tuotannossa ja vaikutuksessa riippuvat sekä annoksesta että käytetystä glukokortikoidista (Liapi & Chrousos 1992, Gurwitz ym. 1994, Da Silva ym. 2006a). Esimerkiksi deksametasoni on 30 kertaa ja prednisoni neljä kertaa hydrokortisonia potentimpi aiheuttamaan häiriötä sokeriaineenvaihdunnassa (Liapi & Chrousos 1992). Koirilla tapauksia, joissa sokeritaudin eli diabetes mellituksen on epäilty aiheutuvan glukokortikoideista, on raportoitu erittäin vähän, ja sekin immunosuppressiivisella annoksella (Jeffers ym. 1991). Vielä ei kuitenkaan tiedetä, onko koirilla mahdollisesti ollut subkliininen tauti, vai onko korkea verensokeri kenties vahingoittanut haimasolujen toimintaa. Myös insuliiniresistenssin kehittymisen on epäilty altistavan sairauden kehittymiselle. (United States Pharmacopeia 2004.) Neljän viikon anti-inflammatorisella lääkityksellä ei kuitenkaan ole todettu olevan vaikutusta verensokerin tasoon tai insuliinin herkkyyteen koirilla (Moore & Hoenig 1993). Gurwitzin ym. (1994) tutkimuksen mukaan glukokortikoidit voivat ihmisillä aiheuttaa korkeaa verensokeria myös anti-inflammatorisella annoksella. Ihmisillä kahden vuoden anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan sokeritautia (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005). Myöskään Tomsin ym. (2008) tutkimuksessa reumaa sairastavilla ihmisillä ei lääkityksen ole todettu aiheuttavan lisääntyneitä riskiä glukoosi-intoleranssille tai sokeritaudille kontrolliryhmään verrattuna. Anti-inflammatorisen hoidon vaikutuksista sokeritautia sairastavilla ihmisillä ei tietävästi ole tehty tutkimuksia (Da Silva ym. 2006a).

Rasvahappojen mobilisaatio ja oksidaatio sekä imeytyminen suolistosta lisääntyvät, ja plasman kolesteroli-, triglyseridi- ja glyserolipitoisuudet kasvavat (l. hyperlipidemia) glukokortikoidien vaikutuksesta (Klein ym. 1977, Ferguson 1993, United States

Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Rasvakudos saattaa uudelleenjakautua raajoista lantion, niskan ja rintaontelon alueelle sekä vatsapaitaan (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004). Lihavuus ja rasvan uudelleenjakautuminen liittyy koirilla ja ihmisillä tyypillisesti glukokortikoidien pitkäaikaiseen liialliseen saantiin (Tataranni ym. 1996, Reilly ym. 2001, Tomlinson ym. 2001, Frank 2006, Nishii ym. 2006). Vaikutusta nähdään kuitenkin myös anti-inflammatorisilla annoksilla (Kirwan 1995, Cizinauskas ym. 2000, van Everdingen ym. 2002, Wassenberg ym. 2005). Mahdollisia vaikutusmekanismeja ovat liiallinen insuliinituotanto, lisääntynyt ruokahalu ja sitä kautta liiallinen syöminen, lihasten surkastuminen sekä muutokset rasvasoluissa tuotettujen hormonien aktiivisuudessa (Tataranni ym. 1996, Reilly ym. 2001, Tomlinson ym. 2001, Curtis ym. 2006, Da Silva ym. 2006a, Nishii ym. 2006).

Glukokortikoidit vähentävät elimistön kortisolin tuotantoa lisämunuaiskuoren suppression kautta (Chastain & Graham 1979, United States Pharmacopeia 2004, Hengge ym. 2006). Vaikutuksen voimakkuus on lajikohtaista ja vaihtelee riippuen glukokortikoidista, annoksesta ja hoidon kestosta; suppressio voi kestää muutamasta viikosta useisiin kuukausiin (United States Pharmacopeia 2004). Suppressiota on todettu koirilla sekä topikaalisella hoidolla että systeemisellä anti-inflammatorisella lääkityksellä (Chastain & Graham 1979, Zenoble & Kempainen 1987, Moriello ym. 1988, Brockus ym. 1999, Ghubash ym. 2004, Abraham ym. 2005, Reeder ym. 2008, Gottschalk ym. 2011). Koirilla ei kuitenkaan tiettävästi ole raportoitu kliinistä iatrogeenista hypoadrenokortikismia.

Glukokortikoidit voivat vähentää myös kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) vapautumista sekä laskea veren kilpirauhashormonien (trijodotyroniini eli T₃ ja tyroksiinihormoni eli T₄) pitoisuutta (Ferguson 1993, Cohn 2005, United States Pharmacopeia 2004). Koirilla päivittäisen anti-inflammatorisen lääkityksen on todettu laskevan veren kilpirauhashormonien pitoisuutta merkittävästi, mutta vaikutusta ei ole havaittu vuoropäiväannostelulla (Kaptein ym. 1992, Moore ym. 1993, O'Neill ym. 2011). Myös topikaalisella hoidolla on todettu veren kilpirauhashormonien pitoisuutta laskevaa vaikutusta (Abraham ym. 2005, Reeder ym. 2008, Gottschalk ym. 2011).

Korkeilla annoksilla glukokortikoidien on koirilla ja ihmisillä todettu vähentävän gonadotropiinien vapauttajahormonin (GnRH) eritystä hypothalamuksesta ja

luteinisoivan hormonin eritystä aivolisäkkeestä johtaen matalampiin estrogeeni- ja testosteronitasoihin (Kemppainen ym. 1983, Tilbrook ym. 2000, Hampson ym. 2002, Da Silva ym. 2006a). Anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon ei kuitenkaan nivelreumaa sairastavilla ihmisillä ole todettu aiheuttavan kliinisesti merkittävää haittavaikutusta hedelmällisyyteen (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005). Koirilla ei ole tiettävästi raportoitu lääkityksen vaikutuksista hedelmällisyyteen.

3.6.3.2. Virtsaelimet

Lisääntyneen glomerulusfiltraation sekä munuaistubuluksissa antidiureettisen hormonin (engl. antidiuretic hormone, ADH) vaikutuksen estämisen johdosta glukokortikoidit aiheuttavat lisääntyntä virtsaneritystä jo anti-inflammatorisilla annoksilla koirilla ja ihmisillä (Baas ym. 1984, Kleeman ym. 1958, Biewenga ym. 1991, Papanek & Raff 1994, Knoepfelmacher ym. 1997, Cizinauskas ym. 2000, Smets ym. 2010). Lisääntyneen kalsiumin erityksen johdosta hyperadrenokortikismia sairastavilla koirilla on todettu huomattavasti suurempi riski kalsiumia sisältävien virtsakivien kehittymiseen (Hess ym. 1998). Anti-inflammatorisella hoidolla ei virtsakivien esiintyvyydestä ole tiettävästi raportoitu. Mineralokortikoidivaikutuksen omaavat glukokortikoidit saattavat lisätä natriumin ja kloridin kertymistä sekä kaliumin ja kalsiumin eritystä (Cohn 2005). Hypokalemia on harvinaista, sillä suurimmalla osalla synteettisistä glukokortikoideista on kuitenkin vain vähäistä mineralokortikoidivaikutusta (Ferguson 1993).

Glukokortikoidien on erityisesti korkeilla annoksilla todettu aiheuttavan merkittävää proteinuriaa sekä rakenteellisia muutoksia glomerulusiin koirilla ja ihmisillä (Littman ym. 1988, Ortega ym. 1996, Waters ym. 1997, Hurley & Vaden 1998, Mazzi ym. 2008, Schellenberg ym. 2008, Smets ym. 2010). Glukokortikoidien on epäilty liittyvän myös glomerulonefriitin kehittymiseen koirilla (Center ym. 1987). Muutosten epäillään ainakin osittain johtuvan lääkkeen aiheuttamasta lisääntyneestä glomerulusfiltraatiosta ja sen myötä kohonneesta hydrostaattisesta paineesta glomeruluksissa (Waters ym. 1997, Cizinauskas ym. 2000, Kubota ym. 2001, Schellenberg ym. 2008, Smets ym. 2010). Anti-inflammatorisella annoksella glukokortikoidien ja tulehduskipulääkkeiden

yhteiskäytön on koirilla todettu aiheuttavan merkittävän proteinurian lisäksi tubulusten vauriota (Narita ym. 2007).

3.6.3.3 Ruuansulatuskanava

Glukokortikoidit voivat jo anti-inflammatorisilla annoksilla aiheuttaa oksentelua ja ripulia (Cizinauskas ym. 2000, Steffan ym. 2003, Graham & Leib 2009, United States Pharmacopeia 2004). Glukokortikoidit lisäävät mahahapon ja pepsiinin eritystä ja vähentävät limakalvon solujen jakautumista lisäten mahahaavaumariskiä (Ferguson 1993). Koirilla deksametasonin on korkeilla annoksilla havaittu aiheuttavan suoliston perforaatiota (Toombs ym. 1986). Ihmisillä on todettu lisääntyntä mahahaavan riskiä, mutta lähes aina hoitoon on liittynyt samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö (Piper ym. 1991, Rodriguez & Hernandez-Diaz ym. 2001). Grahamin & Leibin (2009) tutkimuksessa aspiriinin samanaikainen käyttö matala-annoksisen prednisonin kanssa ei kuitenkaan lisännyt ruuansulatuskanavan leesioiden vakavuutta koirilla, mutta saattoi aiheuttaa lievää ripulia. Naritan ym. (2007) tutkimuksessa sen sijaan matala-annoksisen prednisolonin ja ketoprofeenin yhteiskäytöllä todettiin lukuisia ruuansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia koirilla. Meloksikaamin ja matala-annoksisen prednisolonin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut sivuvaikutuksia ruuansulatuskanavaan, mutta sivuvaikutukset kohdistuivat munuaisiin (Narita ym. 2007).

Haiman eritteet saattavat muuttua viskoosimmaksi ja haimatiehyen epiteeli voi paksuuntua (Ferguson 1993). Hyperlipidemian ja haimassa mahdollisesti tapahtuvien muutosten vuoksi glukokortikoidien on epäilty lisäävän riskiä haimatulehdukselle eli pankreatiitille (Moriello ym. 1987, Ferguson 1993, Hess ym. 1999, Xenoulis & Steiner 2010). Tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia. Koirilla veren lipaasientsyymin aktiivisuuden on todettu kohoavan ilman kliinistä haimatulehdusta (Fittschen & Bellamy 1984a, Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004). Koiran haimaspesifisen lipaasin (canine pancreas specific lipase, cPL) aktiivisuuden on sitä vastoin todettu pysyvän muuttumattomana ainakin 6 viikkoa korkea-annoksisen glukokortikoidilääkityksen aikana (Steiner ym. 2009). Caronen & Liebowin (1957) tutkimuksessa kuoleman jälkeisissä ruumiinavauksissa glukokortikoidihoitoa saaneilla ihmisillä havaittiin haimassa tulehdukseen viittaavia merkkejä. Potilailla ei kuitenkaan

ollut kliinisiä haimatulehduksen oireita (Carone & Liebow 1957, Da Silva ym. 2006a). Kahden vuoden anti-inflammatorisen lääkityksen ei ihmisillä ole raportoitu aiheuttavan haimatulehdusta (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005).

Glukokortikoidihoidon myötä maksasolut turpoavat ja niihin muodostuu solunsisäisiä rakkuloita, mikä johtunee glykokeenin ja rasvan kertymisestä maksasoluihin (Dillon ym. 1980, Fittschen & Bellamy 1984b, United States Pharmacopeia 2004, Sepesy ym. 2006, Plumb 2008). Glukokortikoidit lisäävät koirilla plasman ALT-, ALP- ja GGT-entsyymien aktiivisuutta, mutta yleensä seerumin sappihappokonsentraatio on normaali tai voi olla lievästi koholla (Dillon ym. 1980, Ginel ym. 2002, Richter 2003, United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005). Koirilla entsyymien aktiivisuuden on todettu kohoavan jo anti-inflammatorisella lääkityksellä sekä topikaalisella hoidolla, ja muutoksen palautumisnopeuteen vaikuttaa glukokortikoidin voimakkuus ja käytetty valmiste (Ginel ym. 2002, Abraham ym. 2005). Toisaalta Mooren ym. (1992) tutkimuksessa ei neljän viikon anti-inflammatorisen hoidon aikana kuitenkaan todettu muutoksia maksaspesifisten entsyymien aktiivisuuksissa. Entsyymiaktiivisuuden muutoksen voimakkuus ei kuitenkaan aina korreloi maksasolujen histologisten muutosten vakavuuden kanssa (Dillon ym. 1980). Muutosten etiologiaa ei vielä kuitenkaan täysin tunneta, mutta glukokortikoideista aiheutuvan maksasairauden (engl. steroid hepatitis) uskotaan olevan palautuva kun hoito lopetetaan (Ferguson 1993, Richter 2003, United States Pharmacopeia 2004).

3.6.3.4 Tuki- ja liikuntaelimet

Glukokortikoidit vähentävät D-vitamiinin aktiivisuutta. Kalsiumin imeytyminen vähenee ja erittyminen lisääntyy, mikä johdosta lisäkilpirauhashormonin erittyminen saattaa lisääntyä. (Klein ym. 1977, Suzuki ym. 1983, Lukert & Raisz 1990, Cohn 2005, Smets ym. 2010.) Tämä osaltaan lisää osteoklastien aktiivisuutta, kun taas osteoblastien toiminta estyy ja apoptoosi lisääntyy (Klein ym. 1977, Gronowicz & McCarthy 1995, Summey 2006). Tämä voi hidastaa luun paranemista ja johtaa osteoporoosin kehittymiseen (Lukert & Raisz 1990, Adachi ym. 1993, Ferguson 1993, Lafage-Proust ym. 2003, United States Pharmacopeia 2004, Summey 2006, Plumb 2008).

Tutkimustulokset glukokortikoidien vaikutuksista tuki- ja liikuntaelimiin ovat kuitenkin jokseenkin ristiriitaisia. Immunosuppressiivisen glukokortikoidihoidon on todettu aiheuttavan ihmisillä selvästi lisääntyntä osteoporoosi- ja murtumariskiä (Gudbjornsson ym. 2002, Natsui ym. 2006, Mazziotti ym. 2006, Steinbuch ym. 2004). Myös koirilla immunosuppressiivisen lääkityksen on havaittu aiheuttavan lannenikamien röntgentiiviyden vähenemistä (Costa ym. 2010). Sitä vastoin anti-inflammatorisella annoksella ei kuuden viikon hoidolla ole todettu merkittäviä vaikutuksia kalsiumin metaboliaan koirilla (Kovalik ym. 2012). Pidempiaikaisen hoidon vaikutuksia ei koirilla ole tiettävästi tutkittu. Huomattavasti lisääntynyt murtumariski on ihmisillä todettu kuitenkin myös anti-inflammatorisella annoksella (Verstraeten & Dequeker 1986, Michel ym. 1993, McDougall ym. 1994, van Staa ym. 2002) ja erityisesti kumulatiivisen annoksen ollessa korkea (Lukert & Raisz 1990, McDougall ym. 1994, van Staa ym. 2000, de Nijs ym. 2001, van Staa ym. 2002, De Vries ym. 2007, Mazzantini ym. 2010). Potilaat, jotka ovat saaneet glukokortikoideja suurella annoksella ajoittain ja joiden kumulatiivinen annos on ollut pieni, myös murtumariski on ollut pienempi (De Vries ym. 2007). Sitä vastoin Lemsin ym. (1995) tutkimuksessa kumulatiivinen annos ei korreloinut luukadon ja nikamamuutosten esiintyvyyden kanssa. Myös Curtisin ym. (2006) tutkimuksessa riskin todettiin kasvavan annoksen suuretessa, ei niinkään kumulatiivisen annoksen ollessa korkea. Vuoropäiväannostelun ei ole osoitettu vähentävän luukatoa ihmisillä (Gluck ym. 1981, Ruegsegger ym. 1983, van Staa 2000). Sitä vastoin kahden vuoden anti-inflammatorisella hoidolla ei luukadon määrän todettu merkittävästi eroavan plaseboryhmästä (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005, Ravindran ym. 2009). Haeckin ym. (2009) tutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista dermatiittia sairastavista ihmisistä luutiheyden vähenemisen ei todettu liittyvän pitkäaikaiseen topikaaliseen tai oraaliseen glukokortikoidien käyttöön. Inflammatorisen sairauden onkin osoitettu olevan itsenäinen riskitekijä osteoporoosin esiintyvyydelle, ainakin nivelreumapotilailla (Laan ym. 1993, Da Silva ym. 2006a, McDonough ym. 2008, Mazzantini ym. 2010). Sairaus vähentää fyysistä aktiivisuutta ja lisää tulehdusvälittäjäaineiden määrä, mikä edelleen stimuloi luunsiyösolujen erilaistumista ja siten edistää luukatoa. Glukokortikoidit vähentävät sairauden aktiivisuutta ja saattavat siten aiheuttaa vähemmän luukatoa kuin ilman alla olevaa inflammatorista sairautta. (Da Silva ym. 2006a.)

Glukokortikoidit lisäävät proteiinien mobilisaatiota kudoksista verenkiertoon muualta elimistöstä paitsi maksasta. Pitkäaikaisen glukokortikoidien käytön onkin epäilty aiheuttavan lihasten surkastumista. (Ferguson 1993, United States Pharmacopeia 2004, Plumb 2008, Schakman ym. 2008.) Lihassairauksiin liittyviä laadukkaita tutkimuksia on hyvin vähän (Da Silva ym. 2006a). McDonough ym. (2008) ja Da Silva ym. (2006a) uskovat, että lihassairaudet ovat ihmisillä hyvin harvinaisia alhaisilla (alle 7,5 mg/vrk) glukokortikoidiannoksilla. Lihassairaustapauksia ei ihmisillä ole kahden vuoden anti-inflammatorisella glukokortikoidihoidolla todettu (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005). Koirilla ei anti-inflammatorisen hoidon ole tiettävästi raportoitu aiheuttavan lihassairauksia.

3.6.3.5 Sydän- ja verenkiertoelimistö

Glukokortikoidit lisäävät sydämen sykettä ja supistuvuutta sekä verisuonten supistumista ja vähentävät pienten suonten läpäisevyyttä (United States Pharmacopeia 2004, Cohn 2005, Plumb 2008, Smets ym. 2010). Tutkimustulokset glukokortikoidien vaikutuksista sydän- ja verisuonisairauksiin ovat ristiriitaisia (Davis ym. 2005). Hypertriglyseridemian ja lihavuuden on epäilty lisäävän riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin (Girod & Brotman 2004). Vaikka pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon on epäilty altistavan ateroskleroosin kehittymiselle ihmisillä (Nashel 1986), koirilla hyperadrenokortikismin ei ole todettu lisäävän ateroskleroosiriskiä (Hess ym. 2003). Koirilla glukokortikoidihoitoon liittyvistä sydän- ja verisuonitaukeista ei tiettävästi ole raportoitu. Ihmisillä sen sijaan glukokortikoidien on immunosuppressiivisilla annoksilla havaittu lisäävän sairastumisriskiä (MacGregor ym. 1992, Petri ym. 1992, Leong ym. 1994, Manzi ym. 1997, Manzi ym. 1999, Da Silva ym. 2006a). Mazzantinin ym. (2010) mukaan myös anti-inflammatorinen pitkäaikainen glukokortikoidihoito reumaa sairastavilla ihmisillä lisää sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyyttä. Wein ym. (2004) tutkimuksessa pitkäaikaislääkitys anti-inflammatorisella annoksella (alle 7,5 mg/vrk prednisolonia) ei sen sijaan lisännyt sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyyttä. Esiintyvyys kuitenkin lisääntyi, kun annos ylitti 7,5 mg/vrk. Maradit-Kremersin ym. (2007) tutkimuksessa puolestaan pitkäaikaista anti-inflammatorista glukokortikoidihoitoa saavilla, polymyalgia rheumaticaa sairastavilla ihmisillä ei havaittu lisääntynyttä riskiä sydän- ja verisuonisairauksille. Myöskään Tomsin ym. (2008) humanitutkimuksessa pitkäaikaista

glukokortikoidilääkitystä saavilla potilailla ei todettu olevan lisääntyntä riskiä sydän- ja verisuonitaudeille. Souverein ym. (2004) väittävät, että glukokortikoidihoitoa saavilla ihmisillä on lisääntynyt riski sydämen vajaatoiminnalle alla olevasta sairaudesta huolimatta. Sitä vastoin useiden muiden lähteiden mukaan alla oleva inflammatorinen sairaus ja sairauden senhetkinen aktiivisuus saattavat kuitenkin lisätä riskiä sydän- ja verisuonisairauksille (Manzi & Wasko 2000, Boers ym. 2003, Maradit-Kremers ym. 2005, Maradit-Kremers ym. 2007, Mazzantini ym. 2010). Anti-inflammatorinen glukokortikoidihoito saattaa joidenkin mukaan jopa vähentää tätä riskiä (Voisard ym. 1994, Sakai ym. 1999, Hafezi-Moghadam ym. 2002, Limbourg ym. 2002, Boers ym. 2003).

Koirilla 12 viikon korkea-annoksisen hydrokortisonilääkityksen on todettu aiheuttavan lievää verenpaineen nousua eli hypertensiota (Schellenberg ym. 2008). Glukokortikoidien on todettu aiheuttavan kohonnutta verenpainetta myös ihmisillä. Tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että vaikutus on annosriippuvainen ja epätodennäköinen anti-inflammatorisilla annoksilla (Jackson ym. 1981, Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005, Da Silva ym. 2006a, Toms ym. 2008).

3.6.3.6 Iho

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa ihon ohenemista ja kuivumista, ihoruhjeita, arpijuovia, runsaskarvaisuutta tai karvanlähtöä. Lisäksi haavojen paraneminen voi huonontua. (Ferguson 1993, Lange ym. 2000, Sterry & Asadullah 2002, Wolverton 2002, Cohn 2005, Hengge ym. 2006, Schoepe ym. 2006, United States Pharmacopeia 2004.) Glukokortikoidit estävät karvan kasvun anageenivaihetta edistäen karvanlähtöä ja alopesiaa. Ne myös vähentävät talirauhasen toimintaa, fibroblastien lisääntymistä ja kollageenisynteesiä hidastaen haavan paranemista ja johtaen ihon ohenemiseen ja kuivumiseen. Ihon verisuonet haurastuvat ja voivat aiheuttaa mustelmaherkkyyttä. Glukokortikoidit edistävät epänormaalia kalsiumin kertymistä ihoon (engl. *calcinosis cutis*) ja muihin kudoksiin. (Ferguson 1993, Wolverton 2002, United States Pharmacopeia 2004.)

Sivuvaikutuksia voidaan havaita sekä topikaalisella että systeemisellä glukokortikoidilääkityksellä (Davis 1986). Vaikutukset ovat annosriippuvaisia ja voivat ilmetä jo kuukauden hoitoajalla (Wolverton 2002). Koirilla ihon ohenemista on todettu anti-inflammatorisella annoksella (Chastain & Graham 1979). Topikaalisen glukokortikoidihoidon on muutamilla koirilla raportoitu aiheuttavan rakkulaista ihottumaa (engl. subepidermal bullous dermatosis) hoidetuilla ihoalueilla (Gross ym. 1997). Tutkijat ovat epäilleet ihottuman johtuvan ihon paikallisen ohenemisen ja haurastumisen seurauksena. Kimuran & Doin (1999) tutkimuksessa karvattomilla koirilla todettiin ihon ohenemista jo viikon topikaalisen glukokortikoidihoidon jälkeen, ja oireiden vakavuus korreloi käytetyn glukokortikoidin tehon kanssa. Bizikova ym. (2010) raportoivat topikaalisen 0,0584 % hydrokortisoni aseponaatin aiheuttavan koirilla ihon ohenemista kahden viikon aikana hoidon aloituksesta, sitä vastoin Nuttallin ym. (2012) tutkimuksessa ei valmisteen todettu aiheuttavan sivuvaikutuksia edes 70 päivää kestäneen hoidon aikana. Sekä koirilla että ihmisillä on topikaalisen glukokortikoidin todettu läpäisevän allergisen ihon jopa 2–10 kertaa tehokkaammin terveeseen ihoon verrattuna (Turpeinen ym. 1988, Ahlstrom ym. 2011). Tämän seurauksena topikaalinen hoito saattaa aiheuttaa helpommin systeemisiä haittavaikutuksia AD:sta kärsivillä potilailla (Ahlstrom ym. 2011). Ihmisillä systeemisellä lääkityksellä ihoon kohdistuvia sivuvaikutuksia nähdään joidenkin tutkimusten mukaan vuoden anti-inflammatorisella hoidolla (Covar ym. 2000, Marcocci ym. 2001, Curtis 2006, Da Silva ym. 2006a, Da Silva ym. 2006b). Toisaalta kahden vuoden anti-inflammatorisen hoidon ei toisten tutkimusten mukaan kuitenkaan ole aiheuttanut sivuvaikutuksia (Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, Van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004 ja Wassenberg ym. 2005). Pedrosan ym. (1995) mukaan vuoropäiväannostelu voi ihmisillä vähentää ihon sivuvaikutusten esiintyvyyttä, kun käytetään korkeita annoksia. Ei kuitenkaan ole selkeää näyttöä siitä, että alin mahdollinen annos ja vuoropäiväannostelu voisivat täysin ehkäistä näitä sivuvaikutuksia (Da Silva ym. 2006a).

3.6.3.7 Infektiot

Immunosuppressiivinen glukokortikoidihoito lisää tunnetusti infektoriskiä. Riski kasvaa annoksen kasvaessa ja hoidon pitkittyessä. (Da Silva ym. 2006a, McDonough ym. 2008.) Koirilla pitkäaikaisen anti-inflammatorisen lääkityksen on todettu lisäävän

merkittävästi virtsatietulehdusten esiintyvyyttä, jopa vuoropäiväannostelulla (Ihrke ym. 1985, Torres ym. 2005). Torresin ym. 2005 tutkimuksessa käytettyjen glukokortikoidivalmisteiden vaikuttavalla aineella, annoksella tai antotiheydellä ei ollut merkittävää vaikutusta virtsatietulehdusten esiintymiseen. Lisäksi havaittiin, että koirilla, joilla virtsaviiljelyssä todettiin bakteerikasvua, ei kuitenkaan aina ollut kliinisiä virtsatietulehduksen oireita. Sakkatutkimuksessa ei myöskään aina ollut merkkejä valkosolujen tai bakteerien esiintymisestä virtsassa. Tämän perusteella tutkijat suosittelivatkin vuotuista virtsanäytteen tutkimista ja viljelemistä koirilla. (Torres ym. 2005.)

Infektoriski on yleensä alhainen ihmisillä, joita lääkitään anti-inflammatorisella annoksella, vaikka kumulatiiviset annokset ovat korkeita (Dale & Petersdorf 1973, Stracher & Saave 2002). Van Everdingenin ym. (2002) ja Capellin ym. (2004) tutkimuksessa infektioiden esiintymisen ei todettu lisääntyneen hoidon aikana. Sitä vastoin Wolfen ym. (2006) tutkimuksessa nivelreumapotilaiden anti-inflammatorinen hoito lisäsi vakavien infektioiden riskiä. Riski oli suurimmillaan ensimmäisen 90 päivän aikana lääkityksen aloittamisesta. Myös Mazzantinin ym. (2010) tutkimuksessa reumaa sairastavilla ihmisillä pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon todettiin lisäävän infektioiden esiintyvyyttä.

3.6.3.8 Silmät

Glukokortikoidien on epäilty aiheuttavan harmaakaihia eli kataraktia sekä kohottavan silmän sisäistä painetta ja siten lisäävän riskiä silmänpainetaudin eli glaukooman kehittymiselle (Clark 1995, Klein ym. 2001, Da Silva ym. 2006a, Plumb 2008). Koirilla glukokortikoidien aiheuttamat harmaakaihit vaikuttavat olevan harvinaisia, eikä tapauksista ole tietävästi raportoitu (Martin 2010). Ihmisillä sen sijaan pitkäaikaisen systeemisen ja topikaalisen glukokortikoidihoidon on todettu aiheuttavan harmaakaihin muodostumisen häiritsemällä linssin säikeiden järjestäytyntä kypsymistä, jolloin säikeet kertyvät linssin kapseliin (Saag ym. 1994, Klein ym. 2001, Da Silva ym. 2006a). Harmaakaihia on todettu myös anti-inflammatorisilla annoksilla, eikä vuoropäiväannostelun tiedetä vähentävän riskiä (Rooklin ym. 1979, Saag ym. 1994, Curtis ym. 2006, Da Silva ym. 2006a). Eräissä muissa tutkimuksissa ei pitkäaikaisella anti-inflammatorisella hoidolla ole kuitenkaan havaittu lisääntyntä harmaakaihin

esiintyvyyttä ihmisillä (Kirwani 1995, Hickling ym. 1998, Van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005).

Koirilla topikaalisen glukokortikoidin on todettu lisäävän silmän sisäistä painetta sekä terveillä että glaukoomaa sairastavilla koirilla (Keates ym. 1991, Gelatt & MacKay 1998, Herring ym. 2004). Viiden viikon anti-inflammatorisen hydrokortisonilääkityksen ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan merkittävää silmän sisäisen paineen nousua koirilla (Herring ym. 2004). Myöskään lyhyen anti-inflammatorisen prednisolonilääkityksen ei ole todettu aiheuttavan merkittävää paineenmuutosta (Fusco ym. 2009). Ihmisillä pitkäaikainen glukokortikoidilääkitys lisää silmänpainetaudin riskiä myös anti-inflammatorisilla annoksilla. Esiintyvyys ja vakavuus vaihtelevat kuitenkin potilaskohtaisesti, ja herkimpiä ovat potilaat, joilla on todettu sokeritauti tai joiden perheessä on silmänpainetautia. (Tripathi ym. 1999.) Kohonnut silmänpaine on usein palautuva, kun lääkitys lopetetaan. Palautuminen voi kuitenkin viedä useita viikkoja. (Brodie 2002.)

3.6.3.9 Hermosto

Glukokortikoidit saattavat laskea kohtauskynnystä koirilla ja ihmisillä (Oppelt & Rall 1961, Hall 1982, Roberts & Keith 1995, Klein & Herzog 1998). Lisäksi lääkitys saattaa vaikuttaa käyttäytymiseen; koirilla saattaa esiintyä jo anti-inflammatorisilla annoksilla mm. hermostuneisuutta ja levottomuutta, ärtyneisyyttä, aktiivisuuden vähenemistä ja lisääntynyttä haukkumista (Notari & Mills 2011). Ihmisillä lääkitys voi aiheuttaa mm. masennusta, levottomuutta, ärtyneisyyttä, ahdistuneisuutta, hyvänolontunnetta, muisti- ja oppimishäiriöitä, univaikeuksia, jopa hallusinaatioita. Erityisesti iltaisin otettava lääkitys voi lisätä univaikeuksia. (Da Silva 2006a, McDonough ym. 2008, Brown 2009.) Sivuvaikutuksia nähdään ihmisillä erityisesti suurilla annoksilla (Wolkowitz ym. 1990, Naber ym. 1996, Newcomer ym. 1999, Brown ym. 2002, Wolkowitz ym. 2004), ja anti-inflammatorisilla annoksilla vaikutukset ovat hyvin lieviä tai harvinaisia (The Boston Collaborative Surveillance Program 1972, Kirwan 1995, Hickling ym. 1998, van Everdingen ym. 2002, Capell ym. 2004, Wassenberg ym. 2005, Da Silva ym. 2006a, McDonough ym. 2008). Anti-inflammatorisen pitkäaikaisen lääkityksen on kuitenkin raportoitu aiheuttavan masennusta sekä muistin ja oppimisen heikkenemistä (Keenan ym. 1996, Bolanos ym. 2004, Brown ym. 2004, Coluccia ym. 2008).

Glukokortikoidit voivat ihmisillä lisäksi aiheuttaa muutoksia aivojen rakenteisiin (Woolley ym. 1990, Sapolsky 1996, Lupien & McEwen 1997, Brown ym. 1999).

3.6.3.10 Lisääntyminen

Sitoutumaton glukokortikoidi pääsee vapaasti kulkemaan istukan läpi ja voi aiheuttaa sikiölle lisämunuaiskuoren surkastumaa ja teratogeenisiä vaikutuksia (Ferguson 1993). Tiineillä koirilla glukokortikoidit saattavat lisäksi käynnistää synnytyksen (Zone ym. 1995, IVIS 2002, United States Pharmacopeia 2004, Plumb 2008, Verstegen-Onclin & Verstegen 2008, Pharmaca Fennica Veterinaria 2012).

3.6.3.11 Nuoret yksilöt

Nuorilla koirilla glukokortikoidien on todettu inhiboivan epifyysin kasvua lonkkanivelessä (Paatsama ym. 1968). Lapsilla saattaa esiintyä glukokortikoidihoitoon liittyviä sivuvaikutuksia herkemmin ja pienemmillä annoksilla painokiloa kohden aikuisiin verrattuna (Hengge ym. 2006, Uchida ym. 2006, King ym. 2007, McDonough ym. 2008). Waltherin ym. (2006) tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu eroa lisääntyneen osteoporoosin esiintyvyydessä lääkityn ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Osa sivuvaikutuksista voikin johtua myös alla olevasta inflammatorisesta sairaudesta (Leonard 2007).

4 POHDINTA

4.1 Tutkimusten vertailu ja tulosten yleistäminen

Hoidon turvallisuutta arvioivina lähteinä on käytetty sekä koirilla että ihmisillä tehtyjä tutkimuksia. Havaintoja tutkimuksista ei kuitenkaan voida täysin yleistää, sillä tutkittavilla potilailla on saatettu hoitaa erilaisia sairauksia, ja harvat turvallisuustutkimukset on tehty allergisilla koirilla. Osa raportoiduista sivuvaikutuksista saattaa siis johtua hoidettavasta sairaudesta, mutta lääkityksen ja hoidettavan sairauden aiheuttamien mahdollisten seurauksien erottaminen toisistaan on vaikeaa. Toisaalta vaikka eri tutkimuksissa potilailla hoidettaisiin samaa sairautta, voi

sairauden vakavuusaste kuitenkin vaikuttaa sekä hoidon vasteeseen että potilailla todettuihin sivuvaikutuksiin. Maradit-Kremersin ym. (2007) mukaan yksi keino poistaa tämänkaltaisia virhelähteitä olisi tehdä tutkimuksia eri inflammatorista sairautta ja sairauden eri vakavuusastetta kärsivillä potilailla.

Tutkimustulosten yleistämistä haittaa lisäksi se, että koirilla glukokortikoidien anti-inflammatorinen annos eroaa huomattavasti ihmisillä käytettävästä annoksesta; ihmisiin verrattuna koirien anti-inflammatorinen annos on elopainokiloa kohden huomattavasti suurempi. Kaikkia tutkimuksia ei myöskään ole suunniteltu ensisijaisesti sivuvaikutusten arvioimiseen, eivätkä tutkimukset ole välttämättä riittävän pitkiä tiettyjen sivuvaikutusten kehittymiselle. Lisäksi eri tutkimusten vertailu on vaikeaa lääkityksen aloittamisen, annostelun ja mittausmenetelmien eroavaisuuden takia.

4.2 Turvallisuustutkimusten toteutuksen ongelmat

Pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon turvallisuustutkimus allergisilla koirilla on erittäin vaikeaa toteuttaa käytännössä. Retrospektiivisen tutkimuksen avulla voidaan saada tietoa pitkältäkkin ajalta, mutta mikäli niitä ei ole tarkasti kirjattu alusta alkaen ylös, riittävien ja luotettavien tietojen saaminen voi olla vaikeaa. Prospektiivinen tutkimus on haasteellista toteuttaa, sillä tutkimuksen pitäisi kestää useita vuosia, eikä glukokortikoidiannos välttämättä pysy jatkuvasti tietyllä tasolla, vaan annos vaihtelee yksilöllisestä vasteesta ja tarpeesta riippuen. Lisäksi kaikilla potilailla jatkuva lääkitys ei välttämättä ole tarpeen, vaan koiria voidaan hoitaa oireiden pahentuessa kausittain tai kuuriluontoisesti. Allergiset koirat saavat glukokortikoidien lisäksi usein myös muita hoitoja, joiden vaikutuksia voi olla vaikea erottaa toisistaan.

Tutkimuksissa riittävän otoskoon kerääminen on erittäin tärkeää luotettavan aineiston ja tulosten saamiseksi. Myös potilaiden valitsemisen tulisi täyttää tietyt kriteerit tasalaatuisen ryhmän valitsemiseksi. Olivry (2010) on ehdottanut, että Favrotin ym. (2010) diagnosointikriteerien avulla olisi mahdollista valita tutkimukseen tasalaatuisempi ryhmä koirapotilaita, jolloin tulokset olisivat luotettavampia. Jotta glukokortikoidihoidon turvallisuudesta ja sivuvaikutusten aiheuttajista voitaisiin tehdä johtopäätöksiä, tulisi tutkimuksessa olla verrokkiryhmä. Verrokkiryhmän valitseminen

saattaa olla haastavaa, sillä jos verrokkiryhmäksi otetaan allergiset koirat, joita ei hoideta systeemisillä glukokortikoideilla, saattaisi sairauden vakavuusaste vaikuttaa tuloksiin. Jos verrokkiryhmänä on topikaalista glukokortikoidihoitoa saavat potilaat (Souverein ym. 2004), tulisi huomioida, että topikaalinenkin glukokortikoidi voi imeytyä systeemisesti ja aiheuttaa sivuvaikutuksia; glukokortikoidien on koirilla ja ihmisillä todettu imeytyvän tehokkaammin allergiselta iholta terveeseen ihoon verrattuna (Turpeinen ym. 1988, Ahlstrom ym. 2011).

Koirilla sivuvaikutusten arvioiminen voi olla vaikeaa, minkä vuoksi yksinään omistajien arviot koiran voinnista saattavat olla riittämättömiä ja vääristää tuloksia. Erityisesti lääkityksen seurauksena syntyneet käyttäytymishäiriöt ovat haasteellisia, sillä käytökseen voi vaikuttaa useita ulkoisia tekijöitä glukokortikoidilääkityksen lisäksi eikä käyttäytymisen muutoksen toteaminen ole yksiselitteistä. Esimerkiksi koiran elinolosuhteet sekä allerginen kutina itsessään voivat aiheuttaa stressiä, mikä saattaa aiheuttaa muutoksia koiran käyttäytymisessä. Lisäksi muiden sivuvaikutusten toteamiseksi tai poissulkemiseksi ei kaikille koirille välttämättä voida tehdä niihin vaadittavia tutkimuksia, vaikka kliinisiä oireita ei olisikaan selkeästi havaittavissa.

4.3 Johtopäätökset

Lopullisia johtopäätöksiä pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidihoidon ja monien sivuvaikutusten välisistä yhteyksistä on vaikea tehdä. Osa reumaa sairastavilla ihmisillä tehdyistä tutkimuksista tukee väitettä, että glukokortikoidit lisäävät kuolemanriskiä ihmisillä. Toisaalta myös monet tutkimukset antavat viitteitä siitä, että anti-inflammatoriseen glukokortikoidihoitoon liitetyt sivuvaikutukset ovat lieviä eivätkä usein tilastollisesti merkitsevästi eroa plasebosta. Täysin turvallisesta minimiannoksesta tai hoidon kestosta ei kuitenkaan ole näyttöä, minkä vuoksi tulisi aina käyttää matalinta tehokasta annosta. Jotkin raportoidut sivuvaikutukset saattavat olla erityisesti omistajien kannalta harmillisia, mutta pitkäaikaisen anti-inflammatorisen glukokortikoidilääkityksen aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista ei ole selkeää näyttöä koirilla. Hoitoon liittyvä pelko saattaa siis olla liioiteltu. Hoidon turvallisuutta pitää kuitenkin arvioida uudelleen hyvin suunnitelluilla sekä riittävän kokoisilla ja pitkäkestoisilla tutkimuksilla.

5 KIRJALLISUUSLUETTELO

Abraham G, Gottschalk J, Ungemach FR. Evidence for ototopical glucocorticoid induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. *Endocrinology* 2005; 146: 3163–3171.

Adachi JD, Bensen WJ, Hodzman AB. Corticosteroid - induced osteoporosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1993; 22: 375–84.

Ahlstrom LA, Cross SE, Mills PC. The effects of skin disease on the penetration kinetics of hydrocortisone through canine skin in vitro. *Veterinary Dermatology* 2011; 22: 482–489.

Baas JJ, Schaeffer F, Joles JA. The influence of cortisol excess on kidney function in the dog. *The Veterinary Quarterly* 1984; 6: 17–21.

Baid SK, Nieman LK. Therapeutic doses of glucocorticoids: implications for oral medicine. *Oral Diseases* 2006; 12: 436–442.

Barbet JL, Halliwell REW. Duration of inhibition of immediate skin test reactivity by hydroxyzine hydrochloride in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1989; 94:1565–1569 (Abstrakti).

Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *European Journal of Pharmacology* 2006; 533: 2–14.

Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 52–60.

Bensignor E, Morgan DM, Nuttall T. Efficacy of an essential fatty acid-enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomized, single-blinded, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 156–162.

Biewenga WJ, Rijnberk A, Mol JA. Osmoregulation of systemic vasopressin release during long-term glucocorticoid excess – a study in dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinologica* 1991; 124: 583–588 (Abstrakti).

Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 348–357.

Bizikova P, Linder K, Paps J, Olivry T. Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate- and late-phase cutaneous allergic reactions in Maltese-beagle atopic dogs: a placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 70–79.

Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62: 842–845.

Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004; 92: 500–505.

Brockus CW, Dillon AR, Kemppainen RJ. Effect of alternate-day prednisolone administration on hypophyseal-adrenocortical activity in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999; 60: 698–702.

Brodie S. Corticosteroids and the eye. Teoksessa: Lin AN, Paget SA. Principles of corticosteroid therapy. Arnold, Lontoo 2002: 131–134.

Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory and the hippocampus: Treatment and preventive therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1179: 4–55.

Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 474–484.

Brown ES, Suppes T, Khan DA. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22: 55–61.

Brown ES, Woolston J, Frol A. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 538–545.

Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65: 805–821.

Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991; 21: 1–11.

Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, Thomson E, Hampson R, Poon F. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 797–803.

Carone FA, Liebow AA. Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoids. *The New England Journal of Medicine* 1957; 257: 690–697.

Center SA, Smith CA, Wilkinson E, Erb HN, Lewis RM. Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases (1975- 1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1987; 190: 81–90.

Chastain CB, Graham CL. Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. *American Journal of Veterinary Research* 1979; 40: 936–941 (Abstrakti).

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of small animal practice* 2002; 43: 203–207.

Clark AF. Basic Sciences in Clinical Glaucoma: Steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *Journal of Glaucoma* 1995; 4: 354–369 (Abstract).

Cizinauskas S, Jaggy A, Tipold A. Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of Small animal Practice* 2000; 41: 295–301.

Codner EC, Tinker MK. Reactivity to intradermal injections of extracts of house dust and housedust mite in healthy dogs and dogs suspected of being atopic. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 812–816.

Cohn LA. Glucocorticoid Therapy. Teoksessa: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine – Diseases of the Dog and Cat*. 6. p. Saunders, St. Louis 2005: 503–508.

Cole LK, Kwochka KW, Kowalski JJ, Hillier A, Hoshaw-Woodard SL. Evaluation of an ear cleanser for the treatment of infectious otitis externa in dogs. *Veterinary Therapeutics* 2003; 4: 12–23.

Coluccia D, Wolf OT, Kollias S. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *The Journal of Neuroscience* 2008; 28: 3474–3478.

Costa LAVS, Lopes BF, Lanis AB, De Oliveira DC, Giannotti JG, Costa FS. Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 33: 583–586.

Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106: 651–659.

Curtis C. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats Part 1. Shampoo therapy. *In Practice* 1998; 20: 244–251.

Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, Kovac SH, Spettell CM, Saag KG. Population-based assessment of adverse event associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2006; 55: 420–426.

Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. *Medical Clinics of North America* 1973; 57: 1277–1287.

Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, de Koning EJP, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JWJ. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006a; 65: 285–293.

Da Silva JAP, Jacobs JWG, Johannes WJ, Bijlsma JWJ. Revisiting the Toxicity of Low-Dose Glucocorticoids – Risks and Fears. *Annals of New York Academy of Sciences* 2006b; 1069: 275–288.

Davis GF. Adverse effects of corticosteroids: II. Systemic. *Clinics in Dermatology* 1986; 4: 161–169.

Davis JM 3rd, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Use of low-dose glucocorticoids and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis: what is the true direction of effect? *Journal of Rheumatology* 2005; 32: 1856–1862.

de Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, Ter Borg EJ, Huisman AM, Bruyn GAW, Van Ojen PLM, Westgeest AAA, Algra A, Hofman DM. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1375–1383.

De Vos C, Maleux MR, Baltes E, Gobert J. Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Annals of Allergy* 1987; 59: 278–282.

De Vries F, Bracke M, Leufkens HGM, Lammers JWJ, Cooper C, van Staa TP . Fracture risk with intermittent highdose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 208–214.

DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 323–329.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001a; 81: 271–276.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” test. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001b; 81: 277–287.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 239–249.

DeBoer DJ, Schafer JH, Salsbury CS, Blum JR, Beale KM, Vitale CB, Muse R, Moriello KA, Garfield RA, Keefe TJ, McArthur TR. Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63: 408–413.

Dillon AR, Spano JS, Powers RD. Prednisolone induced hematologic, biochemical, and histologic changes in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1980; 16: 831–837 (Abstrakti).

Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Ge'ne'reau T, Tole'dano C, Lebbe C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 142–148.

Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid Therapy: Mechanisms of Action and Clinical Considerations. *Annals of Internal Medicine* 1976; 84: 304–315.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 23–31.

Ferguson EA. Glucocorticoids – use and abuse. Teoksessa: Locke PH, Harvey RG, Manson IS. *Manual of small animal dermatology*. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham 1993: 233–243.

Fittschen C, Bellamy JEC. Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1984a; 48: 136–40.

Fittschen C, Bellamy JEC. Prednisone-induced morphologic and chemical changes in the liver of dogs. *Veterinary Pathology* 1984b; 21: 399–406.

Frank LA. Comparative dermatology—canine endocrine dermatoses. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 317–325.

Fusco MA, Telhado J, Pereira J da S, Januzzi FG, Botteon P de TL. Meloxicam and prednisone: the effects of orally short term treatment on the intra-ocular pressure levels in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2009; 46: 363–369 (Abstract).

Garden JM, Freinkel RK. Systemic absorption of topical steroids – Metabolic effects as an index of mild hypercortisolism. *Archives of Dermatology* 1986; 122: 1007–1010 (Abstract).

Gelatt KN, MacKay EO. The ocular hypertensive effects of topical 0.1% dexamethasone in beagles with inherited glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 1998; 14: 57–66.

Ghubash R, Marsella R, Kunkle G. Evaluation of adrenal function in small-breed dogs receiving otic glucocorticoids. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 363–368.

Ginel PJ, Lucena R, Fernández M. Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. *Research in Veterinary Science* 2002; 72: 201–204.

Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovascular Research* 2004; 64: 217–226.

Glos K, Linek M, Loewenstein C, Mayer U, Mueller RS. The efficacy of commercially available veterinary diets recommended for dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 280–287.

Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis & Rheumatism* 1981; 24: 892–898.

Gottschalk J, Einspanier A, Ungemach FR, Abraham G. Influence of topical dexamethasone applications on insulin, glucose, thyroid hormone and cortisol levels in dogs. *Research in Veterinary Science* 2011; 90: 491–497.

Graham AH, Leib MS. Effects of prednisone alone or prednisone with ultralow-dose aspirin on the gastroduodenal mucosa of healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 482–487.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 255–269.

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 363–383.

Gronowicz G, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease β - 1 integrin levels. *Endocrinology* 1995; 136: 598–608.

Gross TL, Walder EJ, Ihrke PJ. Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. Case Report. *Veterinary Dermatology* 1997; 8: 127–131.

Guaguere E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 61–74.

Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, Papich MG. Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. Teoksessa: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H. Guide to antimicrobial use in animals. Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2008: 183–206.

Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 32–36.

Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 97–101.

Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, Rebsamen MC, Hsieh CM, Chui DS, Thomas KL, Prorock AJ, Laubach VE, Moskowitz MA, French BA, Ley K, Liao JK. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nature Medicine* 2002; 8: 473–479.

Haeck IM, Hamdy NAT, Timmer-de Mik L, Lentjes EGWM, Verhaar HJJ, Knol MJ, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2009; 161: 1248–1254.

Hall ED. Glucocorticoid effect on central nervous excitability and synaptic transmission. Teoksessa: Smythies JR, Bradley RJ. *International review neurobiology*. Vol. 23. Academic Press Inc, New York 1982: 165–196.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 114: 207–208.

Hampson G, Bhargava N, Cheung J, Vaja S, Seed PT, Fogelman I. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: A potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 2002; 51: 1458–1462.

Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 528–537.

Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54: 1–15.

Herring IP, Herring ES, Ward DL. Effect of orally administered hydrocortisone on intraocular pressure in nonglaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2004; 7: 381–384.

Hess RS, Kass PH, Ward CR. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 212: 1889–1891 (Abstrakti).

Hess RS, Kass PH, Shofer FS, van Winkle TJ, Washabau RJ. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 214: 46–51.

Hess RS, Kass PH, van Winkle TJ. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003; 17: 489–494.

Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 930–6.

Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie Alison. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 89–96.

Hill PB. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats - some practical consideration. *In Practice* 1999; 21: 287–294.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 169–186.

Hillier A. Symposium on atopic dermatitis: Allergy testing and treatment for canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine* 2002; 97: 210–224.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001a; 81: 147–151.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001b; 81: 227–231.

Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JAP, Esselens G, Guillevin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovensky J, Russell A, Saag KG, Svensson B, Westhovens R, Zeidler H, Bijlsma JWJ. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66: 1560–1567.

Hojo T, Ohno R, Shimoda M, Kokue E. Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2002; 25: 121–127.

Horvath-Ungerboeck C, van den Broek A. The use of glucocorticoids in canine dermatology: Part 1. *Companion Animal* 2009; 14: 48–54.

Huang H, Yang H, Liang S, Lien Y, Chen K. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1999; 25: 200–207.

Hurley KJ, Vaden SL. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 212: 369 (Abstrakti).

Hägg PM, Hurskainen T, Palatsi R, Ilves M, Oikarinen A. Increased expression of glucocorticoid receptor β in lymphocytes of patients with severe atopic dermatitis unresponsive to topical corticosteroid. *British Journal of Dermatology* 2010; 162: 318–324.

Ihrke PJ, Norton AL, Ling GV, Stannard AA. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1985; 186: 43–46.

IVIS 2002. Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. <http://www.ivis.org/advances/concannon/wanke/ivis.pdf>, haettu 24.1.2013.

Jackson SH, Beevers DG, Myers K. Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clinical Science* 1981; 61 (Suppl 7): 381s–383s (Abstrakti).

Jeffers JG, Shanley KJ, Schick RO. Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991; 199: 77–80 (Abstrakti).

Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology* 1992; 130: 1669–79 (Abstrakti).

Kearns RJ, Hayek MG, Turek JJ, Meydani M, Burr JR, Greene RJ, Marshall CA, Adams SM, Borgert RC, Reinhart GA. Effect of age, breed and dietary omega-6 (n-6): omega-3 (n-3) fatty acid ratio on immune function, eicosanoid production, and lipid peroxidation in young and aged dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999; 69: 165–183.

Keates EU, Druzgala PD, Howes JF, Reaves TA. Loteprednol etabonate: a new steroid without ocular hypertensive effect. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1991; 32: 947 (Abstrakti).

Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47: 1396–1402.

Kemppainen RJ, Thompson FN, Lorenz MD, Munnell JF, Chakraborty PK. Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *Journal of Endocrinology* 1983; 96: 293 (Abstrakti).

Kimura T, Doi K. Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicologic pathology* 1999; 27: 528–535.

King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, Mendell JR, Kissel JT. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607–1613.

Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333: 142–6.

Kleeman CR, Maxwell MH, Rockney RE. Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. 1. Role of altered glomerular filtration rate and solute excretion. *The Journal of Clinical Investigation* 1958; 37: 1799–1808.

Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *The Journal of Clinical Investigation* 1977; 60: 253–9.

Klein P, Herzog AG. Hormonal Effects on Epilepsy in Women. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl. 8): S9–S16.

Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Chappell RJ. Changes in visual acuity in population over a 10-year period: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2001; 108: 1757–1766.

Knoepfelmacher M, Pradal MJ, DiDio R, Salgado LR, Semer M, Wajchenberg BL, Liberman B. Resistance to vasopressin action on the kidney in patients with Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology* 1997; 137: 162–166.

Koulu M, Tuomisto J. Vierasainemetabolia. Teoksessa: Farmakologia ja toksikologia. 7. p. *Medicina, Kuopio* 2007: 87–97.

Kovalik M, Thoday KL, Evans H, Berry J, van den Broek AHM, Mellanby RJ. Short-term prednisolone therapy has minimal impact on calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 2012; 193: 439–442.

Kubota E, Hayashi K, Matsuda H, Honda M, Tokuyama H, Okubo K, Naitoh M, Arakawa K, Saruta T. Role of intrarenal angiotensin II in glucocorticoid-induced renal vasodilation. *Clinical and Experimental Nephrology* 2001; 5: 186–192.

Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, van Riel PL. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 21–26.

Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 109–119.

Lange K, Kleuser B, Gysler A, Bader M, Maia C, Scheidereit C, Korting HC, Schäfer-Korting M. Cutaneous inflammation and proliferation in vitro: differential effects and mode of action of topical glucocorticoids. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2000; 13: 93–103 (Abstrakti).

Lathan P, Tyler J. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis and Clinical Features. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 2005: 110–120.

Lems WF, Jahangier ZN, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1995; 13: 293–297.

Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 2007; 119 (Suppl 2): S166–S174.

Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1994; 21: 1264–1267.

Liapi C, Chrousos GP. Glucocorticoids. *Teoksessa: Yaffe SJ, Arand JV. Pediatric pharmacology. Saunders, Philadelphia* 1992: 466.

Limbourg FP, Huang Z, Plumier JC, Simoncini T, Fujioka M, Tuckermann J, Schütz G, Moskowitz MA, Liao JK. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 110: 1729–1738.

Littman MP, Robertson JL, Bovee KC. Spontaneous systemic hypertension in dogs – 5 cases (1981–1983). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 193: 486–494 (Abstrakti).

Loeffler A, Cobb MA, Bond R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Veterinary Record* 2011; 169: 249–254.

Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 352–64.

Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews* 1997; 24: 1–27.

Löflath A, von Voigts-Rhetz A, Jaeger K, Schmid M, Kuechenhoff H, Mueller RS. The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 427–431.

MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 152–155.

Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59: 321–325.

Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TAJ, Jansen-McWilliams L. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study, *American Journal of Epidemiology* 1997; 145: 408–415.

Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42: 51–60.

Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Babresino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3562–3567.

Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 722–732.

Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Davis JM, Hunder GG, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care & Research* 2007; 57: 279–286.

Marsella R. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2012; 3: 85–91.

Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 251–253.

Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 533–540.

Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic®) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 294–303.

Martin A, Sierra MP, Gonzalez JL, Arevalo M-A. Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 349–356.

Martin CL. Diseases of the lens. Teoksessa: *Ophthalmic diseases in veterinary medicine*. 2. p. Manson Publishing Ltd, Barcelona 2010: 373–394.

Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, Bombardieri S. Incident Comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: A retrospective study. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37: 2232–2236.

Mazzi A, Fracassi F, Dondi F, Gentilini F, Famigli Bergamini P. Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Research Communications* 2008; 32(Suppl 1): S299–S301.

Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2006; 17: 144–149.

McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current opinion in Rheumatology* 2008; 20: 131–137.

McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *The Journal of Rheumatology* 1994; 21: 1207–1213.

McEwan NA. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Research in Veterinary Science* 2000; 68: 279–283.

Michel BA, Bloch DA, Wolf F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *Journal of Rheumatology* 1993; 20: 1666–9.

Millier WH Jr, Scott DW, Cayatte SM, Scarlett JM. The influence of oral corticosteroids or declining allergen exposure on serologic allergy test results. *Veterinary Dermatology* 1992a; 3: 237-244 (Abstrakti).

Millier WH Jr, Scott DW, Wellington JR. Nonsteroidal management of canine pruritus with amitriptyline. *Cornell Veterinarian* 1992b; 82: 53–57.

Millier WH Jr, Scott DW, Wellington JR. A clinical trial on the efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 1993; 34: 25–27.

Moore GE, Hoenig M. Effects of orally administered prednisone on glucose tolerance and insulin secretion in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1993; 54:126–129 (Abstrakti).

Moore GE, Mahaffey EA, Hoenig M. Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1992; 53: 1033–1037.

Moore GE, Ferguson DS, Hoenig M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1993; 54: 130–134 (Abstrakti).

Morales CA, Schultz KT, DeBoer DJ. Antistaphylococcal antibodies in dogs with recurrent staphylococcal pyoderma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1994; 42: 137–147.

Moriello KA, Bowen D, Meyer DJ. Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1987; 191: 695–696 (Abstrakti).

Moriello KA, Fehrer-Sawyer SL, Meyer DJ, Feder B. Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 193: 329–31 (Abstrakti).

Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 59: 836–841.

Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Zabel S, Rosychuk RA, Oqilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *Journal of Small Animal Practice* 2004; 45: 293–297.

Mueller RS, Bergvall K, Bensignor E, Bond R. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary Dermatology* 2012; 23: 330–341.

Murayama N, Nagata M, Terada Y, Shibata S, Fukata T. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 586–592.

Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 25–31.

Narita T, Sato R, Motoishi K, Tani K, Naito Y, Hara S. The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 2007; 69: 353–363.

Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *The American Journal of Medicine* 1986; 80: 925–929.

Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Ozaki S, Nakao K. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporosis International* 2006; 17: 105–108.

Nesbitt GH, Freeman LM, Hannah SS. Effect of *n*-3 fatty acid ratio and dose on clinical manifestations, plasma fatty acids and inflammatory mediators in dogs with pruritus. *Veterinary Dermatology* 2003; 14: 67–74.

Newcomer JW, Selke G, Melson AK. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 527–533.

Nishii N, Takasu M, Ohba Y, Maeda S, Kitoh K, Ohtsuka Y, Honjo T, Saito M, Kitagawa H. Effects of administration of glucocorticoids and feeding status on plasma leptin concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2006; 67: 266–270.

Notari L, Mills, D. Possible behavioral effects of exogenous corticosteroids on dog behavior: a preliminary investigation. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 2011; 6: 321–327.

Nuttall T. Management of atopic dermatitis. *Veterinary focus* 2008; 18: 32–39.

Nuttall T, Cole LK. Ear cleaning: UK and US perspective. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 127–136.

Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Reme C. Efficacy of a 0,0584 % hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 191–198.

Nuttall T, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Löwenstein C, Reme C. Comparable efficacy of a topical 0,0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2012; 23: 4-e2.

Olivry T. Pathogenesis of canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. *Veterinary Dermatology* 2004; 15 (Suppl 1): 1.

Olivry T. Letter to the editor. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 124–127.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 215–218.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001a; 81: 311–316.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001b; 81: 317–322.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 32–41.

Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Sousa CA. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2002; 13: 77–87.

Olivry T, Marsella R, Maeda S, Pucheu-Haston CM, Hammerberg B. Mechanisms of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. Teoksessa: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW. *Advances in veterinary dermatology – proceedings of the fifth world congress of veterinary dermatology*. Vol. 5. Blackwell Publishing, Vienna, 2004: 10–16.

Olivry T, DeBoer DJ, Prélard P, Bensignor E, International Task force of Canine Atopic Dermatitis. Letter to editor. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 390–391.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the international Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010a; 21: 233–248.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology* 2010b; 21: 4–22.

O'Neill SH, Frank LA, Reynolds LM. Effect of an anti-inflammatory dose of prednisone on thyroid hormone monitoring in hypothyroid dogs. *Veterinary Dermatology* 2011; 22: 202–205.

Oppelt WW, Rall DP. Production of convulsions in the dog with intrathecal corticosteroids. *Neurology* 1961; 11: 925 (Abstrakti).

Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, Willits N, Cowgill LD. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996; 209: 1724–1729 (Abstrakti).

Paatsama S, Rissanen P, Rokkanen P. Changes in the hip joint induced with certain hormones an experimental study on young dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1968; 9: 433 (Abstrakti).

Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: A new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–1218.

Papanek PE, Raff H. Chronic physiological increases in cortisol inhibit the vasopressin response to hypertonicity in conscious dogs. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1994; 267: R1342–R1349 (Abstrakti).

Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991a; 27: 44–48.

Paradis M, Lemay S, Scott DW. The efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid-containing product (Derm Caps), and the combination of both products in the management of canine pruritus. *Veterinary Dermatology* 1991b; 2: 17–20.

Paterson S. Use of antihistamines to control pruritus in atopic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1994; 35: 415–419.

Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice* 1995a; 36: 529–534.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *Journal of Small Animal Practice* 1995b; 36: 389–394.

Pedrosa MC, Rohrer RM, Kaplan MM. Alternate-day prednisone in the maintenance immunosuppressive therapy after orthotopic liver transplantation. *Clinical Transplantation* 1995; 9: 322–325.

Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine* 1992; 93: 513–519.

Pharmaca Fennica Veterinaria 2012: 275–278, 576–578, 953–955.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, Roosje P, Ricklin Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary dermatology* 2008; 19: 150–155.

Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2008; 138: 197–203.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114: 735–740.

Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook*. 6. p. Blackwell Publishing, Stockholm, 2008: 1014–1024.

Prélaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Héripret D, Gayerie A. Re-evaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Revue de Médecine Vétérinaire* 1998; 149: 1057–1064 (Abstrakti).

Prélaud P, Power HT. Atopic dermatitis syndrome. Teoksessa: Guaguère E, Prélaud P, Craig M. *A practical guide to canine dermatology*. Merial 2008: 229–253.

Ramsey I. Therapeutics in Veterinary Dermatology: use and abuse of glucocorticoids. British Veterinary Dermatology Study Group, autumn meeting, November 2011.

Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2009; 48: 807–811.

Reeder CJ, Griffin CE, Polissar NL, Neradilek B, Armstrong RD. Comparative adrenocortical suppression in dogs with otitis externa following topical otic administration of four different glucocorticoid- containing medications. *Veterinary Therapeutics* 2008; 9: 111–121.

Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3742–3745.

Rème CA, Lloyd DH, Burrows A, Heineking-Ehlers M, Schutz W, Stechmann K, Iwasaki T. Anti-allergic shampoo and oral essential fatty acid combination therapy to relieve signs of canine atopic dermatitis: a blinded, prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2005; 14: 355 (Abstrakti).

Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – New mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1711–1723.

Richter KP. Liver and hepatobiliary system: Steroid hepatopathy. Teoksessa: Tams TR. *Handbook of Small Animal Gastroenterology*. 2. p. Saunders, St. Louis 2003: 335–336.

Rivierre C, Dunston SM, Olivry T. Effects of a 1% hydrocortisone conditioner on the prevention of immediate and late-phase reactions in canine skin. *Veterinary Record* 2000; 147: 739–742.

Roberts AJ, Keith LD. Corticosteroids enhance convulsion susceptibility via central mineralocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 891–902.

Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Research* 2001; 3: 98–101.

Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, McGeady SJ, Mansmann HC Jr. Posterior subcapsular cataracts in steroid-requiring asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1979; 63: 383–386.

Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1983; 25: 615–20.

Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American Journal of Medicine* 1994; 96: 115–123.

Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: Balancing the evidence. *The American Journal of Medicine* 1997; 103: 31–39.

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, Saijonmaa-Koulumies LE, Hedhammar A, Larsen S, Kristensen F. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 137–145.

Sakai M, Biwa T, Matsumura T, Takemura T, Matsuda H, Anami Y, Sasahara T, Kobori S, Shichiri M. Glucocorticoid inhibits oxidized LDL-induced macrophage growth by suppressing the expression of granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1999; 19: 1726–1733.

Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress* 1996; 1: 1–19 (Abstrakti).

Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *Journal of Endocrinology* 2008; 197: 1–10.

Schellenberg S, Mettler M, Gentilini F, Portmann R, Glaus TM, Reusch CE. The effects of hydrocortisoni on systemic arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *Journal on Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 273–281.

Schilling J, Mueller RS. Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus. *Veterinary Record* 2012; 171: 97–100.

Schmidt V, McEwan N, Volk A, Helps J, Morrell K, Nuttall T. The glucocorticoid sparing efficacy of Phytopica™ in the management of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 97–105.

Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Experimental Dermatology* 2006; 15: 406–420.

Scott DW, Miller WH. Antihistamines in the management of allergic pruritus in dogs and cats. *Journal of small animal practice* 1999; 40: 359–364.

Sepesy LM, Center SA, Randolph JF, Warner KL. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 229: 246–252.

Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB. Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 385–391.

Singh KS, Dimri U, Saxena SK, Jadhav RK. Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 33: 495–498.

Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2003: 221–227.

Smets P, Meyer E, Maddens B, Daminet S. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and Comparative Endocrinology* 2010; 169:1–10.

Smith SD, Hong E, Fearn S, Blaszczyński A, Fischer G. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australasian Journal of Dermatology* 2010; 51: 168–174.

Sousa CA, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 153–157.

Souverein PC, Berard A, van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, Walker BR. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90: 859–865.

Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2003; 14: 11–22.

Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 226: 1855–1863.

Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporosis International* 2004; 15: 323–328.

Steiner JM, Teague SR, Lees GE, Willard MD, Williams DA, Ruaux CG. Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *American Journal of Veterinary Research* 2009; 70: 1001–1005.

Sterry W, Asadullah K. Topical glucocorticoid therapy in dermatology. Teoksessa: Cato ACB, Schäcke H, Asadullah K. *Recent Advances in Glucocorticoid Receptor Action*. Springer, Berlin 2002: 39–54.

Stracher AR, Saave R. Infectious complications of corticosteroid therapy. Teoksessa: Lin AN, Paget SA. *Principles of corticosteroid therapy*. Arnold, Lontoo 2002: 419–430.

Summey BT. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients. *Archives of Dermatology* 2006; 142: 82–90.

Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32: 151–156.

Swinnen C, Vroom M. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 31–36.

Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Rabussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism* 1996; 271: E317–325.

Temizel EM, Cihan H, Akhtardanesh B, Aytug N. Effect of prednisolone and cetirizine on *D. farinae* and histamine-induced wheal and flare response in healthy dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2011; 39: 25–30 (Abstrakti).

The Boston Collaborative Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1972; 13: 694–698.

The Merck Veterinary Manual 2010. <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>, haettu 12.1.2013.

The University of Tennessee – College of Veterinary Medicine 2012. Pyoderma. <http://www.vet.utk.edu/dermvet/pyoderma.php>, haettu 30.12.2012.

Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Reviews of Reproduction* 2000; 5: 105–113.

Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS, Bujalska I, Shahmanesh M, Burt C, Strain A, Hewison M, Stewart PM. Regulation of expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology* 2001; 142: 1982–1989.

Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: R145–R152.

Toombs JP, Collins LG, Graves GM, Crowe DT, Caywood DD. Colonic perforation in corticosteroid-treated dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986; 188: 145–150 (Abstrakti).

Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA, Jessen C, Polzin DJ, Gilbert SM, Horne KL. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 227: 239–243.

Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs & Aging* 1999; 15: 439–450.

Turpeinen M, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Leisti S, Salo OP. Percutaneous absorption of hydrocortisone during and after the acute phase of dermatitis in children. *Pediatric Dermatology* 1988; 5: 276–279.

Uchida K, Araki T, Toiyama Y, Yoshiyama S, Inoue M, Ikeuchi H, Yanagi H, Miki C, Yamamura T, Kusunoki M. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2006; 49: 74–79.

United States Pharmacopeia (USP) Veterinary Pharmaceutical Information Monographs – Anti-inflammatories: Corticosteroids – Glucocorticoid Effects. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 1(Suppl 1): 24–60.

van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: Beyond the receptors. *European Journal of Pharmacology* 2008; 585: 483–491.

van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136: 1–12.

van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 15: 993–1000.

van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos International* 2002; 13: 777–787.

Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GPJ. Food allergy in dogs and cats: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2006; 46: 259–273.

Verstegen-Onclin K, Verstegen J. Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* 2008; 70: 291–299.

Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1986; 45: 852–857.

Voisard R, Seitzer U, Baur R, Dartsch PC, Osterhues H, Höher M, Hombach V. Corticosteroid agents inhibit proliferation of smooth muscle cells from human atherosclerotic arteries in vitro. *International Journal of Cardiology* 1994; 43: 257–267.

Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 43: 42–51.

Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 3371–80.

Waters CB, Adams LG, Scott-Moncrieff JC, DeNicola DB, Snyder PW, White MR, Gasparini M. Effects of glucocorticoid therapy on urine protein-to-creatinine ratios and renal morphology in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11: 172–177.

Watson AL, Fray TR, Bailey J, Baker CB, Beyer SA, Markwell PJ. Dietary constituents are able to play a beneficial role in canine epidermal barrier function. *Experimental Dermatology* 2006; 15: 74–81.

Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine* 2004; 141: 764–770.

White SD, Rosychuk RAW, Fieseler KV. Clinicopathologic findings, sensitivity to house dust mite and efficacy of milbemycin oxime treatment of dogs with *Cheyletiella* spp. infestation. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 13–18.

Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberg A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984; 184: 1277–1280.

Willemse TA. Atopic dermatitis: a review and reconsideration of diagnostic criteria. *Journal of Small Animal Practice* 1986; 27: 771–778.

Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and antitumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54: 628–634.

Wolkowitz OM, Rubinow D, Doran AR. Prednisone effects on neurochemistry and behavior. Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 963–968.

Wolkowitz OM, Lupien SJ, Bigler E. The “steroid dementia syndrome”: an unrecognized complication of glucocorticoid treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1032: 191–194.

Wolverton SE. Corticosteroids and the integument. Teoksessa: Lin AN, Paget SA. *Principles of corticosteroid therapy*. Arnold, London 2002: 166–172.

Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research* 1990; 531: 225–231.

Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal* 2010; 183: 12–21.

Zenoble RD, Kempainen RJ. Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1987; 191: 685–688 (Abstrakti).

Zone M, Wanke M, Rebuelto M, Loza M, Mestre J, Duchene A, Concannon P. Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. *Theriogenology* 1995; 43: 487–494.

Zur G, White SD, Ihrke PJ, Kass PH, Toebe N. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part II. Response to hyposensitization. *Veterinary Dermatology* 2002 ;13: 103–111.