



GLIKOKORTYKOSTEROIDY W LECZENIU CHOROÓB REUMATYCZNYCH. CZĘŚĆ I

Glucocorticoids in rheumatic diseases.
Part I



Natalia Kostecka, Marta Jaworska, Katarzyna Rendaszka, Rafał Bilski, Robert Kruszewski, Witold Tłustochowicz

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Polska

Natalia Kostecka – 0009-0009-6090-7484
Marta Jaworska – 0000-0003-4131-2281
Katarzyna Rendaszka – 0009-0003-0807-897X
Rafał Bilski – 0009-0004-1580-3807
Robert Kruszewski – 0000-0003-4214-2982
Witold Tłustochowicz – 0000-0002-7750-2901

Streszczenie

Odkrycie glikokortykosteroidów stanowiło przełomowy moment w historii medycyny, zwłaszcza w leczeniu chorób reumatycznych. Substancje te, o silnym działaniu hormonalnym, zrewolucjonizowały możliwości terapeutyczne, pozwalając na skuteczne leczenie schorzeń o ciężkim przebiegu, które wcześniej prowadziły do niepełnosprawności lub nawet śmierci pacjentów. Glikokortykosteroidy nadal pozostają niezastąpione w stanach nagłych. W pierwszej części pracy przedstawiono historię badań nad hormonami nadnerczy, biochemiczne oraz farmakologiczne aspekty ich działania, a także ogólne zasady leczenia glikokortykosteroidami w chorobach reumatycznych. Omówione zostały również szczegółowe rekomendacje ekspertów oraz uznanych organizacji reumatologicznych dotyczące stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapaleń stawów i chorób układowych tkanki łącznej. Opracowanie to ma na celu przedstawienie aktualnej i usystematyzowanej wiedzy na temat roli glikokortykosteroidów w terapii chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania ich w codziennej praktyce klinicznej.

Abstract

The discovery of glucocorticoids represented a crucial moment in the history of medicine, particularly in the treatment of rheumatic diseases. These powerful hormonal substances revolutionized therapeutic approaches, enabling effective management of severe diseases that previously resulted in disability or even death. Glucocorticoids remain an essential part of emergency treatment. The first section of this work presents the history of research on adrenal hormones, biochemical and pharmacological aspects of their action, as well as the general principles of glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. The paper also discusses detailed expert recommendations and guidelines from recognized rheumatological organizations regarding the use of glucocorticoids in the treatment of arthritis and systemic connective tissue disorders. This review presents the current and systematic knowledge on the role of glucocorticoids in the therapy of rheumatic diseases, with particular emphasis on their use in daily clinical practice.

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne; farmakoterapia; glikokortykosteroidy

Keywords: rheumatic diseases; pharmacotherapy; glucocorticoids

DOI 10.53301/lw/202780

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2025

Zaakceptowano do druku: 10.03.2025

Autor do korespondencji:

Robert Kruszewski
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii,
Warszawa
e-mail: rkruszewski@wim.mil.pl

Wstęp

Pomimo dynamicznego rozwoju farmakologii na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, niewiele grup leków znalazło tak szerokie zastosowanie w medycynie jak glikokortykosteroidy (GKS). Wynika to głównie z ich wielokierunkowego wpływu na procesy fizjologiczne

i patologiczne zachodzące w organizmie oraz z braku alternatywnych form terapii o podobnych właściwościach. Leki te są obecnie wykorzystywane we wszystkich dziedzinach medycyny klinicznej. Choć lata doświadczeń w stosowaniu GKS pozwoliły dobrze poznać ich charakterystykę farmakologiczną, nadal niezbędne są dalsze badania. Opracowanie optymalnych schematów terapii,

uwzględniających ryzyko działań niepożądanych, pozostaje dużym wyzwaniem.

Spośród wielu efektów działania GKS, hamowanie reakcji zapalnej i odpowiedzi immunologicznej okazało się niezwykle przydatne w leczeniu chorób o podłożu autoagresywnym. Z tego powodu leki te zajmują szczególne miejsce w reumatologii, stanowiąc często pierwszą linię leczenia ze względu na stosunkowo krótki czas ujawnienia się ich efektu terapeutycznego. Wchodzą tym samym w skład terapii indukujących remisję, a czasem również podtrzymujących ją. Są także niejednokrotnie wykorzystywane jako leczenie ratunkowe, w stanach zagrożenia życia.

Poniższe opracowanie stanowi podsumowanie i porównanie aktualnych zasad stosowania glikokortykosteroidów w terapii poszczególnych chorób reumatycznych w oparciu o najnowsze rekomendacje i dane badawcze.

Rys historyczny

W 1929 roku kierownik Oddziału Reumatologii Mayo Clinic, Philip Showalter Hench, zaobserwował, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) nasilenie objawów ulega zmniejszeniu w czasie żółtaczki lub ciąży. Jednak potencjalne przyczyny takiego stanu, jak hiperbilirubinemia czy zwiększone wydzielanie hormonów żeńskich, nie występują w ciąży i żółtaczce jednocześnie. Wniósł zatem, iż czynnikiem wywołującym złagodzenie objawów jest endogenna, niezidentyfikowana „antyreumatyczna substancja X” [1]. Obserwowana czasowa remisja objawów RZS w okresie pooperacyjnym w połączeniu z wiedzą o reakcji nadnerczy na stres wywołany operacją, a także uczucie zmęczenia występujące w chorobie Addisona, podobne do obserwowanego w RZS, skierowały zainteresowanie Hencha na nadnercza jako możliwe źródło „substancji X”. W roku 1935 podjął współpracę z Edwardem Kendallem, profesorem chemii fizjologicznej Mayo Clinic, który jako pierwszy wyizolował tyroksynę w formie krystalicznej, a następnie od 1930 roku rozpoczął badania nad nadnerczami. W tym samym czasie próby wyizolowania hormonów nadnerczy podejmował Tadeusz Reichstein, profesor chemii organicznej polskiego pochodzenia, prowadzący swoje badania w Szwajcarii. Do 1940 roku z nadnerczy wyizolowano 28 substancji, z których cztery wykazywały działanie na zwierzęta poddane testom. Jedną z nich był dehydrokortykosteron, nazwany przez Kendalla substancją E (kortyna), natomiast przez Reichsteina substancją Fa. Substancja E wydawała się wywierać efekt ratujący życie u zwierząt po adrenalektomii, dlatego Kendall i Hench stwierdzili, że może być poszukiwaną przez nich substancją X. Izolacja hormonów z nadnerczy była wówczas nieefektywna [2].

W czasie II wojny światowej pojawiły się doniesienia o wyizolowaniu hormonu nadnerczowego przez niemieckich naukowców. Substancja ta zwiększała tolerancję pilotów bojowych na niskie stężenie tlenu i znalazła zastosowanie w leczeniu wstrząsu pourazowego. W 1941 roku postęp działań wojennych skłonił National Research Council – rządową organizację USA – do sfinansowania trzech inicjatyw: opracowania leków antymalarycznych, produkcji penicyliny oraz – uznanej za priorytet – izolacji i syntezy kortyny.

W 1942 roku Lewis Sarett, pracujący dla Merck Pharmaceuticals, odbył staż naukowy w Mayo Clinic i nawiązał

bliską współpracę z Edwardem Kendallem. Do grudnia 1944 roku Sarett opracował syntezę substancji E z żółci wołowej, a do listopada 1948 roku z pomocą Kendalla udoskonalił 37-etapowy proces syntezy hormonu, który mógł być już wykorzystany komercyjnie [3].

Pierwszą pacjentką, u której zastosowano substancję E, była 29-letnia kobieta chorująca przez cztery i pół roku na RZS o ciężkim przebiegu, niereagująca na dotychczas stosowane leczenie. Została przyjęta do Mayo Clinic 26 lipca 1948 roku z powodu uczucia sztywności, bólów i obrzęków wielostawowych. W badaniach obrazowych obserwowano zmiany destrukcyjne stawów oraz przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych Westergrena do maksymalnie 109 mm/h. Doustne podanie laktofeniny nie doprowadziło do rozwoju żółtaczki ani poprawy klinicznej. W trakcie dalszej hospitalizacji dolegliwości narastały, utrudniając poruszanie, nawet wstawanie z łóżka. 21 września 1948 roku podano pierwszą iniekcję 100 mg substancji E domięśniowo. Początkowo nastąpiła stopniowa poprawa, trzeciego dnia sztywność poranna ustąpiła prawie całkowicie, co pozwoliło pacjentce chodzić. Po tygodniu stosowania substancji E, bóle i obrzęki stawów zmniejszyły się. Po ośmiu dniach dawkę zmniejszono do 50 mg/dobę przez cztery dni, następnie 25 mg/dobę przez 10 dni. Objawy jednak powróciły, a ponadto obserwowano ponowne przyspieszenie odczynu opadania krwinek czerwonych. Od jesieni 1948 roku podano substancję E czternastu pacjentom z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią choroby. Dwoje z nich otrzymywało także adrenokortykotropinę (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH). Jako kontrolę stosowano wodny roztwór cholesterolu, który był podawany zamiast lub kilka dni przed wdrożeniem substancji E. Czas, kiedy zastępowano go substancją E, nie był znany pacjentom, a także badaczom. Podczas stosowania substancji czynnej, w porównaniu z roztworem kontrolnym, obserwowano u wszystkich chorych znaczącą poprawę w zakresie sztywności i bólu stawów, a także zwiększenie mobilności i zwolnienie sedimentacji krwinek czerwonych. U niektórych pacjentów obserwowano także pierwsze efekty uboczne zastosowanego leczenia. 1 czerwca 1949 roku opublikowano pracę Hencha i jego zespołu donoszącą o skuteczności leczenia RZS substancją E oraz hormonem adrenokortykotropowym [1].

W 1950 r. Edward Calvin Kendall, Tadeusz Reichstein i Philip Showalter Hench zostali laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za ich odkrycia w zakresie struktury i biologicznego efektu hormonów kory nadnerczy.

Endogenna synteza hormonów steroidowych

Nadnercza zbudowane są z rdzenia uwalniającego katecholaminy oraz kory, która pod względem histologicznym i endokrynnym dzieli się na trzy warstwy. Zewnętrzna warstwa kłębkowata wydziela aldosteron, środkowa, pasmowata – kortyzol, a wewnętrzna siatkowata – prekursor hormonów płciowych: dehydroepiandrosteron i jego pochodną siarczan dehydroepiandrosteronu. Każda z warstw stymulowana jest do sekrecji hormonów przez ACTH, której uwalnianie reguluje podwzgórzowy hormon kortykoliberyna (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH). Warstwa zewnętrzna wydzielająca aldosteron, wpływający głównie na gospodarkę wodno-elektrolitową, poza stymulacją przez ACTH regulowana jest także zewnątrzkomórkowym stężeniem jonów potasu oraz przez angiotensynę II, dlatego przy

braku stymulacji przez ACTH warstwa ta nie ulega atrofi. Dwie wewnętrzne warstwy kory nadnerczy są bardziej zależne od stężenia ACTH. Zwiększone stężenie tego hormonu powoduje hipertrofię warstw i wzrost wydzielania GKS oraz prekursorów androgenów, z kolei zmniejszone stężenie prowadzi do ich hipotrofii.

Na poziomie komórkowym ACTH wiąże się z receptorem MC2R, aktywując szlak cykazy adenylanowej i pobudzając translację licznych enzymów niezbędnych do syntezy hormonów steroidowych w korze nadnerczy [4].

Oddziaływanie glikokortykosteroidów na organizm

W korze nadnerczy syntetyzowane są dwie klasy hormonów steroidowych: kortykosteroidy (glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy), zawierające w swojej strukturze 21 atomów węgla, oraz androgeny, mające 19 atomów węgla. Kortykosteroidy mają wpływ na gospodarkę węglowodanową i białkową organizmu oraz metabolizm lipidów. Biorą udział w regulacji działania układu odpornościowego, sercowo-naczyniowego, wydalinowego, nerwowego, układu ruchu, a także wydzielania wewnętrznego. Wspomagają organizm w sytuacjach stresu, takich jak uraz, infekcje, narażenie na skrajne temperatury otoczenia. Kortykosteroidy dzieli się ze względu na ich potencjał regulujący gospodarkę wodno-elektrolitową i węglowodanową odpowiednio na mineralokortykosteroidy i glikokortykosteroidy. Zazwyczaj siła oddziaływania na metabolizm glukozy koreluje z właściwościami przeciwzapalnymi, bez istotnego wpływu na retencję jonów sodowych. Jest to spowodowane stymulacją różnych punktów uchwytu i odmienną selektywnością liganda [4].

Glikokortykosteroidy przyłączają się do receptorów w poszczególnych tkankach, modyfikując ekspresję zależnych od nich genów, i w efekcie mają wpływ na powstawanie specyficznych białek. Reakcja genomowa nie jest natychmiastowa, ale ujawnia się po co najmniej 30 minutach, zwykle po kilku godzinach. Receptory glikokortykosteroidowe (ang. *glucocorticoid receptors*, GR) należą do rodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych. Znajdują się w cytoplazmie w nieaktywnej formie, związane z innymi białkami. Wiązanie z kortykosteroidami powoduje aktywację receptora i translokację do jądra, gdzie oddziałuje on ze specyficznymi sekwencjami DNA, zwanymi elementami odpowiedzi glikokortykosteroidowej (ang. *glucocorticoid response elements*, GRE), które zapewniają specyficzność w zakresie indukcji transkrypcji genów. Geny mogą być w ten sposób aktywowane lub hamowane, w następstwie modyfikując produkcję białek. Największe znaczenie w przeciwdziałaniu reakcji zapalnej przez GKS ma indukcja produkcji lipokortyny 1, która hamuje fosfolipazę A2 i w ten sposób wpływa na kaskadę kwasu arachidonowego oraz zmniejsza syntezę mediatorów stanu zapalnego. Glikokortykosteroidy zmniejszają także syntezę licznych cytokin, takich jak TNF-alfa, interleukina 2 i 6 (IL-2, IL-6). Niektóre hamujące działania GKS, takie jak zmniejszenie ekspresji genów kodujących cytokiny, kolagenazy, metaloproteiny, powiązane z interakcjami białko-białko między receptorami glikokortykosteroidowymi a innymi czynnikami transkrypcyjnymi (np. NF- κ B i AP-1). Glikokortykosteroidy wpływają także na stabilność, translację i wydzielanie mRNA. Przykładowo wytwarzanie mRNA cyklooksygenazy 2, które jest pobudzane przez interleukinę 1 (IL-1), może być ograniczone przez GKS. Ponadto GKS

działają natychmiastowo poprzez nie do końca poznane mechanizmy niegenomowe, oddziałując na selektywne receptory błon komórkowych. Opisywano także możliwość działania GKS w mechanizmie fizykochemicznym, w którym miałyby one wpływać bezpośrednio na aktywność kanałów błonowych i w ten sposób zakłócać aktywację limfocytów indukowaną wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Podsumowując, działanie genomowe rozwija się stopniowo przy niskich dawkach GKS, podczas gdy efekt niegenomowy pojawia się niemal natychmiast, ale wymaga zastosowania znacznie wyższych dawek [4, 5].

Cząsteczki stosowane w reumatologii

W celach terapeutycznych wykorzystuje się syntetyczne cząsteczki o wysokim potencjale przeciwzapalnym, a jednocześnie odpowiednio niskim lub zerowym potencjale mineralokortykoidowym. Potencjał przeciwzapalny różnych dawek preparatów jest przeliczany w miligramach dawki równoważnika prednizonu. Odniesienie do prednizonu zostało utrwalone z przyczyn historycznych, gdyż był pierwszym syntetycznym, farmakologicznie istotnym glikokortykosteroidem, który wprowadzono do medycyny klinicznej. Przedstawiony sposób przeliczania ma zastosowanie, jeśli dawki równoważne nie przekraczają 100 mg prednizonu, gdyż dominują wówczas efekty genomowe. Przy wyższych dawkach ujawniają się efekty niegenomowe, a względna siła działania różnych GKS w tym przypadku jest odmienna [6].

W celu uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego w zastrzeniach chorób reumatycznych często preferuje się dożylnie podawanie metyloprednizonu przed prednizonem. Oba leki mają podobne działanie genomowe, jednak metyloprednizonon wykazuje ponad trzykrotnie silniejsze działanie niegenomowe [6]. Siła efektu terapeutycznego i ryzyko działań niepożądanych są wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki GKS oraz czasu trwania farmakoterapii. Jest to związane z wysyceniem receptorów glikokortykosteroidowych, a także wzrostem oddziaływania niegenomowego przy wysokich dawkach. W 2002 roku zaproponowano podział dobowych dawek GKS na:

- niskie $\leq 7,5$ mg ekwiwalentu prednizonu,
- średnie $> 7,5$ mg, ale ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu,
- wysokie > 30 mg, ale ≤ 100 mg ekwiwalentu prednizonu,
- bardzo wysokie > 100 mg ekwiwalentu prednizonu.

Odminną formą leczenia jest tak zwana „terapia pulsacyjna”. Wówczas podawane są dożylnie dawki ≥ 250 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę przez maksymalnie 5 dni [6].

Ogólne zasady leczenia glikokortykosteroidami w reumatologii

W 2007 roku European League Against Rheumatism (EULAR), przemianowana od 2021 roku na European Alliance of Associations for Rheumatology, przedstawiła rekomendacje dotyczące stosowania GKS w chorobach reumatycznych [7]. Dawka początkowa, tempo jej zmniejszania oraz konieczność długotrwałego stosowania zależą od charakteru choroby podstawowej, jej aktywności, czynników ryzyka oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pora podawania GKS może także wpływać na ich efektywność, ponieważ objawy (takie jak sztywność poranna w RZS) oraz stężenie cytokin prozapalnych wykazują rytm dobowy z największym nasileniem w godzinach porannych. Ze względu

du na właściwości farmakodynamiczne GKS należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a w przypadku remisji lub małej aktywności choroby podjąć próbę jej zmniejszania lub całkowitego zakończenia terapii. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz uwzględnić choroby współistniejące, takie jak jaskra, cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze, a następnie wdrożyć odpowiednią profilaktykę i leczenie. Należy również omówić z chorym możliwość wystąpienia tych niekorzystnych zdarzeń oraz wyjaśnić korzyści płynące z terapii.

W trakcie leczenia wskazane jest regularne monitorowanie pacjenta, obejmujące pomiary masy ciała, ciśnienia tętniczego oraz odpowiednie badania laboratoryjne, a także zalecenie modyfikacji stylu życia celem uniknięcia niepożądanych zmian metabolicznych [7]. Aby zapobiec wtórnej osteoporozie zaleca się suplementację witaminy D i wapnia w przypadku, gdy pacjent jest leczony prednizonem w dawce 7,5 mg/dobę lub większej dłużej niż 3 miesiące. Wskazania do leczenia antyresorpcyjnego ustala się na podstawie czynników ryzyka, w tym pomiaru gęstości tkanki kostnej. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania GKS i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należy wdrożyć inhibitor pompy protonowej (IPP), syntetyczny analog prostaglandyny E1 – mizoprostol lub wybrać NLPZ z grupy selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2, przy czym konwencjonalne NLPZ w połączeniu z IPP rzadziej powodują dyspepsję niż selektywne NLPZ w monoterapii [7].

Chorzy przyjmujący GKS dłużej niż miesiąc, którzy mają być poddani leczeniu chirurgicznemu, wymagają zastosowania odpowiedniej dawki okołoperacyjnej, aby zapobiec ujawnieniu się niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku małego zabiegu zaleca się podanie 100 mg hydrokortyzonu przed jego rozpoczęciem, natomiast jeśli pacjent poddawany jest dużej operacji, także kontynuację suplementacji po niej – 4 podania co 8 godzin. Następnie rekomenduje się powolne zmniejszanie dawek w kolejnych dniach [7].

Terapia glikokortykosteroidami nie stwarza dodatkowego ryzyka dla ciężarnej i płodu, jednak może potęgować prawdopodobieństwo schorzeń indukowanych ciążą (takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, osteoporoza). Deksametazon może być stosowany, gdy konieczne jest uzyskanie efektu terapeutycznego GKS w tkankach płodu, gdyż nie jest dobrze rozkładany przez łożysko. W przypadku zaostrzeń chorób przewlekłych u kobiet w ciąży lekami z wyboru są prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon, ponieważ po podaniu są dostępne dla płodu jedynie w około 10% dawki. Prednizon i metyloprednizolon należą do kategorii B wg Food and Drug Administration (FDA), gdyż nie ma danych na ich teratogenne działanie u ludzi. Ekspozycja płodów na GKS nie zwiększa ryzyka infekcji w okresie noworodkowym. Karmienie piersią nie jest przeciwwskazane w trakcie leczenia małymi dawkami, ale należy go unikać przez pierwsze 4 godziny po zażyciu leku. Podczas terapii GKS u dzieci powinno się zwrócić uwagę na zaburzenia wzrastania i w razie potrzeby zastosować suplementację hormonu wzrostu. W reumatologii, aby skrócić czas leczenia GKS i zmniejszyć ekspozycję pacjenta na działania niepożądane tych leków, powszechnie stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A [7, 8].

W przypadku aseptycznych zapaleń stawów można rozważyć zastosowanie dostawowych iniekcji GKS. Mechanizm ich lokalnego działania nie jest jasny. Jako możliwe przyczyny wymienia się zmniejszenie przepuszczalności naczyń okołostawowych oraz przepływu w naczyniach błony maziowej, zmniejszenie objętości płynu stawowego i błony maziowej, a także zwiększenie progu bólu oraz obniżenie temperatury stawu. Ponadto samo usunięcie nadmiaru płynu stawowego w trakcie zabiegu może działać terapeutycznie poprzez ewakuację leukocytów i kryształów, a także poprawę ruchomości stawu. Do wskazań należą zapalenie jedno- lub wielostawowe oraz przypadki, gdy leczenie ogólnoustrojowe jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. Glikokortykosteroidy można także podawać do innych przestrzeni synowialnych, takich jak kaletki maziowe i pochwęki ścięgien [9].

Zapalenia stawów

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów GKS są wykorzystywane w celu szybkiego opanowania objawów, w okresie, w którym LMPCh dopiero rozwijają swoje działanie. Rekomendacje EULAR w zakresie leczenia RZS, przedstawione w 2022 r., dopuszczają krótkotrwałe podawanie GKS w momencie rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia za pomocą LMPCh. Przy wdrażaniu GKS ważne jest jednoczasowe zaplanowanie jak najszybszej stopniowej redukcji dawki, aż do całkowitego odstawienia, optymalnie w ciągu 3 miesięcy. Konieczność utrzymania terapii GKS powyżej 4 miesięcy powinna być traktowana jako nieskuteczność LMPCh i prowadzić do modyfikacji leczenia [10].

American College of Rheumatology (ACR) sugeruje rozpoczęcie terapii RZS bez rutynowego podawania GKS, zarówno w długoterminowej (≥ 3 miesięcy), jak i krótkoterminowej (< 3 miesięcy) perspektywie u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, wcześniej nieleczonych. Dopuszcza się jednak podawanie GKS krótkotrwałe, jeżeli konieczne jest złagodzenie objawów przed wystąpieniem działania LMPCh. Kontynuacja terapii GKS możliwa jest jedynie w przypadku, gdy osiągnięto maksymalną dawkę lub zmieniono rodzaj LMPCh bez uzyskania zadowalających efektów [11].

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzony przez Bergstrę i wsp., dotyczący dwuletniej obserwacji użycia wysokich dawek GKS w schematach z LMPCh we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, wykazał, że poprawa kliniczna i wskaźniki progresji radiologicznej przy umiarkowanych dawkach – do 30 mg/dobę – są takie same jak przy zastosowaniu dawek 60 mg/dobę [12]. W badaniu *The Steroid Elimination In Rheumatoid Arthritis* (SEMIRA) obserwowano skutki odstawienia GKS u chorych na RZS [12]. U pacjentów ze stabilną, niską aktywnością choroby, przyjmujących tocilizumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi IL-6, wykorzystywane w leczeniu zapaleń stawów oraz innych chorób reumatycznych), stwierdzono wzrost aktywności choroby w skali Disease Activity Score 28 (DAS28) i mniejsze prawdopodobieństwo utrzymania choroby w remisji po zmniejszeniu dawki prednizonu. Zwiększenia aktywności choroby nie stwierdzono u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie prednizonem w dawce 5 mg/dobę [12].

W łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) GKS mogą być stosowane jako początkowe leczenie wspomagające w postaci miejscowych iniekcji lub ogólnoustrojowo w najniższej skutecznej dawce [13]. Oprócz tego stosuje się je również w pierwszym rzucie ograniczonej postaci choroby (ang. *mono/oligoarthritis*) i w zapaleniu przyczepów ścięgniastych (ang. *enthesitis*). W postaci osiowej ŁZS nie należy stosować GKS ogólnoustrojowo. W przypadku ogólnoustrojowego podania GKS należy ocenić ryzyko zaostrzenia łuszczycy skóry [13]. W przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), poza szkieletem osiowym, zajęciu mogą ulec także stawy obwodowe, przyczepy ścięgien lub błona naczyniowa oka. Zaktualizowane w 2022 r. wspólne rekomendacje *The Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) i EULAR dopuszczają zastosowanie GKS miejscowo, w postaci iniekcji do objętych zapaleniem elementów układu mięśniowo-szkieletowego, pomimo braku jednoznacznych danych naukowych w tym zakresie [14]. Istnieją nieliczne badania potwierdzające korzystne efekty podania GKS do stawów krzyżowo-biodrowych, szczególnie pod kontrolą ultrasonografii, co pozwala na złagodzenie bólu przy niskim ryzyku działań niepożądanych [14]. Autorzy rekomendacji nie zalecają długotrwałej ogólnoustrojowej terapii GKS w postaci wyłącznie osiowej, wobec braku danych badawczych potwierdzających jej skuteczność. Natomiast pewne dane wskazują, iż krótkotrwałe ogólnoustrojowe leczenie GKS w dawkach 50–60 mg/dobę, redukowanych na przestrzeni 6 miesięcy, może wykazać umiarkowanie korzystny efekt [14].

Według rekomendacji ACR u pacjentów z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych dostawowe podanie GKS jest korzystniejsze niż monoterapia NLPZ. ACR nie zaleca stosowania GKS ogólnoustrojowo w ZZSK [15]. Również u pacjentów z opianą chorobą osiową, ale z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych, zaleca się miejscowe podawanie GKS. Należy jednak unikać iniekcji w okolicę ścięgna piętowego, więzadła rzepkowego oraz ścięgna mięśnia czworogłowego uda, ponieważ struktury te są obarczone wyjątkowym ryzykiem zerwania, które może wystąpić jako powikłanie po zastosowaniu GKS [15].

Leki te stanowią również ważny element terapii zapalenia błony naczyniowej oka, często towarzyszącego ZZSK. W tych przypadkach miejscowe leczenie GKS włącza się w celu opanowania ostrego stanu zapalnego. Opóźnienie interwencji zwiększa ryzyko przewlekłego przebiegu choroby, opornego na leczenie GKS. Szybkie zastosowanie GKS zmniejsza również ryzyko powstania zrostów tylnych [15]. Przy nieobecnych czynnikach złego rokowania (wcześniejsze zaburzenia widzenia, hipotonia oka, jaskra, zaćma, obrzęk plamki, krętość ciała szklстого) w pierwszej fazie należy zastosować intensywne leczenie miejscowe, tj. krople 1% octanu prednizolonu podawane co 1–2 godziny. Jeżeli czynniki te są obecne, należy dodać leczenie systemowe w postaci prednizonu w dawce początkowej 1 mg/kg mc./dobę, redukowanej stopniowo, które nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące. Można również zastosować iniekcje okołogławkowe octanem metyloprednizolonu lub triamcynolonu. Jeżeli objawy nie ustępują po trzech miesiącach lub stan pacjenta pogarsza się, do miejscowego leczenia GKS należy dodać LMPCh [16].

Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz ich manifestacji pozajelitowych. W przypadku zapalenia pojedynczych stawów obwodowych preferowaną metodą są miejscowe iniekcje. Autorzy nielicznych dostępnych publikacji nie precyzują jednak wielkości dawek [17]. Terapia GKS nie jest skuteczna w łagodzeniu objawów osiowej postaci zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit [17].

W postaci nielicznostawowej reaktywnego zapalenia stawów należy rozważyć dostawowe iniekcje GKS [18]. W cięższych postaciach, z zajęciem wielu stawów, można wdrożyć krótkotrwałą terapię doustną prednizolem w dawkach 30–40 mg/dobę, ze stopniową redukcją [18]. Niektóre objawy towarzyszące artropatiom reaktywnym, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, mogą wymagać zastosowania GKS miejscowo, w postaci kropli [18].

Zgodnie z rekomendacjami EULAR, w przypadku wczesnego niezróżnicowanego zapalenia stawów zaleca się wstrzyknięcia dostawowe GKS w celu opanowania miejscowego stanu zapalnego [19]. Ograniczone dane w piśmiennictwie nie pozwalają na precyzyjne określenie dawek i strategii leczenia ogólnoustrojowego. Pomimo tego sugeruje się, że leczenie ogólnoustrojowe jest bezpieczne przy zastosowaniu najniższej możliwej dawki terapeutycznej, przez jak najkrótszy czas (maksymalnie 6 miesięcy) oraz skuteczne w łagodzeniu objawów i ograniczeniu postępu choroby [19]. Podkreśla się również, że w leczeniu wczesnego niezróżnicowanego zapalenia stawów GKS powinny być zawsze stosowane równolegle z LMPCh, nigdy w monoterapii. Jest to szczególnie ważne, gdyż stosowanie wyłącznie GKS na wczesnych etapach niezróżnicowanej choroby może maskować jej aktywność i przyczynić się do postawienia błędnej diagnozy, nieadekwatnego planu leczenia lub trudniejszego prognozowania [19].

Rekomendacje ACR dotyczące leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) uzależniają formę terapii od dominujących objawów klinicznych. W zależności od nich wyróżnia się osiem postaci choroby [20–22]:

- zapalenie nielicznostawowe,
- zapalenie wielostawowe,
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych,
- zapalenie przyczepów ścięgniastych,
- zapalenie stawu skroniowo-żuchwowego,
- aktywną postać układową z zespołem aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS) lub bez niego,
- nieaktywną postać układową z MAS lub bez tego zespołu,
- zapalenie błony naczyniowej oka.

Ze względu na ryzyko zaburzenia wzrostu kości u dzieci leczenie GKS powinno być prowadzone możliwie krótko, w minimalnej skutecznej dawce oraz równolegle z wdrożeniem LMPCh [20, 21]. Leczenie postaci z aktywnym zapaleniem nielicznostawowym (4 lub mniej zajętych stawów, brak objawów ogólnych) polega między innymi na podawaniu GKS w iniekcjach dostawowych [20]. W ramach początkowej terapii nie zaleca się stosowania systemowego. Zdarzają się jednak sytuacje, w których można podać GKS ogólnoustrojowo, np. brak dostępu

do terapii dostawowej, konieczność szybkiego złagodzenia ciężkich objawów, okres przed zadziałaniem LMPCh. W postaci wielostawowej, w celu szybszego uzyskania kontroli choroby, można zastosować podania dostawowe GKS, szczególnie gdy zapalenie stawów wpływa na sprawność chorego. Należy jednak zwrócić uwagę, że częste lub liczne podania dostawowe mogą okazać się zbyt uciążliwe w wieku dziecięcym. W tym przypadku, terapia systemowa wydaje się mniej narażać pacjenta na nieprzyjemne doznania związane z leczeniem [21].

Doustne zastosowanie GKS jest akceptowane przy rozpoczęciu terapii LMPCh bądź w przypadku wysokiej aktywności choroby. W sytuacji niskiej aktywności wielostawowej postaci choroby ($\leq 2,5$ punktu w skali Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10), przebiegającej z zaostrzeniem w co najmniej jednym stawie, które uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności, dopuszcza się intensyfikację leczenia w postaci dostawowej iniekcji GKS [21]. W MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, nieskutecznie leczonym NLPZ, zaleca się maksymalnie trzymiesięczne leczenie doustnymi GKS na początku choroby lub w okresach zaostrzenia. Postępowanie to może być korzystne w przypadku trudności w opanowaniu wysokiej aktywności choroby (znaczne nasilenie objawów, ograniczenie mobilności). Można również rozważyć iniekcje bezpośrednio do stawów krzyżowo-biodrowych, jednak dane badawcze są w tym zakresie ograniczone [21].

Leczenie postaci z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, przy niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie NLPZ oraz dużej aktywności choroby ograniczającej mobilność, polega na krótkotrwałej (<3 miesięcy) terapii GKS systemowymi w możliwie jak najniższej skutecznej dawce [21]. W MIZS z zapaleniem stawu skroniowo-żuchwowego, obok leczenia NLPZ, stosuje się GKS dostawowo. Iniekcje należy jednak ograniczyć do najcięższych przypadków, z uwagi na ryzyko powikłań, szczególnie kostnienia heterotopowego i zaburzeń wzrostu. Nie zaleca się rutynowego stosowania doustnych GKS w tej postaci choroby, a jeśli ich zastosowanie jest konieczne, dawkę należy ograniczyć do minimum [20].

W większości przypadków aktywnej postaci układowej MIZS bez współistniejącego MAS należy unikać stosowania doustnych GKS w monoterapii. Warunkowo dopuszcza się włączenie leczenia systemowego w przypadku ograniczonego dostępu do innych terapii, np. biologicznych LMPCh, rekomendowanych w pierwszej fazie leczenia lub przy nasilonych objawach stawowych [20]. W razie wystąpienia MAS w przebiegu MIZS, GKS stanowią ważny element terapii wstępnej. Korzyści z ich stosowania przewyższają ryzyko, nawet jeżeli MAS zastała wywołana przez infekcję. W celu opanowania ciężkich objawów choroby uzasadnione jest zastosowanie GKS ogólnoustrojowo w dużych dawkach, choć rekomendacje nie precyzują ich zakresu [20]. Niezależnie od współwystępowania MAS, po uzyskaniu remisji MIZS zaleca się stopniową redukcję dawki aż do całkowitego odstawienia. W tym przypadku ryzyko działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem GKS, nawet w małych dawkach, przewyższa ryzyko zaostrzenia [20].

W leczeniu pierwszego rzutu przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka (ang. *chronic anterior uveitis*, CAU), stosuje

się preparat 1% octanu prednizolonu w postaci 1–2 kropli na dobę lub inny GKS w dawce równoważnej. Szybkie włączenie terapii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu powikłaniom, takim jak zaćma, jaskra, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, infekcje i utrata wzroku. Przed zastosowaniem prednizolonu w monoterapii konieczne jest jednak wykluczenie innych przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego lub zaćmy oraz zapewnienie regularnej, ścisłej kontroli okulistycznej [22]. W przypadku kolejnego zaostrzenia CAU, pomimo prowadzonego leczenia systemowego, należy dołączyć lub zwiększyć dawkę 1% octanu prednizolonu do maksymalnie 3 kropli na dobę. Jeżeli leczenie miejscowe jest stosowane równoległe z ogólnoustrojowym >3 miesięcy bez widocznej poprawy, należy zmienić strategię leczenia systemowego i stopniowo ograniczać leczenie miejscowe, aż do jego całkowitego zakończenia [22]. Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ang. *acute anterior uveitis*, AAU) wiąże się z obecnością antygeny HLA-B27 i może występować u dzieci z zapaleniem przyczepów ścięgien lub artropatią łuszczykową. W takich przypadkach najczęściej wystarczające jest zastosowanie GKS miejscowo w kroplach, bez potrzeby modyfikacji terapii podstawowej MIZS [22].

Układowe choroby tkanki łącznej

Zgodnie z opublikowaną przez EULAR w 2023 roku aktualizacją rekomendacji leczenia toczenia rumieniowatego układowego, GKS powinny zostać zastosowane w okresach zaostrzeń i w miarę możliwości szybko odstawione, choć dopuszcza się ich stosowanie w terapii podtrzymującej. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zajęcia narządów. Zalecaną dawkę podtrzymującą ustalono na maksymalnie 5 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu [23]. Dostępne dane wskazują, iż stosowanie GKS w takiej dawce cechuje się stosunkowo niskim poziomem szkodliwości. Wyjątek stanowi grupa pacjentów zagrożonych chorobami sercowo-naczyniowymi – w ich przypadku dawki od 5 do 10 mg/dobę wiążą się z niepewnością co do ryzyka działań niepożądanych, a dawki większe niż 10 mg/dobę znamienne to ryzyko zwiększają [24].

Początkowa dawka doustna zależy od aktywności choroby. Leczenie postaci układowej toczenia o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu może wymagać zastosowania dożylnych pulsów metyloprednizolonu w dawce 125–1000 mg/dobę przez 1–3 dni. Szczególnym wskazaniem do tego rodzaju leczenia jest ciężka aktywna postać neuropsychiatryczna, nefropatia toczniowa oraz ciężka trombocytopenia. W skórnej postaci toczenia rumieniowatego zarówno miejscowe, jak i układowe GKS są zalecane jako leki pierwszego rzutu. Powinny być one odstawione tak szybko, jak to możliwe. Jednym z wyznaczników zakończenia farmakoterapii jest osiągnięcie trwałej remisji, którą łatwiej uzyskać dodając do terapii LMPCh [23].

Opublikowane w 2019 roku rekomendacje EULAR dotyczące leczenia zespołu antyfosfolipidowego ograniczają zastosowanie GKS jedynie do przypadków katastrofalnego lub położniczego zespołu antyfosfolipidowego. W położniczym zespole antyfosfolipidowym stosuje się niskie dawki prednizolonu. Ich dodanie do leczenia należy rozważyć w pierwszym trymestrze ciąży u kobiet, u których mimo zastosowania leczenia pierwszego rzutu nawracają powikłania ciążowe [25].

Glikokortykosteroidy są również skuteczne w przypadku wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej czy ciężkiej trombocytopenii u osób z zespołem antyfosfolipidowym. W takiej sytuacji zaleca się podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce 250–1000 mg przez 3 dni [26].

Leczenie polimialgii reumatycznej wymaga długotrwałego stosowania GKS. Zgodnie z ostatnimi rekomendacjami EULAR, z 2015 roku, proponowany schemat zakłada leczenie przez co najmniej 12 miesięcy, z dawką początkową w zakresie 12,5–25 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę. Zaleca się stosowanie pojedynczych dawek dobowych, dawki podzielone można rozważyć przy wystąpieniu nasilonego bólu nocnego podczas redukcji dawki prednizonu poniżej 5 mg/dobę. Większe dawki należy rozważyć przy wysokim ryzyku nawrotu, a niższe w przypadku współwystępowania takich chorób, jak jaskra, cukrzyca czy osteoporoza. Domięśniowe podanie metyloprednizonu można rozważyć warunkowo, gdy pożądane jest ograniczenie dawki skumulowanej. Zaleca się indywidualne podejście do zmniejszania dawki. Proponowany w rekomendacjach schemat zakłada jednak redukcję dawki doustnej do 10 mg na dobę w ciągu pierwszych 4–8 tygodni terapii. W przypadku zaostrzenia choroby konieczny jest powrót do wcześniej stosowanej dawki, którą następnie należy ponownie zmniejszać w ciągu 4–8 tygodni, aż do osiągnięcia poziomu, przy którym wystąpił nawrót. Po uzyskaniu remisji zaleca się zmniejszanie dawki prednizonu o 1 mg co 4 tygodnie. Jeśli zostanie zastosowany schemat 10/7,5 mg co drugi dzień, możliwa jest redukcja o 1,25 mg. Utrzymująca się remisja umożliwia zmniejszanie dawki aż do odstawienia leczenia [27].

Skuteczność GKS w leczeniu pierwotnego zespołu Sjögrena nie została potwierdzona ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie. W rekomendacjach EULAR z 2019 roku GKS zostały określone jako jedna z opcji leczenia w aktywnej postaci układowej zespołu Sjögrena. Terapia indukująca w ciężkich przypadkach obejmuje podanie pulsów metyloprednizonu, a następnie dawek równych lub niższych niż 0,5 mg/kg mc./dobę prednizonu. Natomiast w przebiegu łagodnym i umiarkowanym stosuje się dawki poniżej 0,5 mg/kg mc./dobę. Odstawienie GKS powinno nastąpić niezwłocznie po uzyskaniu remisji. W przypadku braku remisji należy dążyć do utrzymania dawki 5 mg/dobę lub niższej, albo dołączyć inne leki immunosupresyjne. Dotychczas nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących redukcji dawki GKS w tej jednostce chorobowej [28]. EULAR rekomenduje zastosowanie GKS w przypadku zajęcia poszczególnych narządów w przebiegu zespołu Sjögrena. Należą do nich:

- ostre zajęcie gruczołów ślinowych, po wykluczeniu infekcji oraz nieskuteczności NLPZ stosowanych przez 3–5 dni – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę;
- zapalenie stawów w ponad 5 lokalizacjach lub jednocześnie rozległe, ciężkie zapalenie pochewek ścięgnistych, jeśli wskaźnik EULAR aktywności procesu chorobowego w zespole Sjögrena (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSDAI) jest umiarkowany lub wysoki – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę z hydroksychlorochiną (ang. *hydroxychloroquine*, HCQ);
- zapalenie stawów w mniejszej liczbie lokalizacji lub ograniczone zapalenie pochewek ścięgnistych, jeśli ESSDAI jest umiarkowany lub wysoki i nie wystąpiła od-

powieź na NLPZ lub HCQ – GKS 0,5 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z hydroksychlorochiną,

- zapalenie naczyń skóry przy umiarkowanym ESSDAI i ograniczonej plamicy – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę, wysoki ESSDAI i rozlana plamica – GKS 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- ograniczony rumień obrączkowy – GKS miejscowo, rozlany rumień obrączkowy – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z HCQ;
- oporne na leczenie wziewne zajęcie oskrzeli z umiarkowanym ESSDAI – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę;
- choroba śródmiąższowa płuc z umiarkowanym ESSDAI – prednizon 0,5 mg/kg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie dawkę należy zwiększyć do 0,5–1 mg/kg mc./dobę,
- choroba śródmiąższowa płuc z wysokim ESSDAI – prednizon od 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę;
- kłębuszkowe lub śródmiąższowe zapalenie nerek, po wykluczeniu tocznia rumieniowatego układowego i obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), jeśli ESSDAI jest niski i mimo wyrównania kwasicy metabolicznej oraz stężenia potasu, objawy nie ustąpiły oraz gdy ESSDAI jest umiarkowany – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie oraz wysokiego ESSDAI stosuje się 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- neuropatia obwodowa po wykluczeniu zapalenia naczyń niezwiązanego z krioglobulinemią oraz związana z zapaleniem naczyń polineuropatia aksonalna – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę w pierwszej linii leczenia;
- zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, choroby z kręgu zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego, oraz limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych bez odpowiedzi na leczenie objawowe lub z zajęciem mózgu – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- neutropenia $<500/\text{mm}^3$ z brakiem odpowiedzi na G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) – GKS 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- płytki krwi $<20\,000/\text{mm}^3$ lub stężenie hemoglobiny 8–10 g/dl – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę; brak odpowiedzi na leczenie lub stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl wymaga dodania dożylnych preparatów immunoglobulin.

Odradza się stosowanie GKS w farmakologicznej stymulacji w przypadku suchości jamy ustnej. Jednak w przypadku suchości oczu dopuszcza się ich miejscowe zastosowanie, po włączeniu sztucznych łez i maści do oczu. Długość leczenia nie powinna przekraczać 2–4 tygodni ze względu na ryzyko zakażeń, zaćmy oraz wzrostu ciśnienia wewnątrz gałki ocznej. W leczeniu tocznia noworodków związanego z obecnością przeciwciał anti-Ro zaleca się stosowanie fluorowanych GKS, w zależności od stopnia występującego wrodzonego bloku serca [28].

Do idiopatycznych mioPATII zapalnych zaliczamy m.in. zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. Opublikowane w 2022 roku rekomendacje British Rheumatology Society zalecają wysokie dawki GKS w leczeniu wstępnym zapalenia mięśni szkieletowych, np. 0,5–1 mg/kg mc./dobę prednizonu doustnie. Dawka powinna być redukowana

stopniowo po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. W razie konieczności szybkiego osiągnięcia efektu terapeutycznego można rozważyć podanie metyloprednizolonu dożylnie [29]. Według niektórych autorów dawkę początkową 1–2 mg/kg mc./dobę prednizonu należy utrzymać przez 4 tygodnie, a następnie zmniejszyć do minimalnej skutecznej i kontynuować leczenie przez 6 do 12 miesięcy [30]. Do sytuacji szczególnych wymagających włączenia GKS należą: zajęcie stawów, skóry, zaburzenia połykania oraz przewlekła, postępująca śródmiąższowa choroba płuc [29, 30].

Zastosowanie GKS w twardzinie układowej nadal budzi kontrowersje. Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi przez EULAR w 2017 roku, leki te używane są w przypadku śródmiąższowej choroby płuc lub objawów ze strony skóry i układu mięśniowo-szkieletowego, mimo ograniczonych danych badawczych. Z drugiej strony podkreśla się związek między ich stosowaniem a ryzykiem wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego [31].

W eozynofilowym zapaleniu powięzi leczenie GKS rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg mc./dobę prednizonu, która następnie jest stopniowo redukowana. Zastosowanie wyższych dawek może być uzasadnione w przypadku utrzymywania się objawów klinicznych choroby lub eozynofilii. W razie braku odpowiedzi na prednizon, stosowany przez 3 miesiące w dawce 1,5 mg/kg mc./dobę, należy rozważyć włączenie innych leków immunosupresyjnych i immunomodulujących [32]. Nie ustalono dotychczas optymalnego czasu leczenia, zwykle trwa ono od kilku miesięcy do kilku lat. Z obserwacji wynika, że chorzy rozpoczynający leczenie od pulsów metyloprednizolonu (0,5–1 g/dobę) podawanych przez 3 kolejne dni częściej osiągalni całkowitą remisję i rzadziej wymagali zastosowania leków immunosupresyjnych [33].

Postępowanie w mieszanej chorobie tkanki łącznej, w tym zastosowanie GKS, opiera się na zasadach leczenia poszczególnych chorób składających się na jej obraz kliniczny. Należy podkreślić, że dotychczas nie opracowano szczegółowych rekomendacji dotyczących leczenia mieszanej choroby tkanki łącznej. GKS stosuje się w przypadku wystąpienia objawów takich jak oporne na leczenie zapalenie błony maziowej, zapalenie mięśni, mięśnia sercowego, opłucnej, aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych oraz zaburzenia w obrębie przetyku. Wykorzystywane są również w leczeniu wstępnym trombocytopenii oraz niedokrwistości hemolitycznej [34].

W opublikowanych w 2024 roku rekomendacjach EULAR zaleca się stosowanie terminu „choroba Stilla” zarówno w odniesieniu do układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jak i do choroby Stilla o początku w wieku dorosłym. Wskazaniem do zastosowania GKS w wysokich dawkach, czyli powyżej 1 mg/kg mc./dobę ekwiwalentu prednizonu, jest choroba o ciężkim przebiegu, charakteryzująca się objawami takimi jak wysoka gorączka, natężenie bólu w VAS powyżej 6–7/10, zapalenie osierdzia oraz wielostawowe, rozległe zapalenie. Dodatkowo wskazanie stanowi ryzyko rozwoju MAS, co może manifestować się podwyższeniem stężenia ferrytyny i triglicerydów oraz aktywności transaminaz, a także obniżeniem poziomu fibrynogenu i małopłytkowością.

Leczenie rozpoczyna się wówczas drogą dożylną, a następnie kontynuuje się je doustnie, w połączeniu z inhibitorem IL-1 lub IL-6.

Glikokortykosteroidy w dawkach średnich lub niskich (równych lub niższych niż 0,1 mg/kg mc./dobę prednizonu), stosowane samodzielnie lub w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6, stanowią jedną z opcji leczenia w przypadku mniejszej aktywności choroby. Istotne jest jak najszybsze rozpoczęcie redukcji dawki. Zalecany schemat zakłada ustąpienie objawów klinicznych choroby w trzecim miesiącu leczenia niskimi dawkami GKS, a w szóstym miesiącu – już bez ich stosowania.

W przypadku MAS powinny być stosowane dożylnie puls metyloprednizolonu w dawkach 15–30 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka: 1 g na wlew). W razie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego należy rozważyć zastosowanie deksametazonu, który łatwiej przechodzi przez barierę krew-mózg. Należy jednak podkreślić, że to wczesne wdrożenie inhibitorów IL-1 i IL-6 oraz ich rola w ograniczaniu, a nawet unikaniu stosowania GKS, są wielokrotnie podkreślane w rekomendacjach [35].

Reguły terapii GKS mogą znacznie różnić się w zależności od jednostki chorobowej oraz celu terapii, jakim powinna być remisja lub niska aktywność choroby. Ma to szczególne znaczenie w przypadkach opornych na leczenie lub zagrażających zdrowiu czy życiu. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione standardy postępowania nie wykluczają zastosowania GKS w innych schematach, dostosowanych do indywidualnej sytuacji chorego.

Omówione powyżej zasady leczenia GKS dotyczą zapaleń stawów oraz kolagenoz. W kolejnej części opracowania zostaną podsumowane rekomendacje oraz zalecenia ekspertów odnośnie do stosowania GKS w zapaleniach naczyń oraz innych jednostkach chorobowych z zakresu reumatologii.

Piśmiennictwo

1. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1949; 24: 181–197
2. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896–1965. *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 582–584. doi: 10.1093/rheumatology/41.5.582
3. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016; 42: 1–14. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.001
4. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
5. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 761–767. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M
6. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 718–722. doi: 10.1136/ard.61.8.718

7. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 1560–1567. doi: 10.1136/ard.2007.072157
8. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 1905–1913. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
9. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*, 2021; 80: 1299–1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Erratum in: *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1
11. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2021; 73: 1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
12. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 81–94. doi: 10.1136/ard-2022-223358
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
14. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
15. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016; 68: 282–298. doi: 10.1002/art.39298
16. Bachta A, Byszewska A, Kruszezski R, et al. Uveitis in rheumatic diseases – therapeutic management. *Rheumatology Forum*, 2023; 9: 112–118. doi: 10.5603/rf.95614
17. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1118–1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
18. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 117–119. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.117
19. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 948–959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
20. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022; 74: 521–537. doi: 10.1002/acr.24853
21. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019; 71: 717–734. doi: 10.1002/acr.23870
22. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019; 71: 703–716. doi: 10.1002/acr.23871
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*, 2024; 83: 15–29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
24. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 952–957. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
25. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*, 2019; 78: 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
26. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2018; 378: 2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
27. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1799–1807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492
28. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 3–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
29. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*, 2022; 61: 1760–1768. doi: 10.1093/rheumatology/keac115
30. Cavagna L, Monti S, Caporali R, et al. How I treat idiopathic patients with inflammatory myopathies in the clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2017; 16: 999–1007. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.016
31. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1327–1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
32. Mazilu D, Boltașiu Tătaru LA, Mardale DA, et al. Eosinophilic fasciitis: Current and remaining challenges. *Int J Mol Sci*, 2023; 24: 1982. doi: 10.3390/ijms24031982
33. Lebeaux D, Francès C, Barete S, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51: 557–561. doi: 10.1093/rheumatology/ker366
34. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed connective tissue disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
35. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PRES recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2024; 83: 1614–1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851