

# Glikokortykosteroidy – mity i fakty

## *Glucocorticoid therapy – success or illusion*

**Stefan Mackiewicz**

Oddział Reumatologii i Osteoporozy Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Stefan Mackiewicz

**Słowa kluczowe:** nowe kierunki terapii glikokortykosteroidami, mechanizm działania, zastosowanie kliniczne, objawy niepożądane, przyszłość terapii glikokortykosteroidami.

**Key words:** new trends in glucocorticoid therapy, mechanism of action, clinical application, adverse effects, future of glucocorticoid therapy.

### Streszczenie

Glikokortykosteroidy są obecnie najczęściej stosowanymi w reumatologii lekami przeciwzapalnymi. Efekt hamujący zachodzi na wszystkich etapach procesu, tzn. od indukcji po ekspresję. Niewłaściwe stosowanie tych leków prowadzi do objawów niepożądanych.

Największy postęp obserwuje się w rozszyfrowaniu mechanizmu działania glikokortykosteroidów, zarówno w transmisji sygnału, jak i w końcowym genowym i pozagenowym efekcie działania. Przyszłość terapii zależy od wprowadzenia preparatów sterujących receptorem glikokortykosteroidów, tzn. działających selektywnie z ominięciem drogi przez DNA.

### Summary

Glucocorticoids are the most common inflammatory drugs in rheumatology. They are very effective in terms of induction and expression of inflammatory events. Unfortunately, adverse effects are at present frequently observed.

The most important ideas concern the explanation of the mode of action of GC on genomic and non-genomic way. The future of the therapy depends on the synthesis of new drugs omitting the DNA pathway.

**Motto:** *Nie mógłbym być i nie byłbym reumatologiem, nie dysponując glikokortykosteroidami.*

### Wprowadzenie

W 1947 r. Hench i wsp. dokonali przełomowego odkrycia, uzyskując na drodze preparatyki 2 naturalne hormony – kortyzon (17-hydroksy-11-dehydrokortykosteron) oraz tzw. substancję E, czyli hormon adrenokortykotropowy (ACTH).

Zastosowanie obu tych preparatów u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) spowodowało u nich znaczną poprawę i wywołało ogromny entuzjazm w Stanach Zjednoczonych. Wkrótce okazało się, że występują nawroty i powikłania spowodowane niestandardyzowanymi, wysokimi dawkami hormonów oraz nagłym przerwaniem leczenia.

Kiedy po kilku latach opracowano syntetyczne preparaty glikokortykosteroidowe (GKS) i poznano lepiej mechanizm ich działania, rozpoczęła się nowa era wdrażania ich do wielu dziedzin medycyny. Poza kortyzonem i ACTH pojawił się prednizon, a następnie jego pochodne – metylowa, fluorowa i oksazonowa. Wśród używanych dziś preparatów znajdują się zarówno doustne, parenteralne, wziewne, jak i stosowane na powierzchnię skóry i błon śluzowych.

Obecnie GKS należą do najczęściej stosowanych leków przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznych. Hamują one proces zapalny na wszystkich jego etapach – od indukcji po ekspresję. Niewłaściwe

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Stefan Mackiewicz, Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań

Praca wpłynęła: 30.05.2007 r.

stosowanie GKS prowadzi jednak do wystąpienia groźnych objawów niepożądanych.

W reumatologii glikokortykosteroidy są stosowane jako leczenie podstawowe, np. w toczniu układowym, lub jako pomocnicze w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Dawki małe (do 7,5 mg/dobę) są uznawane za bezpieczne nawet przy dłuższej kuracji, dawki 7,5–40 mg/dobę określa się jako średnie, wyższe zaś, sięgające do 100 mg, jako duże. Przyjmowanie powyżej 7,5 mg glikokortykosteroidów na dobę, przy dłuższej kuracji może pociągnąć za sobą wiele niekorzystnych następstw, charakteryzujących się mniej lub bardziej nasilonymi objawami zespołu Cushinga (tab. I).

Odrębne miejsce zajmuje tzw. metoda pulsacyjna z zastosowaniem metylprednizolonu w dawce dobowej 250–1000 mg. Ostatnio w ciężkich stanach zagrażających życiu, takich jak uszkodzenie rdzenia kręgowego lub przełomy toczniowe, wprowadzono megaterapię, sięgającą kilku gramów metylprednizolonu na dobę, z kontynuacją terapii od kilku do kilkunastu dni.

Działanie biologiczne i objawy niepożądane glikokortykoterapii zależą zarówno od dawki, drogi podania, jak i okresu leczenia (tab. I). Duże dawki GKS w terapii pulsacyjnej i megaterapii mogą być przyczyną zaburzeń układu krążenia, zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych, dlatego tego typu leczenie wymaga bieżącej kontroli chorego. Przyjęto się powiedzenie, że wystąpienie hiperkortycyzmu wynika z niewłaściwie prowadzonej kuracji lub braku dyscypliny pacjenta. Jest to tylko częściowo słuszne, gdyż efekt leczniczy i biologiczny w decydującej mierze zależy od indywidualnej reakcji chorego na GKS (genetyczne uwarunkowanie).

Glikokortykosteroidy w reumatologii są rzadko stosowane jako monoterapia. Najczęściej ich podawanie kojarzy się z przewlekłym leczeniem immunomodulującym lub antycytokinowym. W ciężkich postaciach chorób układowych, szczególnie w toczniu układowym i zapaleniu naczyń terapia pulsacyjna jest kojarzona z preparatami immunosupresyjnymi.

## Mechanizm działania glikokortykosteroidów

Największym osiągnięciem w ostatnich latach okazało się poznanie mechanizmu działania GKS. Każdy z preparatów, niezależnie od drogi podania, przenika w sposób bierny do komórki i po związaniu przez swoisty receptor oddziałuje na odpowiedni fragment DNA.

Kluczową rolę odgrywa rozszyfrowany w ostatnich latach pod względem struktury receptor glikokortykosteroidowy.

Kompleks GKS-receptor działa na aparat genetyczny różnych komórek, stymulując lub hamując transkrypcję poszczególnych genów (działanie genowe)

**Tabela I.** Terapia glikokortykosteroidowa  
*Table I. Glucocorticoid therapy*

Dawkowanie (prednizon)	Parametry wpływające na efekt działania
małe dawki 5–10 mg/dobę	wielkość dawki
średnie dawki 10–40 mg/dobę	droga podania
duże dawki 40–100 mg/dobę	czas trwania kuracji
terapia pulsacyjna 250–1000 mg/dobę (metylprednizolon)	stopień kumulacji
megaterapia powyżej 1000 mg/dobę (metylprednizolon)	indywidualna reakcja chorego (genotyp)

**Tabela II.** Mechanizm działania glikokortykosteroidów

*Table II. Glucocorticoids mode of action*

genowo-swoisty	receptor cytozolowy – DNA
pozagenowy swoisty	receptory błonowe – czynniki transkrypcyjne
pozagenowy nieswoisty	błona komórkowa – metabolizm komórki

[1, 2]. Stwierdzono, że kompleks ten może działać bezpośrednio z jądrowymi cząsteczkami transkrypcyjnymi, takimi jak NF- $\kappa$ B (działanie pozagenowe).

Wysokie dawki leku stosowane parenteralnie wykazują odrębny mechanizm działania. Następuje wiązanie GKS z błoną komórkową, dlatego efekt biologiczny i terapeutyczny jest inny niż spotykany na drodze klasycznej (tab. II) [3].

Glikokortykosteroidy, niezależnie od rodzaju preparatu, wiążą się z tym samym receptorem komórkowym. Tylko nieznaczna część GKS znajdujących się w osoczu podlega tej reakcji, pozostała zaś wiąże się z albuminami. Aktywowany receptor spełnia rolę efektorową w reakcji z fragmentem DNA. Prowadzi to do wielu reakcji biologicznych wynikających z funkcji samego aktywowanego receptora, a nie cząsteczki GKS (droga klasyczna – genowa).

Droga receptorowa pozagenowa ma działanie korzystniejsze, ponieważ proces dotyczy głównie transkrypcji genów. Ominięcie drogi DNA następuje w terapii pulsacyjnej, w której unika się większości objawów niepożądanych z zachowaniem działania przeciwpalnego.

Wpływ GKS ma duży zasięg, gdyż większość komórek ustroju jest wyposażona w swoiste receptory. Ich gęstość w obrębie komórek jest bardzo różna. W niektórych procesach chorobowych liczba receptorów się zwiększa, co nasila aktywność biologiczną stosowanych GKS, dlatego też reakcja na stymulację GKS u chorego z czynnym procesem zapalnym jest inna niż u osoby zdrowej.

Czas wystąpienia reakcji po zastosowaniu glikokortykosteroidów jest bardzo różny. W terapii małymi dawkami podawanymi doustnie działanie ujawnia się nie wcześniej niż po godzinie, po zastosowaniu glikokortykoterapii pulsacyjnej po kilku lub kilkunastu minutach, a w megaterapii (działanie błonowe) natychmiast.

## Zastosowanie kliniczne

Glikokortykosteroidy należą do najczęściej stosowanych leków w medycynie. Niestety do tej pory nie zebrano w tym zakresie dokładnych danych epidemiologicznych. Przyjmuje się, że w krajach europejskich 0,7–2% populacji stosuje różne preparaty glikokortykosteroidowe. Stosowanie GKS w reumatologii wykazuje bardzo wysokie wskaźniki stale podlegające wzrostowi, szczególnie w RZS. Dane orientacyjne wskazują, że w USA ok. 200 tys. chorych na RZS przyjmuje systematycznie GKS.

Największe niebezpieczeństwo stanowi przekonanie o powszechnej znajomości działania GKS. Niestety, fakty temu przeczą. Dlatego ostatnio wielu autorów skupiło się na analizie działań niepożądanych GKS i sposobie ich zapobiegania. Z ich doświadczeń wynika, że niektórzy chorzy stosują GKS nie przez kilka, ale nawet przez 20 lub więcej lat. Poza znanymi objawami niepożądanymi pociąga to za sobą uzależnienia, z którymi walka jest bardzo trudna. Nie jest przestrzegana zasada, że lekarz wprowadzający GKS bierze odpowiedzialność za chorego. Jeżeli nie prowadzi dalszego leczenia, to powinien wyraźnie określić dalsze postępowanie, szczególnie dawkowanie i przewidywany czas terapii.

Sposób podawania GKS w chorobach reumatycznych jest szczególnie trudny ze względu na złożoną patogenezę większości chorób i stosowanie różnych rodzajów leczenia, często przez długi czas. W niektórych chorobach GKS są lekami z wyboru, w innych spełniają rolę pomocniczą.

Glikokortykosteroidy są rzadko stosowane w monoterapii, najczęściej podaje się je w połączeniu z innymi lekami. Duże znaczenie ma podawanie preparatu we wczesnych godzinach rannych i jednorazowo, gdyż zgodnie z rytmem dobowym stężenie endogennie produkowanego kortyzolu ulega w nocy progresywnemu

obniżeniu. Należy obserwować stan kliniczny chorego, obniżając w miarę możliwości dawki leku, ewentualnie podając GKS w sposób alternatywny (co drugi dzień). Ważne jest przestrzeganie zasady, że po terapii pulsacyjnej powinna nastąpić co najmniej kilkudniowa przerwa w podawaniu GKS.

Ogólnie biorąc, dawki GKS powinny być tak duże, żeby były skuteczne, i tak małe, żeby nie dawały objawów niepożądanych. Przeciwwskazania do terapii nie są liczne, pod warunkiem że kontrola chorego jest prowadzona we właściwy sposób. W związku z indywidualnym przebiegiem choroby decydujące znaczenie ma wiedza i doświadczenie lekarza.

Najczęściej stosowanym preparatem jest prednizon. Innymi GKS są pochodne metylowe, takie jak metyloprednizol (doustnie), bursztynian metyloprednizolu (dożylnie), octan metyloprednizolu (dostawowo i miejscowo). Inną grupę stanowią pochodne fluorowe, np. deksametazon (doustnie), betametazon (parenteralnie). Mogą pojawić się pewne różnice w efekcie biologicznym, mimo reakcji z tym samym receptorem. Pochodna oksazonowa (deflazakort), mimo spodziewanej przewagi nad innymi pochodnymi, nie znalazła szerszego zastosowania.

Lista jednostek chorobowych, w których zachodzą wskazania do terapii GKS, jest dość długa i obejmuje:

- toczeń układowy (postać czynna),
- zespół antyfosfolipidowy,
- gorączkę reumatyczną (zajęcie serca),
- polimialgię reumatyczną,
- zapalenie naczyń (różne postacie),
- zapalenie wielomięśniowe,
- eozynofilowe zapalenie powięzi,
- chorobę Still'a,
- chorobę mieszaną tkanki łącznej,
- twardzinę układową (ciężkie postacie z odczynem zapalnym),
- zespół Sjögrena (w szczególnych sytuacjach),
- spondyloartropatie seronegatywne (w szczególnych sytuacjach),
- reumatoidalne zapalenie stawów (odrębne zasady terapii).

Szczególne miejsce na powyższej liście zajmuje reumatoidalne zapalenie stawów, ponieważ stosowanie preparatów GKS w przypadku tego schorzenia pełni inną funkcję i ma inny wymiar niż w pozostałych chorobach tkanki łącznej. Chodzi przede wszystkim o decyzję dotyczącą leczenia, które może trwać latami lub dłużej, a także o dawkę i współistniejącą terapię. Uzasadnieniem dla tej terapii jest z reguły obniżone stężenie kortyzolu w osoczu chorych z aktywnym procesem chorobowym [4]. Ponadto, poza działaniem przeciwzapalnym obserwacje wskazują również na pewne działanie

modyfikujące (mniejsze ryzyko wystąpienia nadżerek kostnych) [5].

### Wskazania do terapii glikokortykoidowej

**Toczeń układowy** – w okresie czynnym wymaga bezwzględnie stosowania GKS w dawkach zależnych od stanu chorego. Niezależnie od różnych schematów leczenia w każdym przypadku decyzja dotycząca tej terapii pozostaje w rękach lekarza. Zgodnie z coraz częściej podnoszoną zasadą indywidualnego traktowania chorego i w nawiązaniu do starych zasad wynikających z filozoficznych założeń fenomenologii chodzi o indywidualną analizę konkretnych zjawisk i odrzucenie (redukcję) wrażeń (faktów), które odkształcają rzeczywistość.

Terapia pulsacyjna wchodzi w rachubę wówczas, gdy ma się do czynienia z ostrym rzutem choroby, szczególnie z zagrażającą życiu taką lokalizacją, jak układ nerwowy, nerki czy serce. Przewlekłe stosowanie terapii doustnej w dawkach średnich lub dużych powinno być ściśle kontrolowane, w miarę możliwości z redukcją do dawek małych.

**Zespół antyfosfolipidowy** – w tym przypadku postępowanie różni się od stosowanego w klasycznym toczniu rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE). Glikokortykosteroidy podaje się w różnych dawkach zależnie od przebiegu choroby. W terapii przewlekłej największe znaczenie ma leczenie antytrombolityczne z użyciem małych dawek kwasu acetylosalicylowego i małocząsteczkowej heparyny. Ostry przebieg choroby wymaga agresywnej terapii, podobnie jak w toczniu układowym [6].

**Zapalenie wielomięśniowe** – wielkość dawki i czas stosowania GKS zależą od nasilenia procesu zapalnego. Cennym wskaźnikiem jest upośledzenie funkcji mięśni – zarówno grzbietu, jak i kończyn (badanie chorego), ponadto podwyższone stężenie kinazy fosfokreatynowej (w okresie czynnym). Badanie histopatologiczne mięśnia pozwala zarówno na ocenę nasilenia procesu zapalnego, jak i stopnia destrukcji mięśni. Chorzy wymagają niekiedy wielomiesięcznego leczenia średnimi dawkami GKS, ze stopniową redukcją dawki. Jeżeli nie następuje dostateczna poprawa, to GKS mogą być kojarzone z cyklosporyną.

**Zapalenie naczyń (*vasculitis*)** – różne postaci tego schorzenia – choroby z objawami zapalenia wielotętniczego, zapalenia mikroskopowego naczyń, choroby Wegenera i Churga-Strauss – wymagają stosowania GKS. W cięższych przypadkach zachodzi konieczność leczenia pulsacyjnego, w postaciach łagodniejszych stosuje się doustną glikokortykoterapię w dawce zależnej od przebiegu choroby. Często wskazane jest kojarzenie terapii z immunosupresją, szczególnie związkami alki-

lującymi (np. cyklofosfamidem) podawanymi we wlewach (zwykle 800–1000 mg jednorazowo).

**Polimialgia reumatyczna** – choroba, w której GKS są wyjątkowo skuteczne. Jeżeli rozpoznanie jest poprawnie postawione, co nie jest łatwe, to GKS należy stosować przez dłuższy czas, uzależniając dawkę leku od stanu chorego. Remisja choroby występuje zwykle po kilku tygodniach lub nawet miesiącach.

**Gorączka reumatyczna** jest dziś chorobą rzadko spotykaną u osób dorosłych. Zajęcie serca, czy to w postaci zapalenia mięśnia sercowego, czy też zapalenia wsierdza, a szczególnie *pancarditis* stanowią bezwzględne wskazanie do zastosowania GKS w większych dawkach, ze stopniową ich redukcją.

**Eozynofilowe zapalenie powięzi** – w chorobie tej uzyskuje się dobre wyniki jedynie dzięki glikokortykoterapii. Najpóźniej w ciągu kilku miesięcy dochodzi do remisji choroby, zazwyczaj leczenie można ograniczyć do doustnego podawania średnich dawek glikokortykosteroidów.

**Choroba Stilla** nadal należy do jednej z bardziej zagadkowych chorób. Przypuszczalnie postaci spotykane u dzieci stanowią inną chorobę niż u dorosłych. Ta ostatnia jest prawdopodobnie wywołana zakażeniem wirusowym, być może parwowirusem B19. Na różnice etiologiczne między dziećmi a dorosłymi wskazuje odrębna odpowiedź białek ostrej fazy w zakresie ich profilu glikozylacji. U dorosłych wykazują one cechy charakterystyczne dla ostrych chorób zakaźnych. Leczeniem z wyboru, niezależnie od etiologii, są glikokortykosteroidy, niekiedy stosowane nawet w dużych dawkach lub pulsacyjnie. Zwykle konieczne jest podtrzymywanie kuracji małymi dawkami GKS. U niektórych chorych wchodzi w rachubę dołączenie związków immunosupresyjnych.

**Choroba mieszana tkanki łącznej** jest jednostką złożoną, nie przez wszystkich uznawaną za odrębną chorobę. Nosi znamiona zapalenia wielomięśniowego, tocznia układowego i twardziny. Charakterystyczną cechą, poza obecnością przeciwciał przeciwjądrowych, jest wysokie miano przeciwciał przeciw RNP. Terapia zależy od objawów choroby i stopnia jej aktywności. Wskazana jest terapia glikokortykosteroidami w dawkach zależnych od przebiegu choroby.

**Twardzina układowa** – w tym przypadku najczęściej nie stosuje się terapii glikokortykoidowej. Jednak ciężki przebieg z odczynem zapalnym wymaga zastosowania glikokortykosteroidów, niekiedy w postaci pulsacyjnej w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

**Zespół Sjögrena** – w pierwotnej postaci tej choroby rzadko istnieją wskazania do przewlekłej glikokortykoterapii. W postaci wtórnej o leczeniu decyduje towarzyszący zespół objawów charakterystycznych dla określo-

**Tabela III.** Potencjalne zagrożenia terapią glikokortykoidową

**Table III.** Preventable and non-preventable side effects

Powikłania	
przewidywalne	nieprzewidywalne
trądzik	miażdżycy naczyń
niewydolność zastoinowa	zaćma
cukrzyca	zaburzenia nastroju
jaskra	miopatia
nadciśnienie tętnicze	martwica kości
osteoporoza	poważne zakażenia
wrzód trawienny	wybroczyny
zaburzenia snu i pamięci	nadwaga

nej choroby tkanki łącznej, jak toczeń układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów.

**Spondyloartropatie seronegatywne** – stanowią zróżnicowaną grupę chorób o różnej etiopatogenezie. W zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, chorobie Reitera czy łuszczycowym zapaleniu stawów rzadko stosuje się GKS, jednak w ostrych, opornych na terapię postaciach choroby GKS mogą okazać się skuteczne jako leczenie dodatkowe.

**Reumatoidalne zapalenie stawów** – jak wspomniano powyżej, w RZS terapia GKS odbiega od zasad przyjętych dla klasycznych chorób układowych. Terapia jest rozpoczynana z zasady później, ze względu na trudności wczesnego ustalenia rozpoznania. Podstawowe leczenie opiera się na lekach modyfikujących, szczególnie metotreksacie. GKS stosuje się w małych dawkach, zgodnie z przyjętą zasadą, w dawkach nieprzekraczających 7,5 mg, wyjątkowo 10 mg/dobę. Nie są wskazane duże dawki, jak to czyniono dawniej, redukując stopniowo ich wielkość.

Wiele dobrze udokumentowanych badań wskazuje, że małe dawki GKS mogą być stosowane przez wiele miesięcy, ponieważ wpływają modyfikująco na przebieg choroby [5]. Należy jednak pamiętać o indywidualnej reakcji chorego i możliwości wystąpienia, mimo małych dawek, działań niepożądanych. Dzieje się tak wówczas, gdy chory kontynuuje leczenie bez kontroli lekarza, co może dodatkowo doprowadzić do uzależnienia od leku.

W przypadku ostrych rzutów choroby można rozważyć terapię pulsacyjną. Postępuje się tak rzadko i w większych odstępach czasu między poszczególnymi podaniami GKS. Metoda taka budzi jednak kontrowersje ze względu na możliwość nawrotu choroby, a nawet jej zaostrzenie.

## Objawy niepożądane

Reakcja na GKS jest bardzo zróżnicowana pod względem osobniczym, co wskazuje na udział mechanizmów genetycznych. Także wystąpienie niektórych objawów niepożądanych jest bardzo indywidualne. Niestety, znajomość istoty sprawy jest wśród lekarzy niewystarczająca.

W ostatnich latach, w związku z masowym stosowaniem GKS, zwrócono uwagę na liczne powikłania po leczeniu tymi preparatami, dlatego podczas terapii należy zawsze rozważyć, czy nie popełniono błędów w sposobie podawania tych preparatów lub czy pacjent nie leczy się sam w sposób niekontrolowany. W 2003 r. Amerykańskie Kolegium Reumatologii (ARC) zaproponowało podział klasyfikacji powikłań w przebiegu terapii GKS na 2 grupy – pierwszą z nich stanowią powikłania, które dają się przewidzieć i można ich uniknąć, drugą – powikłania nieprzewidywalne i trudne do uniknięcia (tab. III) [7].

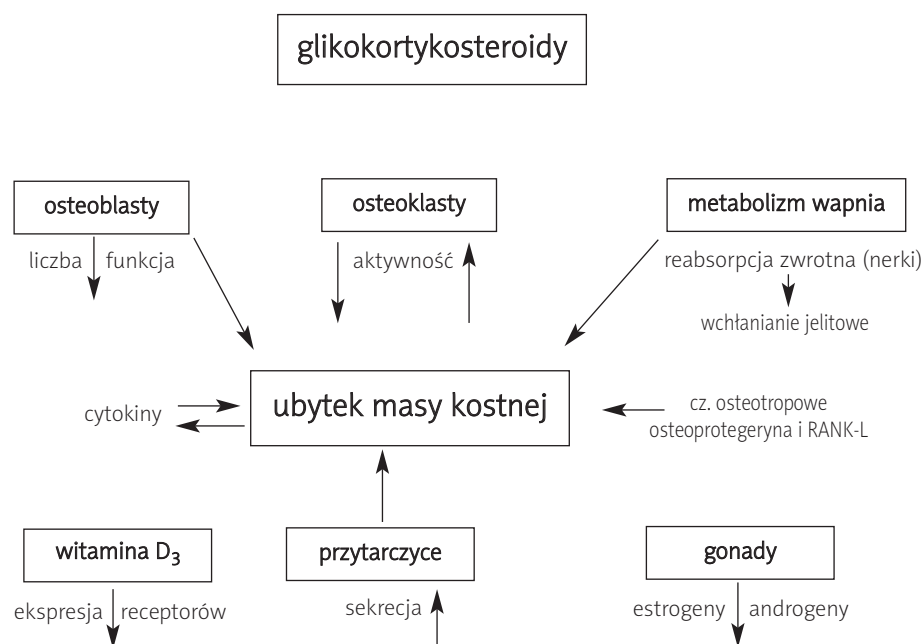
Nakłada to obowiązek rozważenia celowości terapii GKS. Ważne, aby lekarz wprowadzający leczenie zdawał sobie sprawę z odpowiedzialności, jaka na nim spoczywa, uczulił pacjenta na możliwość działań niekorzystnych lub niekiedy niebezpiecznych. Rzadko zwraca się uwagę na problemy neurologiczno-psychiatryczne (zmiana nastroju, stany lękowe, depresja, zaburzenia kojarzenia, pamięci). Objawów tych można uniknąć, obserwując chorego i prowadząc we właściwy sposób terapię.

Stosowanie GKS w różnych chorobach reumatologicznych wymaga więc przestrzegania zasad postępowania dostosowanego nie tylko do choroby, ale i stanu pacjenta. Duże znaczenie ma wywiad wskazujący na choroby, które stanowią przeciwwskazania do terapii lub obciążenie rodzinne, szczególnie chorobami metabolicznymi. Objawy niekorzystne są tym silniejsze, im większa jest dawka leku i im dłużej jest on stosowany.

Objawy niepożądane cofają się w różnym czasie, zależnie od przebytej kuracji GKS i reakcji chorego na leczenie. Niekiedy konieczne jest długotrwałe prowadzenie kuracji odwykowej przez stopniowe zmniejszanie dawki leku. Nie jest wskazane nagłe przerywanie leczenia, jeżeli chory stosował GKS przez dłuższy czas w większych dawkach.

## Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami

Osteoporoza ta wynika z zaburzenia wielu mechanizmów komórkowych. Chodzi przede wszystkim o zahamowanie funkcji osteoblastu i proliferacji prekursorów tych komórek. Przypuszczalnie mamy także do czynienia ze stymulacją osteoklastów. Stwierdzono również zaburzenia wchłaniania witaminy D<sub>3</sub> z jelit, poza tym



**Ryc. 1.** Glikokortykosteroidy a ubytek masy kostnej.  
**Fig. 1.** Glucocorticoids and bone mass loss.

może dochodzić do wzrostu aktywności parathormonu i zaburzeń receptorów dla witaminy D<sub>3</sub>. Ponadto obserwowano modyfikację działania cytokin, szczególnie prozapalnych. W ostatnich latach wykazano obecność dwóch czynników osteotropowych – osteoprotegeryny i jej ligandu – RANK-L. Glikokortykosteroidy mogą na tej drodze potęgować niekorzystną dla metabolizmu kości aktywność osteoklastów (ryc. 1).

Największe znaczenie w powstawaniu osteoporozy ma dawka i czas trwania leczenia. Objawy zaniku masy kostnej, szczególnie gąbczastej, mogą pojawić się już po 3 mies. kuracji. Po tym czasie następuje pewna stabilizacja, ale ubytek masy kostnej postępuje nadal. Za względnie bezpieczną dawkę przyjmuje się 7,5 mg prednizonu na dobę.

Niekorzystny wpływ GKS na masę kostną nasila się u osób z istniejącymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza z przebytymi złamaniami, małą masą kostną, w okresie menopauzy lub przy wczesnej utracie miesiączki. Osteoporoza poglikokortykoidowa może również dotyczyć mężczyzn, szczególnie starszych lub obarczonych niektórymi chorobami (np. osteoporozą śródzapalną), przy czym ubytek kości jest u nich zwykle niższy, rzadziej pojawiają się złamania kostne.

Do najgroźniejszych powikłań należą złamania kości szyjki udowej i kręgow, najczęściej ostatnich pier-

siowych i pierwszych lędźwiowych. Każde złamanie zwiększa 2-krotnie ryzyko powtórnego złamania. Złamania kręgow występują częściej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, natomiast szyjki udowej w wieku późniejszym.

Długotrwałe leczenie GKS (powyżej 3 mies.) wymaga zawsze oceny stanu chorego, z uwzględnieniem pomiaru gęstości kości w obrębie kręgosłupa i kości szyjki udowej. Złamaniami kompresyjnym kręgow może towarzyszyć gwałtowny ból, niekiedy złamania są jednak bezobjawowe. Bóle kręgosłupa rzadko są spowodowane samą osteoporozą, a najczęściej złamaniami, które powodują zniekształcenie kręgow, zwiększone napięcie więzadeł i mięśni przykręgowych z podrażnieniem receptorów bólowych (ból nocycyptyjny). Jakkolwiek wartością graniczną rozpoznawania osteoporozy techniką densytometryczną jest odchylenie standardowe T-score wynoszące -2,5, to jednak w stanach szybkiego ubytku masy kostnej, przy długim leczeniu GKS, należy brać pod uwagę wzrost zagrożenia złamaniami już przy odchyleniu standardowym T-score -1,5.

Ogromne znaczenie w kontroli osteoporozy poglikokortykoidowej ma profilaktyka, szczególnie ruch, podawanie wapnia ok. 1 g/dobę i witaminy D<sub>3</sub> w dawce 400–800 µg/dobę. Najprostszą metodą terapii jest,

o ile to możliwe, zaprzestanie podawania leku, zmniejszenie dawki GKS lub zmiana sposobu stosowania tego preparatu.

Lekami z wyboru są bisfosfoniany, takie jak alendronian, rizedronian, a ostatnio ibandronian [8]. Estrogeny są skuteczne, ale mogą okazać się niewystarczające, dlatego niektórzy autorzy proponują stosowanie u kobiet w okresie menopauzalnym leczenia skojarzonego z bisfosfonianami. W przypadku złamań kompresyjnych kręgosłupa konieczne jest odciążenie kręgosłupa i zastosowanie preparatów przeciwbólowych.

## Komentarz

Glikokortykosteroidy znalazły się w centrum uwagi ze względu na ich masowe zastosowanie w różnych dyscyplinach medycznych. Niestety, powstał nie tylko problem zasad leczenia, ale również coraz częściej występujących objawów niepożądanych. Wynika to w dużym stopniu z dostępności leku, niskich kosztów i pozornie uniwersalnego działania. Znajomość wielu faktów dotyczących tej terapii jest na ogół niesatysfakcjonująca.

W reumatologii, w poszczególnych jednostkach chorobowych, istnieją odrębne zasady postępowania, dotyczy to zarówno dawkowania, sposobu podawania, jak i długości leczenia. Szczególnie w tej grupie chorych zachodzi konieczność indywidualnego podejścia do problemu terapii. Istniejąca wiedza w zakresie glikokortykoterapii jest nadal niewystarczająca w ocenie wielu sytuacji. Przykładem może być zarówno nieprzewidywalność reakcji terapeutycznych, jak i objawów niepożądanych. Niektóre z tych ostatnich są nieodwracalne (np. zaćma poglikokortykoidowa). Nie jest znany również mechanizm samego procesu kumulacji leku.

Pojawienie się hiperkortycyzmu wskazuje, że mógł zostać popełniony błąd w sposobie podawania leku lub też chory nie został wystarczająco poinformowany o skutkach leczenia. Efekt terapeutyczny nie powinien być osiągany kosztem narażenia chorego na powikłania, nieraz bardzo ciężkie. Konieczne jest rozważenie stosunku ryzyko/korzyść. Nie można zapomnieć o zasadzie, że **umiejętne podawanie leku prowadzi do sukcesu, natomiast błędne do niepowodzenia**. Często problemem staje się uzależnienie od glikokortykosteroidów, które wymaga terapii odwykowej, prowadzonej przez długi okres.

Nie znaczy to, że wiele zastrzeżeń wynikających z obserwacji skłania do zaniechania czy ograniczenia takiej terapii. Chodzi wyłącznie o racjonalne postępowanie zgodnie z przyjętymi zasadami. Wiadomo, że przetom, który dokonał się ostatnio w rozumieniu mechanizmu GKS, pozwala na lepsze zrozumienie zjawisk związanych z glikokortykoterapią.

Nasuwa się zasadnicze pytanie, czy w związku z dużym zainteresowaniem terapią glikokortykosteroidami nastąpi nowy przetom, tzn. pojawią się preparaty skuteczne w działaniu i niepowodujące objawów niepożądanych. Liczne badania doświadczalne wskazują, że w tym zakresie może dojść w najbliższych latach do zasadniczej pozytywnej zmiany, wynikającej z możliwości modyfikacji działania receptora glikokortykoidowego. Chodzi o syntezę ligandów zastępujących dotychczasowe preparaty GKS, które aktywując swoiste receptory, będą oddziaływały selektywnie z ominięciem drogi przez DNA. Jest to tzw. grupa selektywnych agonistów receptora (SEGRAs). Należą do nich No-glikokortykosteroidy i długo krążące liposomalne glikokortykosteroidy [9].

*Wykład wygłoszony w ramach Studium Reumatologicznego im. J. Strusia, Poznań 13.03.2007 r.*

## Piśmiennictwo

- Schultz M, Zhang R, Eggert H, et al. Distinct proteins interacting with the glucocorticoid receptor. *Z Rheumatol* 2000; 59: (Suppl. 2): II/6-11.
- Reichardt HM, Tuckermann JP, Bauer A, Schütz G. Molecular genetics Dissection of glucocorticoid receptor function in vivo. *Z Rheumatol* 2005; 9 (Suppl. 2): II/1-5.
- Buttgereit E. Mechanisms and clinical relevance of nongenomic glucocorticoid actions. *Z Rheumatol* 2000; 59 (Suppl 2): II/119-23.
- Mackiewicz S. Zasady terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Świat Medycyny* 2005; 66: 36.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 285-293.
- Unger L, Kayser M, Enderlein M, et al. Glucocorticoid therapy in collagen diseases. *Z Rheumatol* 2005; 64: 162-169.
- Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033-1037.
- Mackiewicz S. Bisfosfoniany – mechanizm działania i zastosowanie kliniczne. *Reumatologia* 2003; 41: 152-155.
- Buttgereit F, Song IH, Straub RH, Burmester GR. Current insights into the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Z Rheumatol* 2005; 64: 170-176.