

Mechanizm, działanie i skuteczność glikokortykosteroidów w polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic – czy te leki są zawsze skuteczne?

Mechanism, action and efficacy of corticosteroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: are these drugs always effective?

Bogna Grygiel-Górniak, Agnieszka Szczepańska*, Marta Lubarska*, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*pozycja druga i trzecia są na zasadzie tego samego udziału

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2021; 7 (1): 27–34, DOI: 10.5603/FR.2021.0006

Streszczenie

W terapii polimialgii reumatycznej (PMR, *polymyalgia rheumatica*) i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, *giant cells arthritis*) lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Powyższe choroby wymagają często wieloletniego leczenia, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na szerokie spektrum działań niepożądanych tych leków. Problemem, z którym można spotkać się w praktyce klinicznej, jest steroidooporność. W niniejszej publikacji zebrano najnowsze doniesienia naukowe dotyczących skuteczności terapii GKS w PMR współistniejącej (lub nie) z GCA.

Słowa kluczowe: polimialgia reumatyczna, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, steroidoterapia

Wstęp

Polimialgia reumatyczna (PMR, *polymyalgia rheumatica*) jest stosunkowo częstą chorobą reumatyczną, która u niektórych chorych współwystępuje z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Obie choroby rozpoznaje się głównie u osób powyżej 50. roku życia, częściej u kobiet niż mężczyzn [1, 2]. Rozpoznanie PMR stawiane jest ponad 40-krotnie częściej niż GCA [3]. Około 20% osób z PMR jednocześnie choruje na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, *giant cells arthritis*), a około 60% chorych z GCA ma jednocześnie objawy PMR, a w obu jednostkach obserwuje się wysokie wartości OB. Przedstawione dane wskazują na powiązanie tych chorób na poziomie biochemicznym i genetycznym [4]. Panuje nawet opinia, że objawy

PMR oraz GCA mogą składać się na dwa obrazy tej samej choroby [5]. Polimialgia reumatyczna charakteryzuje się bólem oraz sztywnością poranną, których najczęstszą lokalizacją jest obręcz barkowa oraz biodrowa [6, 7]. Z kolei nasiloną bolesność okolicy tętnicy skroniowej w przebiegu GCA jest typową (choć nie jedyną) manifestacją kliniczną tej choroby. Wśród innych objawów w przebiegu tego zapalenia opisuje się zajęcie dużych naczyń, utratę wzroku oraz objawy ogólnoustrojowe [8]. Diagnostyka PMR i GCA opiera się na ocenie klinicznej oraz obecności podwyższonych markerów ostrej fazy: wysokiego CRP i przyspieszonego OB. Podstawowym lekiem stosowanym w ich leczeniu są glikokortykosteroidy (GKS), które podawane są najczęściej w jednej dawce porannej. Jednak większość chorych (65% z PMR i 86% z GCA) doświadcza działań niepożądanych tych

Adres do korespondencji: lek. Marta Lubarska, Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, e-mail: marta.i.lubarska@gmail.com

leków w ciągu 2 lat leczenia [9]. Powszechnie wiadomo, że wielu pacjentów zmaga się częściej z powikłaniami po długoterminowej terapii GKS niż z powikłaniami samej choroby [10].

Działanie glikokortykosteroidów w PMR oraz GCA

Glikokortykosteroidy są lekami powszechnie stosowanymi zarówno w reumatologii, jak i innych dziedzinach medycyny. Tak szerokie zastosowanie jest związane przede wszystkim z ich działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Mechanizm działania GKS jest wielopoziomowy i obejmuje zarówno wpływ na genom (przy udziale receptorów), jak i działanie niegenomowe [11].

Genomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów

Mechanizm ten odpowiada przede wszystkim za przeciwzapalne działanie leków, a także ich wpływ na przemiany metaboliczne organizmu (ryc. 1). Produkcja białek wymaga jednak czasu, stąd efekty obserwuje się około 6–8 godzinach po ich podaniu [12]. Po związaniu GKS przez receptor w cytoplazmie powstaje aktywny kompleks, który przemieszcza się do jądra, gdzie wiąże się bezpośrednio w odpowiednim miejscu z DNA oraz reguluje wytwarzanie białek lub wchodzi w bezpośredni kontakt z samym DNA. Regulacja syntezy białek po związaniu z DNA obejmuje procesy transaktywacji białek regulatorowych (w tym molekuł przeciwzapalnych) lub transrepsji białek prozapalnych (ryc. 1A). Ponadto, synteza białek kontrolowana jest za pomocą inhibicji czynników transkrypcyjnych. Uważa się, że dzięki transrepsji (hamowanie transkrypcji genów) obserwuje się przeciwzapalny oraz immunosupresyjny efekt działania GKS. W wyniku zahamowania czynników transkrypcyjnych, biorących udział w syntezie cytokin prozapalnych, zmniejsza się produkcja między innymi czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6). Cytokiny te odgrywają rolę w patogenezie zarówno PMR, jak i GCA. Z kolei transaktywacja (pobudzenie transkrypcji genów) jest odpowiedzialna za szereg reakcji niepożądanych [13–15]. Wynika to z faktu, że oprócz pobudzenia syntezy białek przeciwzapalnych dochodzi również do aktywacji syntezy enzymów, takich jak aminotransferaza tyrozynowa, glukoza-6-fosfataza, karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa, syntaza kwasów tłuszczowych. Wzrost stężenia tych enzymów powiązany jest z zaburzeniami metabolizmu glukozy, węglowodanów i lipidów. Nie wszystkie działania niepożądane GKS są związane z mechanizmem transaktywacji. Uważa się, że za zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza podczas steroidoterapii odpowiedzialna jest również transrepsja [16, 17].

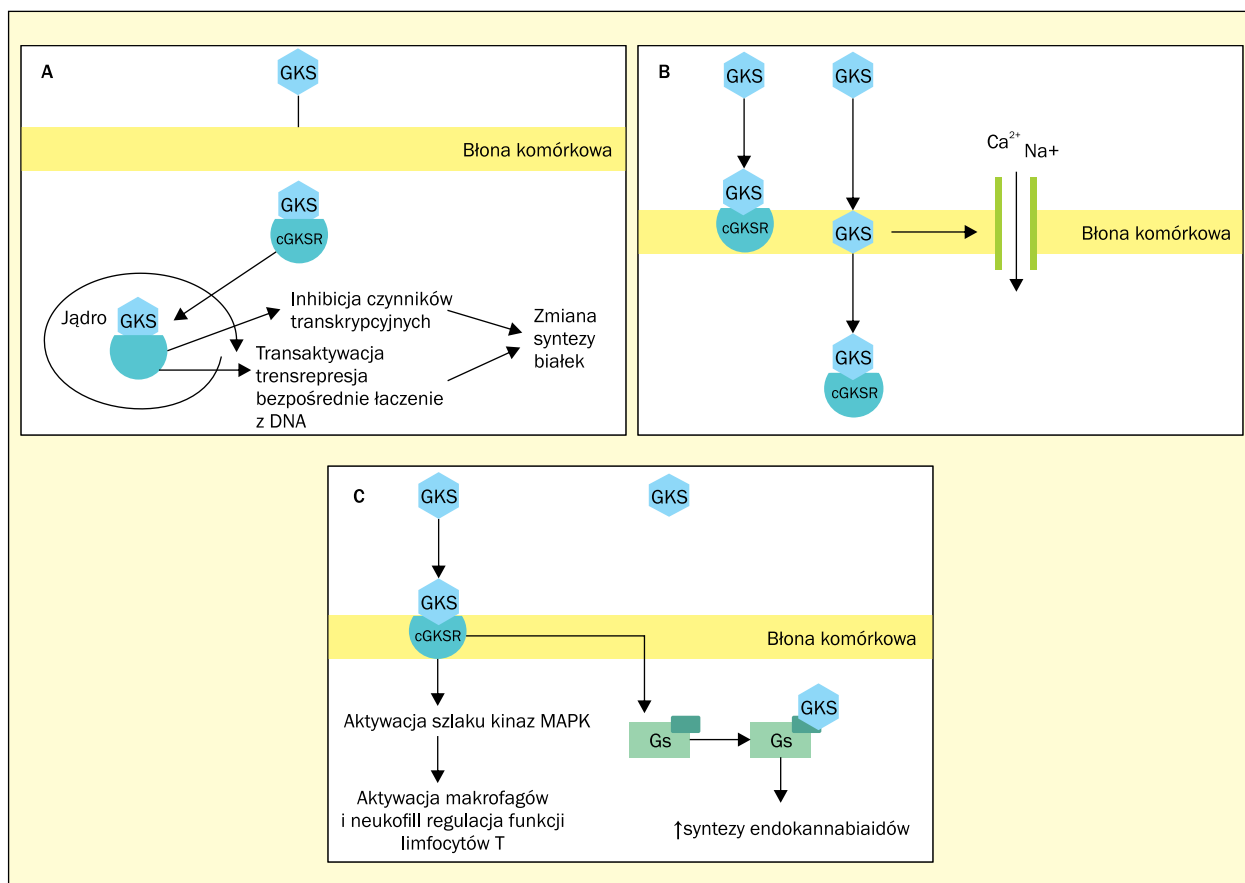
Warto podkreślić, że aktywny kompleks GKS – receptor nie tylko wpływa na regulację syntezy białek po związaniu z DNA komórki, ale wiąże się również z promotorem rejonem genów kodujących czynniki przeciwzapalne – lipokortynę oraz inhibitorem serynowych proteaz leukocytów (SLPI). W konsekwencji obserwuje się zwiększoną ich ekspresję oraz wygaszanie stanu zapalnego [15, 18].

Niegenomowy mechanizm działania GKS

Niespecyficzny niegenomowy mechanizm działania polega na tym, że GKS po połączeniu się z błonami komórki układu odpornościowego wpływają na transport kationów do wewnątrz i na zewnątrz komórki, a także powodują zwiększenie mitochondrialnego wycieku protonów. W rezultacie następuje redukcja przepływu jonów sodowych i wapniowych przez błony limfocytów T, co stanowi podstawowy efekt immunosupresyjny (ryc. 1B) [19, 20].

Jednym z czynników różnicujących genomowy mechanizm działania GKS od niegenomowego jest wspomniany wcześniej czas ich wystąpienia. W przypadku mechanizmu niegenomowego (niezależnego od syntezy białek) pojawia się on szybko, w ciągu kilku sekund lub minut. Nie można jednak wykluczyć, że działanie związane z mechanizmem niegenomowym może być widoczne po dłuższym okresie [11]. Obecnie wyróżnia się swoisty i nieswoisty mechanizm niegenomowy. W przypadku tego pierwszego (swoistego) efekt działania leku obserwuje się w ciągu kilku minut od jego podania, natomiast w przypadku tego drugiego (nieswoistego) czas oczekiwania na działanie zwykle wynosi kilka sekund. Uważa się, że w przypadku mechanizmu swoistego ważną rolę odgrywają receptory znajdujące się w błonach komórkowych, natomiast w mechanizmie nieswoistym działanie jest efektem bezpośredniego kontaktu z błonami [21].

Warto jednocześnie zaznaczyć, że w specyficznym mechanizmie niegenomowym biorą udział receptory, które znajdują się w błonie komórkowej lub (rzadziej) w cytoplazmie. Efekt, jaki zostanie osiągnięty, zależy od typu komórki, na którą działa lek [22]. Przykładowo po aktywacji szlaku trifosforanu inozytolu (IP_3) spowodowanej pobudzeniem błonowego receptora przez GKS może dojść do wzrostu aktywności syntazy tlenu azotu w śródbłonku naczyń. Efektem niegenomowego działania GKS istotnym z perspektywy układu odpornościowego jest aktywacja szlaków kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), w tym izoformy białka p38 (MAPK p38) (ryc. 1C). Wpływają one na funkcję makrofagów i neutrofilów, a także biorą udział w procesie różnicowania i apoptozy limfocytów T. Kinazy te odpowiadają tym samym za prawidłowy przebieg reakcji odpornościowych i zapalnych [23]. Glikokortykosteroidy mogą również, zarówno na drodze receptorowej, jak i bezpośredniej, łączyć się z podjednostką białka Gs. W efek-



Rycina 1. Genomowy (A) i niegenomowy (B) mechanizm działania GKS oraz aktywacja kinaz MAPK przez kompleks GKS-receptor (C) i pobudzenie syntezy endokannabinoidów. GKS – glikokortykosteroidy, mGKS – błonowy receptor glikokortykosteroidowy, cGKS – cytoplazmatyczny receptor glikokortykosteroidowy, Gs – białko Gs

cie dochodzi do aktywacji szlaku sygnałowego, w przebiegu którego zostaje uruchomiona synteza endokannabinoidów, wykazujących działanie przeciwzapalne [24].

Działania niepożądane glikokortykosteroidów

Glikokortykosteroidy są szeroko stosowanymi w medycynie lekami, zwłaszcza w reumatologii. Nie należy jednak zapominać o szerokim spektrum działań niepożądanych wiążących się z różnymi powikłaniami [25–29]. Te ostatnie oprócz dawki leku, czasu ich podawania oraz rodzaju stosowanego preparatu wiążą się również z różnicami osobniczymi pacjentów [25]. Działania niepożądane GKS i częstość ich występowania zostały przedstawione w tabeli 1.

Odpowiedź na glikokortykosteroidy: steroidozależność i steroidooporność podczas leczenia PMR i GCA

Ze względu na dużą skuteczność GKS stanowią podstawę leczenia zarówno PMR, jak i GCA. Okazuje się, że stero-

idy są skuteczne u ponad 70% pacjentów po 4 tygodniach terapii [9]. W analizie danych 1858 chorych z PMR i GCA, prawie 25% z nich uzyskało całkowitą remisję w ciągu 3 lat i odstawiło leki. Niestety u pozostałych chorych nie udało się osiągnąć takiego efektu, co wynikało między innymi ze steroidozależności, jak również steroidooporności [4]. Brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie może dotyczyć nawet połowy pacjentów z PMR. Wskazują na to badania Mori i wsp., którzy opisali częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi po 3 tygodniach stosowania steroidoterapii w tej chorobie [30].

Różne dane dotyczące odpowiedzi na GKS mogą być związane z wieloma czynnikami, takimi jak liczebność grup, stosowane dawki GKS czy kryteria odpowiedzi na leczenie GKS. Pomimo tego, że nie zawsze stwierdza się satysfakcjonującą klinicznie odpowiedź na stosowane GKS, leki te charakteryzują się najlepszą skutecznością wśród dostępnych dotychczas związków farmakologicznych powszechnie stosowanych na całym świecie. Pomimo dobrego efektu u wielu chorych, brak odpowiedzi lub częściowa poprawa po zastosowaniu takiego leczenia wciąż jest problemem u znaczącej części chorych [31].

Tabela 1. Działania niepożądane długotrwałej terapii GKS

Działania niepożądane długotrwałej terapii GKS		
Układ	Występujące powikłania	Częstość występowania powikłania
Układ mięśniowo-szkieletowy	• Osteoporoza	48%
	• Jałowa martwica kości	13%
	• Miopatie	60%
Układ endokrynologiczny	• Cukrzyca, insulinooporność	52%
	• Dyslipidemie	9%
	• Zespół Cushinga	74%
	• Nadwaga	22%
	• Supresja wzrostu	
Układ pokarmowy	• Zapalenie żołądka	65% (ogółem działania niepożądane z układu pokarmowego)
	• Choroba wrzodowa żołądka	
	• Krwawienia żołądkowo-jelitowe	
Układ sercowo-naczyniowy	• Nadciśnienie tętnicze	61% (ogółem działania niepożądane z układu sercowo-naczyniowego)
	• Miażdżyca naczyń	
	• Choroba wieńcowa serca	
	• Zawał serca	
	• Nagła śmierć sercowa	
	• Miopatia	
Skóra	• Ścienczenie skóry	65% (ogółem działania niepożądane dotyczące skóry)
	• Trądzik	
Układ nerwowy	• Zaburzenia nastroju, depresja	74%
	• Zaburzenia snu i pamięci	74%
Narząd wzroku	• Zaćma	43%
	• Jaskra	
Układ immunologiczny	• Obniżenie odporności	35%

W literaturze pojęcie glikokortykoooporności jest definiowane w różny sposób. Jest ono najczęściej opisywane jako brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia i/lub obecność częstych nawrotów choroby, pomimo stosowania terapii w przebiegu GCA [32]. Przyczyna oporności na GKS jest nieznaną, choć podkreśla się znaczenie różnych mechanizmów molekularnych. Zauważono, że w przypadku nieleczzonego GCA dominuje aktywność osi IL-6-IL-17, która dobrze odpowiada na leczenie steroidami. Z kolei długotrwałe leczenie GKS powoduje dominację odpowiedzi zależnej od osi IL-12-IFN- γ , której aktywność przyczynia się do steroidooporności [33]. Częściej glikokortykoooporność obserwuje się w przypadku płci żeńskiej, u osób w starszym wieku oraz u chorych z wysokim stężeniem CRP i przyspieszonym OB [30]. Jednym z czynników mogących brać udział w odpowiedzi na GKS jest chemokina CXCL9. Kornelis i wsp. jako pierwsi udoku-

mentowali zwiększone stężenie chemokiny CXCL9 we krwi chorych z GCA i PMR w porównaniu z grupą osób zdrowych [34]. Chemokina ta wpływa na migrację limfocytów Th1 do ściany naczyń krwionośnych, którą obserwuje się podczas rozwoju GCA. Autorzy tego badania zasugerowali, że oznaczenie stężenia CXCL9 w ścianie naczyń mogłoby być stosowane w diagnostyce choroby, gdyż stężenie tej chemokiny utrzymuje się na wysokim poziomie nawet podczas leczenia choroby [33]. Potrzebne są jednak dalsze badania mogące potwierdzić taką zależność.

Interesujących danych dostarczyli australijscy naukowcy, którzy wykazali, że wskaźnik neutrofilów do limfocytów (NLR, *neutrophile-lymphocyte ratio*) jest związany z opornością na GKS w przebiegu PMR. Udowodnili oni również, że stosunek płytek krwi do limfocytów koreluje z kliniczną aktywnością choroby [35]. Wskaźnik NLR jest bardzo łatwy do wyznaczenia, co czyni go potencjalnie przydatnym

Tabela 2. Ogólne zalecenia leczenia polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [41, 42]

Etap kliniczny choroby	Leczenie PMR	Leczenie GCA
Podejrzenie choroby	–	Metylprednizolon <i>i.v.</i> 1000 mg przez 3 dni ¹ ; następnie kontynuacja leczenia prednizonem <i>p.o.</i> w dawce 40–60 mg/d.
Potwierdzone rozpoznanie	Prednizon lub prednizolon ² 12,5–25 mg/d. <i>p.o.</i> przez 4–8 tygodni	Prednizon lub prednizolon ² 40–60 mg/d. <i>p.o.</i> do chwili opanowania objawów
Brak zaostrzeń	Stopniowe obniżanie dawki o 1 mg/d. co 4 tygodnie aż do uzyskania remisji	Prednizon lub prednizolon ² 15–20 mg/d. do czasu opanowania objawów w ciągu 8–12 tygodni; dążenie do < 5 mg/d. w ciągu 1 roku
Zalecany czas trwania terapii	12 miesięcy	24 miesiące

PMR (*polymyalgia rheumatica*) – polimialgia reumatyczna; GCA (*giant cells arthritis*) – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

¹Przy podejrzeniu GCA i obecności objawów ocznych należy natychmiast włączyć leczenie GKS, ponieważ z upływem czasu od pierwszych objawów rośnie ryzyko trwałej utraty wzroku (nawet do 20% chorych)

²lub inny równoważnik dawki

w praktyce klinicznej. Można go stosować w niektórych chorobach reumatycznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów czy PMR, do oceny aktywności choroby. Nie ma jednoznacznie wyznaczonych wartości referencyjnych NLR, jednak jego wysokie wartości obserwuje się w przypadku chorych z PMR w aktywnej fazie choroby (średnia wartość wynosi 4,67), natomiast po leczeniu ulega on obniżeniu aż do średnich wartości 2,95 [36]. W przypadku chorych onkologicznych wartość NLR powyżej 4 wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu 1,81-krotnie [37]. Dzięki wykorzystaniu NLR jako potencjalnego wskaźnika do przewidywania oporności na GKS, można na wczesnym etapie choroby wyselekcjonować chorych z wyższymi wartościami NLR i wcześniej zastosować leczenie alternatywne do samej steroidoterapii.

Odstawienie GKS lub redukcja ich dawki jest ułatwiona w przypadku jednoczesnego zastosowania terapii immunosupresyjnej. W przeglądzie systematycznym obejmującym 64 badania oraz opisy przypadków klinicznych chorych z GCA, Kötter i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo takich leków immunosupresyjnych, jak: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A, leflunomid, oraz leków biologicznych: infliksimab czy etanercept. Warto zaznaczyć, że aż w 50 analizowanych pracach obserwowano oporność na steroidy. Okazuje się, że glikosteroidozależność lub glikosteroido-oporność może występować u ponad 40% chorych z GCA [38]. Jednak duża różnorodność i mała liczba pacjentów w badanych grupach, krótki czas obserwacji, stosowanie różnych dawek leków oraz niejednolite kryteria klasyfikacji choroby, jak również sposób definiowania nawrotów i oporności sprawiają, że trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski i przełożyć je na populację ogólną. Niestety niewiele jest danych opisujących czynniki, które wpływają na dobrą odpowiedź na leczenie GKS. Przypuszcza się, że niska masa ciała może korelować z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS, jednak badania, na podstawie których wyciągnięto taki wniosek, obejmowały małą grupę chorych [39].

Leczenie

Wciąż brakuje badań klinicznych odnośnie dawek GKS i nie jest dostępny ujednoczony schemat leczenia. Jednocześnie w trakcie stosowania steroidów obserwuje się często działania niepożądane oraz nawroty choroby. Efekt leczenia uzależniony jest od aktywności choroby, drogi podania leku i stosowanego schematu leczenia [40]. Podsumowanie wytycznych leczenia PMR i GCA, kolejno z 2015 i 2018 roku według *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR) przedstawiono w tabeli 2. Według dostępnych danych stosowanie GKS w PMR powinno trwać przynajmniej rok, niekiedy konieczne jest przedłużenie terapii do 2 lat [41]. W przypadku choroby, którą jest trudno kontrolować konieczne jest długotrwałe leczenie GKS (do 3 lat i dłużej) [4].

Leczenie współwystępujących PMR i GCA

Jak opisano wyżej, w leczeniu pacjentów z GCA stosuje się kilkakrotnie wyższe dawki GKS niż w przypadku PMR. Zwykle dawki 15–20 mg/d. prednizolonu są wystarczające do opanowania objawów u chorych, u których rozpoznano jednocześnie PMR i GCA [4, 9]. Jednak analiza danych oceniających skuteczność leczenia GKS w omawianych chorobach wykazała, że w przypadku ich współwystępowania steroidy są stosowane z dużą rozpiętością dawek od 2,5 mg/d. do 100 mg/d. Możliwość redukcji dawki < 5 mg/d. przy współistnieniu PMR i GCA było porównywalne z czasem redukcji w izolowanym GCA, jednak był on znacznie dłuższy niż w przypadku rozpoznania izolowanej PMR [4]. Badania porównujące rozwój i przebieg izolowanego GCA lub PMR w stosunku do jednoczesnej obecności tych dwóch chorób skłaniają niektórych autorów do sugestii, że PMR może być wczesnym etapem GCA, jednak z ograniczonym stanem zapalnym w obrębie naczyń [5].

Glikokortykosteroidoterapia podczas nawrotu choroby

Nawrót choroby obserwuje się u 50% pacjentów z PMR i 60% pacjentów z GCA [9]. Jego wystąpienie jest wskazaniem do zwiększenia dawki GKS, do ostatniej skutecznej, po czym ponownie zaleca się powolną redukcję tych leków. W przypadku braku odpowiedzi na duże dawki steroidów, można rozważyć dodanie leku immunosupresyjnego. Podkreśla się skuteczność terapii metotreksatem (MTX) oraz tocilizumabem (TCZ). Metotreksat jest lekiem modyfikującym przebieg choroby stosowanym w połączeniu z GKS zarówno w przebiegu PMR, jak i GCA. Najczęściej sugeruje się dołączenie MTX w dawce 10–15 mg MTX tygodniowo w przypadku nawrotu którejkolwiek z chorób [43]. Umożliwia to zmniejszenia łącznej dawki GKS oraz redukuje liczbę nawrotów [44]. Stosowanie tocilizumabu w PMR nie zostało jednoznacznie uznane za korzystne i nie jest zalecane, choć wyka-

zano jego skuteczność u kilku chorych ze stwierdzoną opornością na GKS [30, 45].

Wnioski

Terapia GKS jest podstawową metodą leczenia zarówno PMR, jak i GCA. Mimo wysokiej skuteczności leczenia GKS należy uważnie monitorować aktywność choroby oraz działania niepożądane leków. Steroidooporność nie jest częstym zjawiskiem, jednak jeśli wystąpi, to jest powodem wielu obaw, co do dalszej kontynuacji takiego leczenia, zwłaszcza MTX. Rozwiązaniem jest wówczas dołączenie leku immunosupresyjnego. Nowe leki biologiczne są obecnie w trakcie badania, a dotychczasowe wyniki opisujące ich zastosowanie w omawianych chorobach są niewystarczające, aby włączyć je do rutynowego leczenia. Potrzebne jest dalsze poszukiwanie alternatywnych metod leczenia PMR i GCA, które będą nie tylko skutecznym sposobem leczenia steroidooporności, ale również będą miały mniej działań niepożądanych.

Abstract

In the treatment of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arthritis (GCA), glucocorticosteroids (GCS) are the first choice drugs. These diseases often require long-term treatment, so special attention should be paid to the wide spectrum of side effects of these drugs. A problem that may be encountered in clinical practice is steroid resistance. This publication brings together the latest scientific reports on the efficacy of GCS therapy in PMR coexisting (or not) with GCA.

Key words: polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, steroid therapy

Piśmiennictwo

1. Fors C, Bergström U, Willim M, Pilman E, Turesson C. Validity of polymyalgia rheumatica diagnoses and classification criteria in primary health care. *Rheumatol Adv Pract*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6799851/> (23 stycznia 2021).
2. Hunder GG. Classification/diagnostic criteria for GCA/PMR. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(4 Suppl 20): S4–S5, indexed in Pubmed: 10948747.
3. Cantini F, Niccoli L, Storri L, et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33(5): 294–301, doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.008, indexed in Pubmed: 15079760.
4. Albrecht K, Huscher D, Buttgerit F, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int*. 2018; 38(4): 569–577, doi: 10.1007/s00296-017-3874-3, indexed in Pubmed: 29124397.
5. Yin Y, Zhang Y, Wang D, et al. Differences in clinical manifestations and prognosis of Chinese giant cell arteritis patients with or without polymyalgia rheumatica. *Ir J Med Sci*. 2019; 188(2): 713–720, doi: 10.1007/s11845-018-1903-1, indexed in Pubmed: 30251177.
6. Kermani TA. Polymyalgia rheumatica. 2013; 381: 10.
7. Raczkiewicz A. Starszy pacjent w standardach postępowania reumatologicznego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 5(3): 372–379.
8. Pyszel A, Andrzejak R, Szuba A. Large-vessel giant cell arteritis. 2006; 12(1): 8.
9. Adizie T, Dasgupta B. PMR and GCA: steroids or bust. *International Journal of Clinical Practice*. 2012; 66(6): 524–527, doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02914.x.
10. Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(2): 322–328, doi: 10.1093/rheumatology/kex397, indexed in Pubmed: 29112740.
11. Grzanka A, Misiolek M, Golusiński W, et al. [Nongenomic effects of glucocorticoids]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; 77(4): 387–393, indexed in Pubmed: 19722144.
12. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013; 60(1): 25–31; quiz 32, doi: 10.2344/0003-3006-60.1.25, indexed in Pubmed: 23506281.
13. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine*. 2008; 44(2): 207–220, doi: 10.1016/j.cyto.2008.09.004, indexed in Pubmed: 18986814.

14. Spies CM, Bijlsma JWW, Burmester GR, et al. Pharmacology of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(3): 302–307, doi: [10.1016/j.coph.2010.02.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.02.001), indexed in Pubmed: [20202903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202903/).
15. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4(10): 525–533, doi: [10.1038/ncprheum0898](https://doi.org/10.1038/ncprheum0898), indexed in Pubmed: [18762788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762788/).
16. Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(1): 227–232, doi: [10.1073/pnas.0300372101](https://doi.org/10.1073/pnas.0300372101), indexed in Pubmed: [14694204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694204/).
17. Hübner S, Dejager L, Libert C, et al. The glucocorticoid receptor in inflammatory processes: transrepression is not enough. *Biol Chem.* 2015; 396(11): 1223–1231, doi: [10.1515/hsz-2015-0106](https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0106), indexed in Pubmed: [25910399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910399/).
18. Hayashi R, Wada H, Ito K, et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500(1-3): 51–62, doi: [10.1016/j.ejphar.2004.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.011), indexed in Pubmed: [15464020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464020/).
19. Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002; 67(6): 529–534, doi: [10.1016/s0039-128x\(01\)00171-4](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(01)00171-4).
20. Song IH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 246(1-2): 142–146, doi: [10.1016/j.mce.2005.11.012](https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012), indexed in Pubmed: [16388891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388891/).
21. Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58(2): 363–368, doi: [10.1016/s0006-2952\(99\)00090-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00090-8), indexed in Pubmed: [10423179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10423179/).
22. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1(3): 255–263, doi: [10.1513/pats.200402-015MS](https://doi.org/10.1513/pats.200402-015MS), indexed in Pubmed: [16113443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113443/).
23. Haller J, Mikics E, Makara GB. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Front Neuroendocrinol.* 2008; 29(2): 273–291, doi: [10.1016/j.yfrne.2007.10.004](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.004), indexed in Pubmed: [18054070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054070/).
24. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, et al. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *J Neurosci.* 2006; 26(24): 6643–6650, doi: [10.1523/JNEUROSCI.5126-05.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5126-05.2006), indexed in Pubmed: [16775153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16775153/).
25. Mackiewicz S. Review paper Glucocorticoid therapy – success or illusion. *Reumatologia/Rheumatology.* 2007; 45(4): 198–204.
26. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(4): 457–465, doi: [10.1517/14740338.2016.1140743](https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743), indexed in Pubmed: [26789102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789102/).
27. Cheah JTL, Robson JC, Black RJ, et al. The patient's perspective of the adverse effects of glucocorticoid use: A systematic review of quantitative and qualitative studies. From an OMERACT working group. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(5): 996–1005, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.019), indexed in Pubmed: [32911291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911291/).
28. Pereira R, Carvalho JF. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2011; 78(1): 41–44, doi: [10.1016/j.jbspin.2010.02.025](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.025).
29. Sato A, Funder JW, Okubo M, et al. Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; 8(8): 823–828, doi: [10.1016/0895-7061\(95\)00149-J](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00149-J), indexed in Pubmed: [7576399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7576399/).
30. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(5): 1367–1375, doi: [10.1007/s10067-014-2650-y](https://doi.org/10.1007/s10067-014-2650-y), indexed in Pubmed: [24803231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24803231/).
31. Lally L, Spiera R. Management of difficult polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Updates for clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(6): 803–812, doi: [10.1016/j.berh.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.006), indexed in Pubmed: [31427056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427056/).
32. Liozon E, Dumontel S, Parreau S, et al. Risk profiling for a refractory course of giant cell arteritis: The importance of age and body weight: „Risk profiling for GC resistance in GCA”. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(6): 1252–1261, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.009), indexed in Pubmed: [33065420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065420/).
33. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(12): 731–740, doi: [10.1038/nrrheum.2013.161](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.161), indexed in Pubmed: [24189842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189842/).
34. van der Geest KSM, Abdulhad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(8): 1397–1402, doi: [10.1093/rheumatology/keu526](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu526), indexed in Pubmed: [25724206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724206/).
35. Owen CE, McMaster C, Liew DFL, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatica. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24(1): 56–62, doi: [10.1111/1756-185X.14000](https://doi.org/10.1111/1756-185X.14000), indexed in Pubmed: [33043616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043616/).
36. Jung JY, Lee E, Suh CH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(9): e23000, doi: [10.1002/jcla.23000](https://doi.org/10.1002/jcla.23000), indexed in Pubmed: [31402523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31402523/).
37. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(6): dju124, doi: [10.1093/jnci/dju124](https://doi.org/10.1093/jnci/dju124), indexed in Pubmed: [24875653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875653/).
38. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(1 Suppl 70): S114–S129, indexed in Pubmed: [22640655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640655/).
39. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, et al. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12(1): 94, doi: [10.1186/1471-2474-12-94](https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-94), indexed in Pubmed: [21569559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21569559/).
40. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, et al. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases.* 2015; 3(6): 484–494, doi: [10.12998/wjcc.v3.i6.484](https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i6.484), indexed in Pubmed: [26090367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090367/).
41. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative | *Annals of the Rheumatic Diseases.* <https://ard.bmj.com/content/74/10/1799?etoc> (13 stycznia 2021).
42. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis | *Annals of the Rheumatic Diseases.* <https://ard.bmj.com/content/79/1/19> (13 stycznia 2021).
43. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(8): 2789–2797, doi: [10.1002/art.22754](https://doi.org/10.1002/art.22754), indexed in Pubmed: [17665429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665429/).

44. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis.* 1996; 55(4): 218–223, doi: [10.1136/ard.55.4.218](https://doi.org/10.1136/ard.55.4.218), indexed in Pubmed: [8733437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733437/).
45. Camellino D, Soldano S, Cutolo M, et al. Dissecting the inflammatory response in polymyalgia rheumatica: the relative role of IL-6 and its inhibition. *Rheumatol Int.* 2018; 38(9): 1699–1704, doi: [10.1007/s00296-018-4086-1](https://doi.org/10.1007/s00296-018-4086-1), indexed in Pubmed: [29946742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946742/).
46. Braun N, Fritz P, Rieth A, et al. Predictors for treatment success and expression of glucocorticoid receptor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2009; 36(10): 2269–2276, doi: [10.3899/jrheum.090075](https://doi.org/10.3899/jrheum.090075), indexed in Pubmed: [19684157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19684157/).