

# **Leczenie i postępowanie w reumatoidalnym zapaleniu stawów**

**mgr farm. Angelika Jacuniak**

**Praca pogładowa w ramach specjalizacji z Farmacji Klinicznej**

## Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, układowa choroba autoimmunologiczna tkanki łącznej, która charakteryzuje się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów. W Polsce na RZS choruje około 1% osób dorosłych, choroba częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Największa zachorowalność przypada między 40 a 50 rokiem życia.

Przyczyny zachorowania na RZS nie są w pełni poznane. Najprawdopodobniej na rozwój choroby ma wpływ wiele czynników. Najważniejsze z nich to:

- obciążenie dziedziczne – istnieje prawdopodobieństwo do występowania RZS u osób blisko spokrewnionych, jednak nie znaleziono genu wywołującego chorobę. Obecność RZS u rodzica nie oznacza, że choroba wystąpi u dzieci, jednak ryzyko wzrasta nawet 5- krotnie
- defekt układu odpornościowego – prowadzi do błędnego rozpoznawania własnych komórek jako obcych i produkowania autoprzeciwciał, mających na celu ich niszczenie. W przypadku RZS są to tkanki okołostawowe
- płeć – kobiety chorują około 3 razy częściej niż mężczyźni
- zakażenie – podejrzewa się rolę niektórych bakterii i wirusów w inicjowaniu odpowiedzi zapalnej. Do wirusów, które uważa się za istotny czynnik mogący wywołać reumatoidalne zapalenie stawów, zalicza się wirus cytomegalii (CMV) oraz wirus Epsteina-Barr (EBV)
- palenie tytoniu – zwiększa ryzyko zachorowania i powoduje jego cięższy przebieg
- stres – u niektórych pacjentów choroba rozpoczyna się po przeżyciu silnego stresu. W organizmie pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie markerów świadczących o nasilonych reakcjach utleniania. Jednocześnie obniża się stężenie antyoksydantów, które chronią przed szkodliwym działaniem wolnych rodników, czyli reaktywnych form tlenu (RFT). Nadmiar RFT może przyspieszać destrukcję stawów.

## Reumatoidalne zapalenie stawów – objawy

W początkowym etapie choroby objawy nie są charakterystyczne, co sprawia, że rozpoznanie we wczesnej fazie jest bardzo trudne. Może minąć kilka tygodni, a nawet miesięcy, zanim dolegliwości staną się na tyle dokuczliwe, by szukać pomocy u specjalisty.

Objawy początkowe:

- ogólne osłabienie
- uczucie zmęczenia, rozbicie
- częste stany podgorączkowe
- nadmierne pocenie się
- utrata apetytu i ubytek masy ciała

Do typowych objawów RZS, które pojawiają się wraz z dalszym rozwojem choroby, należą:

- symetryczne zapalenie stawów – początkowo małych stawów dłoni, w późniejszym czasie także stawów kolanowych, skokowych, barkowych, a także kręgów szyjnych
- degradacja chrząstki stawowej i nasad kości
- sztywność poranna

Objawy pozastawowe i powikłania układowe:

- zapalenie naczyń
- amyloidoza reaktywna
- włóknienie płuc
- zanik mięśni
- zapalenie ścięgien
- powstawanie guzków reumatoidalnych
- zmiany w narządach wewnętrznych

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, mimo stosowanego leczenia, charakteryzuje się częstymi nawrotami. Choroba powoduje postępujące niszczenie chrząstki stawowej i tkanek okołostawowych, deformację stawów, a w późniejszym czasie może prowadzić do niepełnosprawności, uszkodzenia narządów i przedwczesnej śmierci.

## Reumatoidalne zapalenie stawów – rozpoznanie

W rozpoznaniu reumatoidalnego zapalenia stawów stosuje się następujące kryteria klasyfikacyjne oceniane w skali punktowej:

- zajęcie stawów:
  - 1 duży staw – 0,
  - od 2 do 10 dużych stawów – 1,
  - od 1 do 3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów) – 2,
  - od 4 do 10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów) – 3,
  - powyżej 10 stawów (w tym co najmniej jeden mały staw) – 5;
- testy serologiczne:
  - RF i anty-CCP nieobecne – 0,
  - niski poziom RF lub anty-CCP – 2,
  - wysoki poziom RF lub anty-CCP – 3;
- wskaźniki ostrej fazy:
  - prawidłowe wartości CRP i OB – 0,
  - nieprawidłowe wartości CRP lub OB – 1;
- czas trwania zapalenia stawów:
  - < 6 tygodni – 0,
  - ≥ 6 tygodni – 1.

Należy dodać wszystkie wartości. Suma powyżej 6 punktów stanowi o RZS .

Aby rozpoznać RZS wykonuje się przede wszystkim:

- badania podmiotowe i przedmiotowe
- badania laboratoryjne, w tym: oznaczenie w surowicy krwi stężenia białka ostrej fazy (CRP), szybkości opadania krwinek (odczynu Biernackiego), aktywności przeciwciał RF (czynnika reumatoidalnego) i ACPA (przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi)
- badania obrazowe, w tym: RTG rąk i stóp w dwóch płaszczyznach, ultrasonografia (zapewnia ocenę wysięków stawowych, zapalenia błony maziowej i pochewki ścięgnowej). Dodatkowo można wykonać także rezonans magnetyczny.

# Reumatoidalne zapalenie stawów – leczenie

Metody leczenia RZS w ostatnich latach znacznie zmieniły się, w związku z pojawieniem się nowych skutecznych leków. Aktualnie kładzie się nacisk na jak najszybsze zastosowanie leku modyfikującego przebieg choroby (LMPCh). Coraz częściej pozwala to na osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby. Oprócz podstawowego leczenia farmakologicznego ważne jest wczesne rozpoczęcie rehabilitacji, a w niektórych przypadkach leczenie chirurgiczne.

## Leczenie farmakologiczne

### 1) Leki modyfikujące objawy choroby

- Glikokortykosteroidy (GSK) - szybko zmniejszają objawy zapalenia stawów i hamują proces ich niszczenia, dlatego często stosuje się je na początku choroby
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - zmniejszają objawy zapalenia stawów, ale nie hamują postępu choroby, dlatego stosowane są wyłącznie jako leki wspomagające w walce z bólem i sztywnością stawów
- Leki przeciwbólowe - takie jak paracetamol i opioidy, stosuje się jeśli mimo pełnego leczenia podstawowego utrzymują się dolegliwości bólowe

**2) Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)** odgrywają podstawową rolę w leczeniu RZS, ponieważ oprócz łagodzenia objawów, przede wszystkim hamują niszczenie stawów, pozwalając na zachowanie sprawności i normalne funkcjonowanie w życiu codziennym. Powinno się je zastosować możliwie najwcześniej po rozpoznaniu choroby, aby zapobiec powstawaniu nieodwracalnych zmian w stawach. Wyróżnia się LMPCh:

- konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh),
- biologiczne (bLMPCh)
- celowane syntetyczne (csLMPCh)

## **Konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh)**

Początkowy efekt działania tych leków pojawia się po 1–2 miesiącach (pełny po upływie 3–6 miesięcy). Do ksLMPCh stanowiących leczenie pierwszego wyboru zalicza się:

### **Metotreksat (MTX)**

- Lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny
- Antymetabolit, antagonistą kwasu foliowego. Hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej katalizującej przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian. Hamuje syntezę nukleotydów purynowych oraz tymidynianów niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej. Działa głównie przez zahamowanie syntezy DNA, pośrednio hamuje również syntezę RNA i białek. Metotreksat działa swoiście na proliferujące komórki, głównie w fazie S cyklu komórkowego. Mechanizm działania leku w RZS nie jest do końca poznany
- Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie
- Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień
- Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem
- W przypadku jednoczesnego stosowania z NLPZ zwiększa się toksyczność metotreksatu; nie należy ich stosować przed podawaniem dużych dawek lub jednocześnie z dużymi dawkami metotreksatu
- lek embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu

### **Działania niepożądane**

- zaburzenia nerek i dróg moczowych- zmniejszenie klirensu kreatyniny
- zaburzenia krwi i układu chłonnego- małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza
- zaburzenia układu nerwowego- ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność
- zaburzenia żołądka i jelit- utrata apetytu, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze- zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, półpasiec
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej- łysienie, wysypka, rumień, świąd, wrażliwość na światło, owrzodzenie skóry

## Leflunomid

- Leflunomid wykazuje właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie. Za działanie lecznicze odpowiedzialny jest jego metabolit – A771726. Hamuje aktywność dehydrogenazy dihydroorotanu, co prowadzi do zahamowania syntezy *de novo* rybonukleotydu monofosforanu urydyny. Wykazuje właściwości antyproliferacyjne, hamuje aktywność COX-2, w stężeniach znacznie większych niż terapeutyczne hamuje kinazę tyrozynową podczas podziału komórek
- Leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej, podawanej przez 3 doby
- Dawka podtrzymująca wynosi 10 do 20 mg raz na dobę, w zależności od aktywności choroby
- Podawanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie
- Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowo- pirogronowej (SGPT) w surowicy krwi oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek
- Lek może wykazywać działanie teratogenne; nie stosować u kobiet w ciąży, przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę

## Działania niepożądane

- łagodne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parestezja
- bóle głowy, zawroty głowy, osłabienie
- biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
- zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej)
- wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo- plamkową), świąd, suchość skóry
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
- łagodne reakcje alergiczne
- zwiększenie parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferaz (głównie AlAT), rzadziej gammaGT-, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny

Ze względu na długi czas półtrwania metabolitu A771726, nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem, mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane; w przypadku ich wystąpienia lub w innych sytuacjach wymagających szybkiego usunięcia metabolitu należy wdrożyć postępowanie mające na celu eliminację leku („procedura wymywania”).

## **Sulfasalazyna**

- Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Modyfikuje aktywność limfocytów, komórek NK i komórek tucznych, hamuje aktywność indukowanej NOS
- Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Zaleca się rozpoczynać leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać
- Tabletki należy połykać w całości, nie wolno ich kruszyć ani łamać. Przyjmować podczas posiłków, popijając szklanką wody
- Należy przyjmować odpowiednią ilość płynów podczas stosowania sulfasalazyny, ponieważ może ona spowodować obecność kryształów w moczu i tworzenie się kamieni nerkowych
- Sulfasalazyna powoduje zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, co może mieć wpływ na płodność. Działanie to jest zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia

## **Działania niepożądane**

- zaburzenia żołądkowe, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku
- zawroty i bóle głowy, szum w uszach
- duszność, kaszel
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, białkomocz
- świąd, łysienie, pokrzywka, gorączka, obrzęk twarzy



## **Hydroksychlorochina**

- Lek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Mechanizm działania w leczeniu RZS nie jest dokładnie poznany. Hamuje zdolność do transformowania antygenów przez makrofagi i monocyty
- Dawka początkowa: 400 mg na dobę w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych
- Dawka podtrzymująca: 200 mg na dobę, a później ewentualnie 200 mg co drugi dzień
- Hydroksychlorochina działa w sposób skumulowany i wymaga kilku tygodni, aby uzyskać efekt terapeutyczny w chorobach reumatoidalnych
- Lek wykazuje toksyczne działania na siatkówkę. Wszyscy pacjenci powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia a następnie co 6 miesięcy

## **Działania niepożądane**

- ciężka hipoglikemia, w tym utrata przytomności, co może zagrażać życiu pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe
- kardiomiopatia prowadząca do niewydolności serca
- ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN)
- polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), w tym cholestatyczne uszkodzenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, mieszane uszkodzenia komórek wątroby

## **Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby**

Od kilku lat w leczeniu RZS coraz powszechniej stosuje się tzw. leki biologiczne uzyskiwane za pomocą technik inżynierii genetycznej, które skierowane są przeciwko czynnikom zaangażowanym w proces zapalny. Wyróżnia się kilka typów leków biologicznych, zależnie od ich docelowego miejsca działania (m.in. TNF, IL-6, limfocyty T lub B). Leki te podaje się parenteralnie, najczęściej podskórnie, rzadziej dożylnie. Jako najczęściej stosowane możemy wyróżnić:

### **Infliksymab**

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Mechanizm działania polega na wiązaniu się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - tumour necrosis factor). W RZS leczenie infliksymabem zmniejsza naciek komórek zapalnych do stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem u pacjentów występowało zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy.

### **Wskazania**

W skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u chorych niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

### **Dawkowanie**

3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia.

### **Działania niepożądane**

- zakażenia wirusowe (grypa, opryszczka) i bakteryjne (posocznica, ropień)
- zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność
- neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, depresja, bezsenność, zawroty głowy
- tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
- krwawienia z przewodu pokarmowego, biegunka, niestrawność, refluks, zaparcia
- zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz

## **Adalimumab**

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania polega na wiązaniu się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) i hamowaniu jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

Po leczeniu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne i odczyn opadania krwinek) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki.

## **Wskazania**

Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u chorych niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Może być także stosowany w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

## **Dawkowanie**

Zalecana dawka dla dorosłych chorych na RZS wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia adalimumabem należy kontynuować podawanie metotreksatu. Można także kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.

## **Działania niepożądane**

- zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła
- leukopenia, niedokrwistość
- zwiększenie stężenia lipidów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty, wysypka, bóle mięśni i stawów

## **Etanercept**

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1

### **Wskazania**

Etanercept w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu RZS u dorosłych, w przypadkach, gdy stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu jest niewystarczające. Może być także stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Etanercept stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka 25 mg podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie dawka 50 mg podawana raz w tygodniu, wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność.

### **Działania niepożądane**

- zakażenia (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, zakażenia skórne),
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), reakcje alergiczne, świąd, gorączka.

## **Rytuksymab**

Chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, uzyskiwane z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego metodami inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG<sub>1</sub> oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B i nieobecnym na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20.

### **Wskazania**

Rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi proces zapalny, w tym także inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF). Wykazano, że rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem wywiera hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

### **Dawkowanie**

Cykl leczenia składa się z 2 dawek 1000 mg podawanych w odstępie 2 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16-24 tygodni pierwszego cyklu leczenia.

W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na 30 minut przed każdym wlewem leku należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

### **Działania niepożądane**

- objawy związanych z wlewem (gorączka, dreszcze, sztywność mięśni)
- zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
- wymioty, nudności, pokrzywka, wysypka, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd
- tachykardia, niedociśnienie lub nadciśnienie, duszność, dyspepsja, osłabienie, objawy zespołu rozpadu guza oraz zespołu uwalniania cytokin

## **Abatacept**

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny pozakomórkowej ludzkiego antygeny CLTA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), połączonej ze zmodyfikowanym fragmentem Fc immunoglobuliny ludzkiej G1 (IgG1). Abatacept jest produkowany w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania polega na modulacji kluczowego sygnału kostymulującego, koniecznego dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T. Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86.

## **Wskazania**

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby w tym metotreksatu lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).

W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej

## **Dawkowanie**

Należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 minut, w dawce 10 mg/kg masy ciała. Po podaniu dawki początkowej, lek należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie.

## **Działania niepożądane**

- zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka wargowa oraz półpasiec)
- ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, wymioty

## **Tocilizumab**

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

## **Wskazania**

Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu.

Tocilizumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że Tocilizumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem. W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB) i stężenia osoczowego amyloidu A (SAA).

## **Dawkowanie**

Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.

## **Działania niepożądane**

- zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, kaszel, duszność, zapalenie podskórnej tkanki łącznej
- opryszczka wargowa, półpasiec, ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, świąd, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy
- zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofibrynogenemia, obrzęk obwodowy, zapalenie spojówek

## **Sarilumab**

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Wiąże się swoiście z rozpuszczalnymi i związanymi z błoną komórkową receptorami IL-6 (IL-6R) oraz hamuje IL-6- zależne przekazywanie sygnałów z udziałem powszechnie występującej, przekazującej sygnały glikoproteiny 130 (gp130) oraz przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT-3). Sarilumab wykazuje zdolność blokowania szlaku sygnalizacyjnego IL-6, co mierzono jako zahamowanie STAT-3, wyłącznie w obecności IL-6. Zwiększone stężenie IL-6 stwierdza się w płynie stawowym pacjentów z RZS. IL-6 pełni ważną rolę w patologicznym zapaleniu i niszczeniu stawów, czyli w procesach charakterystycznych dla tej choroby. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych, takich jak migracja i aktywacja limfocytów T, limfocytów B, monocytów i osteoklastów, co prowadzi do ogólnoustrojowego zapalenia, zapalenia błony maziowej stawów i niszczenia tkanki kostnej u pacjentów z RZS.

## **Wskazania**

Sarilumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Sarilumab może być stosowany w monoterapii, jeśli metotrexat jest źle tolerowany lub gdy leczenie metotrexatem jest niewystarczające.

## **Dawkowanie**

Zalecana dawka sarilumabu wynosi 200 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

Zaleca się zmniejszenie dawki z 200 mg co 2 tygodnie do 150 mg co 2 tygodnie w celu kontrolowania neutropenii, małopłytkowości i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

## **Działania niepożądane**

- zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowogardłowej, opryszczka jamy ustnej
- zakażenie dróg moczowych
- neutropenia, małopłytkowość, leukopenia
- hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz
- rumień i świąd w miejscu wstrzyknięcia



## **Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby**

W ostatnim czasie, do innowacyjnych terapii RZS, dołączyły również celowane syntetyczne LMPCh, hamujące szlaki zapalne poprzez tzw. kinazy janusowe. Ich zaletą jest podawanie doustne. Do najczęściej stosowanych należą:

### **Tofacytynib**

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Leczenie pacjentów z RZS tofacytynibem przez maksymalnie 6 miesięcy powodowało zależne od dawki zmniejszenie liczby krążących komórek NK CD16/56+, przy czym szacuje się, że maksymalne zmniejszenie wystąpiło po około 8–10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia

### **Wskazania**

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest stosowany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę, doustnie.

### **Działania niepożądane**

- zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, grypa, półpasiec, zakażenia dróg moczowych
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, nieżyt błony śluzowej żołądka
- nadciśnienie tętnicze
- niedokrwistość, leukopenia, limfopenia, neutropenia

## **Baricytynib**

Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej JAK 1 i JAK2, będących mediatorami przesyłania sygnału dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w procesie hemopoezy, powstawaniu stanu zapalnego i funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT. U pacjentów z RZS już po 1 tyg. leczenia obserwowano zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, które następnie utrzymywało się na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku.

### **Wskazania**

Baricytynib jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Baricytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka wynosi 4 mg raz na dobę, doustnie. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

### **Działania niepożądane**

- zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec, opryszczka, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenia dróg moczowych
- hipercholesterolemia
- nudności

## **Upadacytynib**

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu, biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do 36. tyg. leczenia upadacytynibem obserwowano niewielkie, przejściowe zwiększenie średniej wartości bezwzględnej liczby limfocytów w stosunku do wartości wyjściowej.

### **Wskazania**

Upadacytynib jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę, doustnie.

### **Działania niepożądane**

- zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, półpasiec, opryszczka, kandydoza jamy ustnej
- nudności, gorączka, kaszel
- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi, zwiększona aktywność ALAT, zwiększona aktywność AspAT

## Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe reumatoidalnego zapalenia stawów dotyczy bezpośrednio zajętych przez stan zapalny stawów.

Wykonuje się:

- punkcję stawu, której celem jest odbarczenie go z nagromadzonego płynu zapalnego i podanie do wnętrza leków przeciwzapalnych (GKS)
- zabiegi usuwające zmienioną błonę maziową (tzw. synowektomie) – chirurgiczne, chemiczne (poprzez podanie substancji niszczącej błonę maziową) lub z użyciem radioizotopu
- zabiegi korekcyjno-rekonstrukcyjne, mające na celu poprawę budowy i funkcjonowania zniekształconych stawów
- endoprotezowanie, czyli zastępowanie zniszczonego stawu sztuczną protezą
- artrodezę, polegającą na całkowitym usztywnieniu stawu, dzięki czemu eliminuje się ból
- odbarczanie zespołu cieśni kanału nadgarstka, który często towarzyszy RZS.

## Podsumowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą przewlekłą, wymagającą stałej kontroli reumatologicznej. Obecnie całkowite wyleczenie RZS zdarza się bardzo rzadko. Zazwyczaj po odstawieniu leków choroba nawraca. RZS nadal związane jest ograniczeniem sprawności. Chorzy żyją kilka lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu powikłań miażdżycy. Niestety, nie można zapobiec wystąpieniu choroby, ale odpowiednio wczesne wykrycie i leczenie pozwala na coraz częstsze uzyskanie długotrwałej remisji.

## **Bibliografia:**

1. <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow>
2. Jura-Półtorak A., Olczyk K.: Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 2011
3. Jura-Półtorak A., Olczyk K.: Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, [http://diagnostykakalaboratoryjna.eu/journal/DL-4\\_2011.\\_str\\_431-438.pdf](http://diagnostykakalaboratoryjna.eu/journal/DL-4_2011._str_431-438.pdf)
4. <https://www.przychodniasynexus.pl/reumatoidalne-zapalenie-stawow-rzs-przyczyny-objawy-leczenie/>
5. Charakterystyka produktu leczniczego Metotrexat
6. Charakterystyka produktu leczniczego Leflunomid
7. Charakterystyka produktu leczniczego Sulfasalazyna
8. Charakterystyka produktu leczniczego Hydroxychlorochina
9. Charakterystyka produktu leczniczego Infliksymab
10. Charakterystyka produktu leczniczego Adalimumab
11. Charakterystyka produktu leczniczego Etanercept
12. Charakterystyka produktu leczniczego Rytuksymab
13. Charakterystyka produktu leczniczego Abatacept
14. Charakterystyka produktu leczniczego Tocilizumab
15. Charakterystyka produktu leczniczego Sarilumab
16. Charakterystyka produktu leczniczego Tofacytynib
17. Charakterystyka produktu leczniczego Baricytynib
18. Charakterystyka produktu leczniczego Upadacytynib