

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Praca specjalizacyjna Farmacja Apteczna
mgr farm. Michalis Balarys

Opiekun specjalizacji
mgr farm. Monika Makiela - Buczek
specjalista farmacji aptecznej

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Etiologia i patogeneza	3
3. Przebieg i objawy RZS	6
4. Leczenie farmakologiczne RZS	7
4.1 Leki zmniejszające objawy choroby.....	7
4.2 Leki modyfikujące przebieg choroby	9
4.3 Leki biologiczne.....	11
5. Podsumowanie	14
6. Bibliografia	15

1. Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą. Cechuje się obwodowym, symetrycznym zapaleniem wielostawowym. RZS należy do chorób postępujących, prowadzi do niszczenia struktury układu kostno-stawowego oraz niektórych narządów wewnętrznych. W konsekwencji choroba może prowadzić do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci chorego. Etiologia reumatoidalnego zapalenia stawów nie została jeszcze do końca poznana. Przyjmuje się, że na rozwój choroby ma wpływ wiele czynników tj. płeć żeńska, środowisko, predyspozycje genetyczne. RZS występuje od dwóch do trzech razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [1]. Najwyższa zachorowalność obserwowana jest u pacjentów pomiędzy 40 a 60 rokiem życia [2].

Choroba dotyka około 1% populacji osób dorosłych na całym świecie [1] i występuje częściej w klimacie umiarkowanym, który cechuje się dużą wilgotnością.

Do głównych czynników genetycznych zaliczmy: gen fosfatazy tyrozynowej PTPN22 (gen kodujący cytoplazmatyczną fosfatazę tyrozyn LYP) oraz gen HLA-DRB1 (antygeny układu zgodności tkankowej człowieka w regionie DR) [3].

Standardowo RZS leczone jest niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) oraz małymi dawkami steroidów [4]. Coraz częściej w leczeniu wykorzystuje się leki biologiczne, które hamują procesy zapalne i destrukcje stawów. U pacjentów, u których leczenie z wykorzystaniem leków DMARD nie przynosi pozytywnych rezultatów, włącza się leki biologiczne [5].

2. Etiologia i patogeneza

Rzeczony reumatoidalnego zapalenia stawów przebiega wieloetapowo. Uważa się, iż interakcje środowiskowo-genetyczne wspólnie sprzyjają utracie tolerancji organizmu na własne białka modyfikowane poprzez przyłączenie reszt cytrulinowych. Zjawisko takie można zaobserwować podczas m.in. masywnej nekrozy lub apoptozy. Białka cytrulinowe wzbudzają odpowiedź humoralną. Poprzez połączenie autoantygenów z autoprzeciwciałami powstają kompleksy immunologiczne aktywujące kaskadę dopełniacza, co prowadzi do stymulacji komórek odpornościowych do produkcji cytokin prozapalnych. Konsekwencją tego jest przewlekła odpowiedź zapalna o charakterze uogólnionym i miejscowym [6].

a) Płeć, wiek

RZS o wiele częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku 3:1). Niejasny jest mechanizm wpływu płci na podatność zachorowania na RZS. Przypuszcza się, że odmiennosc hormonów płciowych mężczyzn i kobiet może mieć związek z rozwojem choroby.

U chorujących mężczyzn poziom testosteronu jest niski. Natomiast estrogeny u kobiet stymulują układ immunologiczny [3].

b) Czynniki genetyczne

Znaczną rolę w ryzyku zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów odgrywają czynniki genetyczne. Warunkują one stopień rozwoju i zaawansowania choroby [7]. Za 60% zachorowań odpowiedzialne są czynniki genetyczne. Około 30% przypadków zachorowań na RZS związane jest z genem HLA-DRB, który odpowiada za kodowanie w cząsteczce HLA-DR łańcucha β . W części hiperzmiennnej niektórych łańcuchów β umiejscowiona jest sekwencja kwasów aminowych zwana „wspólnym epitopem”. Główny kompleks zdolności tkankowej (HLA) umiejscowiony jest na szóstym chromosomie. W badaniach wskazano zależność pomiędzy allelami HLA-DRB1 (DRB1*0401,*0404,*0405,*0408,*0101), a predyspozycją do zachorowania i ciężkim przebiegiem choroby. Gen HLA-DRB1 odpowiedzialny jest za regulację odpowiedzi immunologicznej, wiążąc i prezentując określone białka. Ten mechanizm ma działanie defensywne lub predysponujące do progresu choroby [8,9]. Przypuszczalnie, „wspólny epitop” ma powiązanie z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko cytrulinowanym peptydom (anty-CCP) w osoczu chorujących na RZS. Obecność „wspólnego epitopu” związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia RZS anty-CCP dodatniego, natomiast nie ma wpływu na występowanie RZS anty-CCP ujemnego [10].

Do innych czynników genetycznych możemy zaliczyć polimorficzne geny, które nie zaliczają się do układu HLA. Genem takim jest PTPN22, koduje on limfoidalną fosfatazę tyrozynową (Lyp). Enzym Lyp partycypuje w regulacji aktywacji limfocytów T. Tranzycja C (-1858) T genu PTPN22 doprowadza do niewłaściwego regulowania aktywacji limfocytów T [8,9].

Innym czynnikiem genetycznym, który może mieć wpływ na RZS jest polimorfizm genu dla TNF- α (czynnik martwicy nowotworu) [10].

c) Odpowiedź autoimmunizacyjna

- Rola cytokin

Lokalnymi mediatorami międzykomórkowych procesów są białka zwane cytokinami. W patomechanizmie reumatoidalnego zapalenia stawów jedną z najważniejszych cytokin jest TNF- α . TNF- α ma wpływ na komórki, które posiadają na swej powierzchni receptory TNF-Rs pobudzając je do uwalniania cytokin prozapalnych oraz IL-1, IL-10 i TGF- β . Przypuszcza się, że ma to wpływ na wydłużenie się procesu stanu zapalnego i przeobrażenie się w stan przewlekły. TNF- α działa na komórki śródbłónka, rozpoczynając one powstanie cząsteczek adhezyjnych i wspomagają przejście limfocytów do tkanek poza łożyskiem naczyniowym. Zmniejszenie masy kostnej jest spowodowane działaniem TNF- α i IL-1 na osteoblasty. Na metabolizm tkanki łącznej działa TNF- α i IL-1 powodując uwalnianie IL-6 oraz metaloproteinazy przez chondrocyty [11].

- Rola limfocytów B

Limfocyty B biorą znaczący udział w powstawaniu immunoglobulin, które mają wpływ na utrzymywanie się stanu zapalnego. Działanie limfocytów B jest powiązane z: prezentacją kompleksów immunologicznych autoreaktywnym limfocytom typu T, ekspresją cząstek adhezyjnych, wytwarzaniem chemokin, produkcją czynników rozpoczynających i podtrzymujących angiogenezę, uwalnianiem autoprzeciwciał [11].

- Rola limfocytów T

Limfocyty T produkują IFN- γ , biorą udział w sekrecji cytokin i wspierają aktywację komórek prezentujących antygen.

W początkowej fazie choroby poprzez działanie aktywowanych limfocytów T CD4⁺ rozwija się niespecyficzny stan zapalny, który stale się rozwija. Proces chorobotwórczy wyzwała się poprzez antygen. Prezentowany on jest przez układ zgodności tkankowej II klasy na makrofagach. Następnie antygen zostaje rozpoznany poprzez aktywowany limfocyt T znajdujący się w stawie. Skutkiem tego procesu jest przewlekła odpowiedź immunologiczna [11].

d) Infekcje

Niektóre mikroorganizmy mogą uczestniczyć w patogenezie RZS. Drobnoustroje, które biorą udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów to wirusy z rodziny Herpesviridae: wirus Epsteina - Barr (EBV), wirus cytomegalii (CMV), human herpesvirus 4 (HHV-4),), human herpesvirus 5 (HHV-5), human herpesvirus 6 (HHV-6), wirusy z rodziny Retroviridae: HTLV-1, bakterie z rodziny Mycoplasma oraz Clostridium perfringes [10].

Przewlekłe zapalenie przyzębia (PD) oraz reumatoidalne zapalenie stawów prezentują układowe markery zapalne powiązane z allelami HLA-DRB1 i mechanizmy zapalne. PD powiązane jest z gram-ujemną Porphyromonas gingivalis. W ślinie, dziąsłach, surowicy oraz płytce poddziąsłowej znajduje się czynnik reumatoidalny. Na przewlekłe zapalenie przyzębia częściej chorują osoby z RZS niż zdrowi ludzie, dlatego sądzi się, że bakteria ta jest czynnikiem środowiskowym dla reumatoidalnego zapalenia stawów [12].

e) Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest czynnikiem wpływającym na rozwój wielu jednostek chorobowych w tym RZS. Ryzyko zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów wzrasta wraz z długością trwania nałogu [3].

Palenie papierosów wiąże się z produkcją anty-CCP oraz czynnika reumatoidalnego (RF). Palenie również zwiększa niekorzystny efekt „wspólnego epitopu” HLA-DRB1. Dioksyna tetrachlorodibenzo-P (TCDD) aktywuje cytokiny prozapalne przez co wzmacnia mechanizmy patofizjologiczne powiązane z RZS [3].

3. Przebieg i objawy RZS

Początki reumatoidalnego zapalenia stawów są zazwyczaj powolne oraz podstępne. Do pierwszych objawów należą: bóle mięśni i stawów, uczucie osłabienia, stan podgorączkowy, uczucie rozbicia, utrata apetytu, matowienie paznokci oraz ich kruchość, utrata masy ciała. Rzadko RZS zaczyna się od ostrych stanów zapalnych jednego lub wielu stawów [13,14]. Choroba głównie dotyka stawy palców, śródrečno-paliczkowe, stawy międzypaliczkowe, nadgarstki, przedramiona. We wczesnym okresie RZS zajęcie stawów barkowych i biodrowych jest stosunkowo rzadkie, ale częste u pacjentów z zaawansowanym RZS. Procesowi

chorobowemu mogą towarzyszyć objawy takie jak: obrzęk, wysięk, ograniczenie ruchomości stawów, ból odczuwalny przy ruchu, długotrwała sztywność poranna stawów. Obrzęk oraz ból pojawiają się w pojedynczych stawach, a dopiero podczas rozwoju RZS pojawiają się symetryczne zmiany zapalne [15].

W miarę postępu choroby pojawia się osłabienie sprawności ruchowej oraz siły uchwytu. Może również dojść do uszkodzenia lub zerwania ścięgien przez rozrastającą się maziówkę [16].

RZS atakuje nie tylko stawy, ale też tkanki i narządy tj.:

- skóra,
- naczynia krwionośne,
- serce,
- płuca,
- narząd wzroku,
- układ nerwowy,
- nerki,
- wątroba.

4. Leczenie farmakologiczne RZS

Obecnie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów stosowane są leki zmniejszające objawy choroby oraz leki modyfikujące przebieg choroby, w tym leki biologiczne.

4.1 Leki zmniejszające objawy choroby

- Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) mają działanie przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. We wczesnej fazie RZS, glikokortykosteroidy modyfikują postęp choroby. Sądzi się, że GKS posiadają różne mechanizmy działania.

W cytoplazmie dochodzi do połączenia GKS z receptorem GCR. Powstały kompleks migruje do jądra komórkowego. Aktywacja transkrypcji poprzez łączenie kompleksów dimerów GCR-glikokortykosteroid ze strukturami reagującymi na GKS zwiększa produkcję białek regulatorowych. Odpowiadają one za efekty immunosupresyjne oraz metaboliczne. Interakcja kompleksów monomerów GCR-glikokortykosteroid z prozapalnymi czynnikami

(czynniki regulatorowe interferonu-3, czynniki jądrowe κ B oraz aktywator białkowy-1) doprowadza do zatrzymania łączenia tych czynników z DNA. Ten proces zwany jest transrepresją, prowadzi do zmniejszenia syntezy białek, głównie immunosupresyjnych i zapalnych. Efekty z zastosowania GKS pojawiają się zazwyczaj po kilku dniach od rozpoczęcia terapii.

Do najczęściej stosowanych leków z grupy glikokortykosteroidów należą:

- deksametazon, betametazon, metyloprednizolon, prednizolon, kortyzol i kortyzon.

Glikokortykosteroidy wykazują wiele działań niepożądanych, które nasilają się podczas dłuższego stosowania oraz przy przyjmowaniu większych dawek GKS. Do działań niepożądanych należą: zwiększenie masy ciała, hiperkaliemia, trądzik, zaćma, jaskra, twarz księżycowata, zanik mięśni, podwyższenie stężenia sodu [17].

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu objawowym RZS są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Dzięki zdolności do hamowania biosyntezy prostaglandyn (PG) na poziomie cyklooksygenazy (COX) wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. COX jest enzymem przekształcającym kwas arachidonowy w prostaglandyny, które są mediatorami procesu zapalnego i bólu.

Poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn wykazują wiele niekorzystnych działań niepożądanych. Mimo łagodzenia sztywności stawów, bólu oraz obrzęków, NLPZ nie poprawiają obrazu radiograficznego oraz nie prowadzą do zmniejszenia stężenia białek ostrej fazy [18].

Leki z grupy NLPZ można podzielić ze względu na wybiórczość względem izoform COX:

- grupa I - preferencyjne inhibitory COX-1 - kwas acetylosalicylowy, ketoprofen, flurbiprofen, indometacyna, kwas tiaprofenowy;
- grupa II - leki podobnie działające na COX-1, COX-2 - diklofenak, ibuprofen, piroksydam, naproksen, salicylan sodu, etofenamat;
- grupa III - preferencyjne inhibitory COX-2 - meloksydam, celekoksyb, nimesulid;
- grupa IV - wybiórcze inhibitory COX-2 - etoriksyb, lumiraksyb, parekoksyb [19].

Ze względu na budowę chemiczną NLPZ można podzielić na:

- salicylany: kwas acetylo-salicylowy, salicylamid;
- pochodne kwasu indolooctowego: indometacyna, acemetacyna, tolmetyna;

- pochodne kwasu fenylooctowego: aceklofenak, diklofenak, fenklofenak;
- pochodne kwasu fenylopropionowego: ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen;
- pochodne kwasu fenamowego: kwas mefenamowy, kwas meklofenamowy;
- pochodne kwasów enolowych: oksykamy (piroksykam, izoksykam, tenoksykam) Pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon) [20].

Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne mają bardzo zbliżone do siebie działania niepożądane. Uzależnione są one od wybiórczości względem COX-1, COX-2 właściwości farmakologicznych czasu biologicznego półtrwania oraz biodostępności.

Działania niepożądane:

- układ pokarmowy: wrzody żołądka, niestrawność, zwężenie jelita, nadżerki jelita, zapalenie okrężnicy, niestrawność;
- układ sercowo-naczyniowy: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca;
- nerki: kwasica nerkowa, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, retencja sodu;
- wątroba: wzrost aktywności aminotransferaz;
- układ nerwowy: zawroty głowy, senność;
- układ krwionośny: zmniejszenie liczby krwinek [18].

4.2 Leki modyfikujące przebieg choroby

W leczeniu RZS stosuje się również leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs, ang. - disease-modifying antirheumatic drugs). Ich działanie widoczne jest dopiero po kilku tygodniach, dlatego powinny być włączane do leczenia jak najszybciej. Leki z tej grupy nie działają przeciwbólowo, natomiast zapobiegają i spowalniają powstawanie zmian chorobowych w stawach [19].

- Metotreksat

Metotreksat jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Zalecany jest u chorych z wczesną fazą RZS z potwierdzonym rozpoznaniem. Stosowany jest jako pojedynczy lek lub w terapii skojarzonej (z lekami biologicznymi, NLPZ, glikokortykosteroidami, z innymi DMARD) [5,21].

Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego. Hamuje powinowactwo reduktazy dihydrofolianowej (DHFR). Proces ten powoduje zmniejszenie stężenia tetrahydrofolianów. Niezbędne są one do syntezy tymidyn oraz puryn. Przeciwzapalne działanie jest wynikiem zwiększonego uwalniania adenozy, która hamuje funkcje neutrofili [3].

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania metotreksatu:

- objawy żołądkowo-jelitowe;
- hepatotoksyczność;
- zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego;
- zaburzenia OUN, niedokrwistość;
- metotreksat cechuje się również działaniem teratogennym [21].

- Sulfasalazyna

Sulfasalazyna cechuje się działaniem przeciwbakteryjnym oraz przeciwzapalnym. Zahamowuje syntezę leukotrienów, prostaglandyn oraz wpływa na czynność neutrofili i limfocytów [3].

Stosowana jest w monoterapii u chorych z łagodną postacią RZS lub w terapii wielolekowej. Sulfasalazyna jest w miarę dobrze tolerowana. Do działań niepożądanych można zaliczyć:

- białkomocz;
- wysypka;
- zaburzenia czynności przewodu pokarmowego;
- zapalenie wątroby;
- niedokrwistość hemolityczna [3,22].

- Leflunomid

Leflunomid jest prolekiem. Metabolizowany jest w organizmie do aktywnego metabolitu (teryflunomidu). Mechanizm działania polega na blokadzie mitochondrialnej dehydrogenazy dihydroorotanowej, przez co zmniejsza syntezę RNA i DNA dla szybko dzielących się komórek np. limfocytów. Hamuje namnażanie limfocytów T, wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B, działanie czynnika martwicy nowotworów (TNF- α). Leflunomid wykazuje działanie przeciwzapalne oraz zmniejsza powstawanie nadżerek w kościach. Leflunomid stosuje się powyżej 18 roku życia, nie powinien być przyjmowany w okresie ciąży czy karmienia piersią [14,19,23].

Objawy niepożądane wywoływane przez Leflunomid:

- nudności;
- biegunki;
- wysypka;
- wypadanie włosów;

- nadciśnienie;
- wzrost enzymów wątrobowych (w trakcie terapii należy sprawdzać ich poziom).[3]

- Hydroksychlorochina

Hydroksychlorochina jest lekiem przeciwmalarycznym. Posiada właściwości lipofilowej słabej zasady. Przechodzi przez błonę komórkową i gromadzi się w lizosomach podnosząc pH z 4 na 6. Proces ten powoduje zmniejszenie fagocytozy, chemotaksji oraz syntezy nadtlenu przez granulocyty obojętnochłonne. Blokuje pobudzanie receptorów TLR9 (Toll-like receptor 9). TLR to komórkowe receptory produktów drobnoustrojowych, które indukują reakcje zapalne poprzez aktywację wrodzonego układu odpornościowego. TLR są receptorami komórkowymi dla produktów mikrobiologicznych, zapoczątkowują reakcje zapalne przez aktywację wrodzonego układu odpornościowego [23].

Hydroksychlorochina stosowana jest w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami [22].

Działania niepożądane wywołane przez hydroksychlorochinę:

- zmiany w siatkówce;
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego;
- złogi w rogówce;
- niedobarwliwość hemolityczna [20].

4.3 Leki biologiczne

Leki biologiczne nie są w stanie uleczyć chorych na RZS, jednak spowalniają postępowanie choroby oraz wykazują mniej efektów ubocznych w porównaniu do innych leków stosowanych przy leczeniu RZS. Rzadko są wykorzystywane w monoterapii. Największą efektywność wykazują w połączeniu z innymi lekami np. metotreksatem.

Przykładami leków biologicznych stosowanych w leczeniu RZS są:

- Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Adalimumab wiąże się swoiście z czynnikiem martwicy nowotworów (TNF- α) hamując kooperację TNF- α z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Proces ten prowadzi do neutralizacji czynności biologicznej TNF.

U pacjentów u których stosowany jest Adalimumab zaobserwowano obniżenie OB, CRP oraz IL-6 w surowicy krwi. Po podaniu leku dochodzi również do zmniejszenia stężenia

metaloproteinaz macierzy (MMP-1, MMP-3). Odpowiedzialne są za przebudowę tkanek i niszczenie chrząstki [24].

Do najcięższych działań niepożądanych podczas stosowania Adalimumabu należą:

- bóle głowy;
- bóle zatok;
- bóle brzucha;
- zatkany nos;
- odczyn w miejscu wstrzyknięcia [25].

- Infliksymab jest rekombinowanym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym. Uzyskuje się go poprzez łączenie zmiennego regionu immunoglobuliny mysiej (30%) ze stałym regionem ludzkiej immunoglobuliny igG1 (70%). Infliksymab jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz hamuje łączenie się cytokiny z jej receptorami p55 i p75 [24].

Do działań niepożądanych wywołanych przez Infliksymab należą:

- biegunka;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- zakażenia górnych dróg oddechowych [26].

- Etanercept jest rekombinowanym ludzkim białkiem fuzyjnym, pozyskanym przez łączenie dwóch ludzkich receptorów p75 dla TNF- α z domeną Fc ludzkiej igG1. Etanercept hamuje aktywność biologiczną TNF- α łącząc rozpuszczalny i związany z błoną komórkową TNF- α [24].

Działania niepożądane wywołane przez Etanercept:

- infekcje górnych dróg oddechowych;
- bóle głowy;
- zawroty głowy;
- kaszel;
- reakcje alergiczne w miejscu iniekcji [26].

- Abatacept selektywnie hamuje aktywację limfocytów T poprzez tłumienie sygnałów kostymulujących. Limfocyty T odgrywają znaczącą rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. Do całkowitej aktywacji limfocytów T potrzebne są dwa sygnały od komórek prezentujących antygen. Sygnałem pierwszym, jest rozpoznanie antygenu poprzez

będący na limfocytach T receptor. Do pełnej aktywacji limfocytów T, po rozpoznaniu antygeny potrzebny jest sygnał kostymulujący. Dochodzi do połączenia receptorów CD 28 na limfocytach T z cząsteczkami CD 80 i CD 86 będących na komórkach prezentujących antygen. Proces ten doprowadza do namnażania się limfocytów T i produkcji cytokin.

Abatacept jest białkiem chimerycznym składającym się z zewnątrzkomórkowej domeny ludzkiego CTLA-4 połączonej z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, które selektywnie hamują drugi sygnał, blokując wiązanie CD80/CD86 z CD28 [27].

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania Abataceptu:

- bóle głowy
- bóle pleców
- biegunka
- nudności
- zawroty głowy
- objawy podobne do przeziębienia (ból gardła, kaszel kichanie)
- groźne infekcje
- duszności

- Rituksimab jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Zorientowane jest przeciwko cząsteczce CD 20 na powierzchni limfocytów B. Podanie rituksimabu prowadzi do przemijającego, ale prawie całkowitego zaniku komórek B we krwi obwodowej oraz częściowego zaniku komórek B w szpiku kostnym i tkance maziowej. Część Fc rituksymabu pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od dopełniacza oraz apoptozie komórek B CD20+.

Działania niepożądane wywołane podczas leczenia rituksimabem [28]:

- niskie stężenie białych krwinek
- dreszcze
- gorączka
- bóle głowy
- nudności

Innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS są:

Anakinra, Golimumab, Certolizumab, Tofacitinib, Tocizumab, Denosumab, Canakinumab, Brodylumab, Iksekizumab, Secukizumab

5. Podsumowanie

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów powszechnie stosowane są glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz leki modyfikujące przebieg choroby. W ostatnich latach nastąpił duży postęp w leczeniu RZS. Chorującym, u których leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie przynosi pożądaných efektów leczenia podaje się leki biologiczne. Pomimo, iż choroba obecnie jest nieuleczalna, dzięki zastosowaniu dostępnego leczenia farmakologicznego można zmniejszyć postęp choroby oraz poprawić komfort życia pacjentów.

6. Bibliografia

1. Merdler-Rabinowicz R., Tiosano S., Comaneshter D., Cohen A. D. Amital H.: Comorbidity of gout and rheumatoid arthritis in a large population database. *Clin. Rheumatol.*, 2017, 36, 657–660
2. Filipowicz-Sosnowska A. Rupiński R.: Reumatoidalne zapalenie stawów o początku w wieku późnym. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2008, 118, 36-42
3. Tobón G. J., Youinou P., Saraux A.: The environment, geoepidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.*, 2010, 35: 10-14
4. Koenders M. I., van den Berg W. B.: Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015, 36, 189–195
5. Braun J.: Methotrexate: optimizing the efficacy in rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskel Dis.*, 2011, 3, 151–158
6. McInnes I. B., Shett G.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 2205–2219
7. Firestein G. S., McInnes I. B.: Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 2017, 46, 183–196
8. Kontny E.: Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia*, 2011, 49, 47-54
9. Ostanek M., Ciechanowicz A.: Czynniki genetyczne w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009, 47, 3, 143-150
10. Jura-Półtorak A., Olczyk K.: Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2011, 65, 4, 51-57
11. Szechiński J., Wiland P.: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004, 7-15
12. Bae S.-C., Lee Y. H.: Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* antibody, anti-citrullinated protein antibodies, and rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol.*, 2017,
13. Bolanowski J., Wrzosek Z.: Choroby reumatyczne, podręcznik dla studentów fizjoterapii. Wydawnictwo AWF, Wrocław 2007, 10-37
14. Zimmermann-Górska I., Chwalińska-Sadowska H., Kraśny I., Lemańska Z., Seyfried A.: Choroby reumatyczne, podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 99-105, 149,152
15. Feist E., Burmester G. R., Rheumatoid arthritis—clinical features. Oxford University Press, 2013, 1-27

16. Brzosko M.: Reumatologia kliniczna. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2010, 40-68
17. Van der Goes M. C., Jacobs J. W., Bijlsma J. W.: The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res. Ther.*, 2014, 16(Suppl 2), S2, 1-13
18. Crofford L. J.: Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, 15(Suppl 3), S2, 1-10
19. Korbut R.: Farmakologia, wyd. lekarskie PZWL, Warszawa 2012, 180-181, 197-203
20. Samborski W., Filipiak K.J., Kaczmarczyk J., Tykarski A. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru, 2016, 257-264
21. Bijlsma J. W. J., Jacobs, J. W. G.: Methotrexate: Still the anchor drug in RA treatment. *Joint Bone Spine*, 2009, 76, 452–454
22. Carey W. D.: *Current Clinical Medicine*, Elsevier, 2010, 1152-1157
23. Alam J., Jantan I., Bukhari S. N. A.: Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, 92, 615–633
24. Jarecka M., Borowicz P.: Rekombinowane leki biologiczne w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Farm Pol*, 2009, 65(8), 540-548
25. Kao P.-H., Hui R. Ch.-Y., Yang Ch.-H., Huang Y.-H.: Effectiveness and safety of adalimumab in treating moderate to severe psoriasis patients with psoriatic arthritis in Taiwan. *Dermatologica Sinica*, 2015, 33, 119–123
26. Horton S. C., Das S., Emery P.: Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: A review of Phase III clinical trials and its role in real-life clinical practice. *Int. J. Clin. Rheumtol.*, 2011, 6(5), 517–527
27. Mola E. M., Balsa A., Taboada V. M., Sanmartí R., Marengo J. L., Sarabia F. N., Gómez-Reino J., Álvaro-Gracia J. M., Ivorra J. A. R., Lojo L., Plasencia Ch., Carmona L.: Abatacept use in rheumatoid arthritis: evidence review and recommendations. *Reumatol. Clin.*, 2013, 9(1), 5–17
28. Mok Ch. Ch.: Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2014, 8, 87–100