Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów. Przegląd danych światowych

Daniel Wiśniewski¹, Izabela Uzar²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Zakład Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Daniel Wiśniewski, ul. Żołnierska 48, 71-230 Szczecin, e-mail: d.wisniewski1984@wp.pl

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) charakteryzuje się przewlekłą ogólnoustrojową odpowiedzią autoimmunologiczną przeciw wielu stawom (symetrycznym) o nie do końca poznanej etiologii. Początkowo atakuje małe stawy, później duże. Chorobę cechuje duża zdolność progresji. W konsekwencji szybko wywołuje komplikacje ogólnoustrojowe, prowadzi do pogłębiającej się niepełnosprawności, stoi za ryzykiem przedwczesnej śmierci i ma skutki w postaci poważnych kosztów społeczno-ekonomicznych. W etiopatogenezie zwraca uwagę rozrost błony maziowej, produkcja autoprzeciwciał uszkadzających skórę, naczynia krwionośne i mięśnie z następową osteoklastogenezą. Kluczową rolę odgrywają cytokiny i różne grupy polipeptydów będących przedmiotem zaawansowanych badań biologicznych i klinicznych. Spośród cytokin IL-1a i b oraz TNF-alfa wyzwalają wewnątrzkomórkową kaskadę sygnalizacyjną z następową rekrutacją wrodzonych i adaptacyjnych komórek układu odpornościowego, a także aktywacją czynników mezenchymalnych i synowocytów z indukowanym pobudzeniem mediatorów, m.in. TNF-α, IL-1, 6 i 8. Efektem jest wytworzenie stanu zapalnego błony maziowej, zwiększenie angiogenezy i obniżenie limfangiogenezy. Wyzwaniem terapeutycznym jest zagwarantowanie równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi (wobec braku precyzyjnej wiedzy o mechanizmach utraty tolerancji). Choć w piśmiennictwie powszechnie akceptuje się pogląd, że dopiero ostateczne poznanie etiologii zagwarantuje satysfakcjonujący postęp farmakoterapii, nadal nie wiadomo, jakie konkretnie predyktory syntetyczne i biologiczne stoją za chorobą [1, 2–5]. RZS występuje we wszystkich regionach i atakuje wszystkie grupy

The pharmacotherapy for rheumatoid arthritis. An overview of world data

Rheumatoid arthritis is one of the most common autoimmune diseases of the skeletal system. Pharmacotherapy has evolved from non-specific anti-inflammatory drugs to increasingly advanced biological agents. The latest activities involve the development of further biosimilar substitutes for known biological preparations. Despite the relatively good knowledge of the mechanisms of disease progression, there is still a lack of precise knowledge about immunopathogenesis, which reduces the effectiveness of treatment. Only a thorough understanding of molecular mechanisms will allow the final progress towards selective functionally targeted drugs. The article focuses on the immunological basis of the disease. In the most comprehensive part, it is a review of the latest global research on the inflammatory response. In the part devoted to pharmacotherapy, in addition to the reminder of classic medicines, it analyzes the latest global achievements in the field of biological and biosimilar medicines, including those awaiting registration.

Keyword: rheumatoid arthritis NSAIDs GCs csDMARDs tsDMARDs boDMARDs bsDMARDs.

© Farm Pol, 2019, 75(5): 271–276

z zapadalnością 40/100000 powiększaną nadreprezentacją płci żeńskiej. Poza tym, wyższe ryzyko, nawet do 6,3%, stwierdza się dla dwóch plemion Indian Ameryki Północnej [6]. Odpowiadające wartości ryzyka w kohortach płci wynoszą: kobiety – 1/28 (3%), mężczyźni – 1/59 (2%) [7,8]. Już jednak obraz modyfikowalnych czynników jest sprzeczny. Wykluczono działanie prewencyjne antykoncepcji, obecnie podkreśla się jej raczej stymulujący wpływ wobec cięższych postaci RZS. Także niejasne jest oddziaływanie hormonalnej terapii zastępczej [1, 9].

Celem farmakoterapii RZS jest: zmniejszenie bólu i stanu zapalnego, poprawa jakości życia i optymalizacja zaburzonych funkcji stawów oraz zapobieganie

postępowi choroby. Obecnie w farmakoterapii RZS stosuje się:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), np. diklofenak, naproxen;
- glikokortykosteroidy (GKS), m.in. prednizon, metyloprednizolon;
- konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh, ang. *csDMARDs disease modifying antirheumatic drugs*), m.in. metotreksat, leflunomid;
- celowane syntetyczne LMPCh (csLMPCh, ang. *tsDMARDs*), np. tofacytynib, baricytynib;
- biologiczne oryginalne LMPCh (boLMPCh, ang. *boDMARDs*), m.in. abatacept, certolizumab;
- biopodobne LMPCh (bpLMPCh, ang. *bsDMARDs*), np. CT-P13, SB2 (infiximab biopodobny), GP2015, SB4 (etanercept biopodobny) [1, 10–12].

Randomizowane badania z placebo (N=3907) wykazały skuteczność 53–78% w zapobieganiu progresji radiologicznej infiximabu, cyklosporyny, sulfasalazyny, leflunomidu, metotreksatu, związków złota i auranofiny, glikokortykosteroidów, anty-IL-1, największą dla infiximabu przed metotreksatem i pozostałymi. Te same badania zasugerowały ponadto umiarkowaną skuteczność D-penicylaminy, hydrochlorochiny, kwasu pamidronowego, minocykliny i chlorochiny przy braku wpływu cyklofosfamidu. Tylko z wyjątkiem leków antymalarycznych, wobec wszystkich pozostałych wykazano zdolność podtrzymania efektów leczenia [13].

Immunopatologia RZS

Tłem patofizjologii RZS są reakcje układu immunologicznego przebiegające w obrębie dwóch zasadniczych podsystemów: komórkowych wzorów związanych z patogenem (PAMP, ang. *pathogen-associated molecular patterns*) i komórkowych wzorów związanych z uszkodzeniem (DAMP, ang. *danger-associated molecular patterns*). Pierwsze uruchamiane są przez drobnoustroje, drugie uruchamia stres oksydacyjny [14]. Nierównowaga egzo- i endogennych oddziaływań na organizm prowadzi do autoagresji [15]. Wśród chorób autoimmunologicznych najpowszechniejszym jest właśnie RZS (obok autoimmunologicznego zapalenia tarczycy). Ich etiopatogeneza polega na produkcji autoprzeciwciał i nadreaktywności układu z następowym samowłóknieniem i odpowiedzią limfocytów T [3]. Obecne zainteresowanie immunologów przesuwają się ku klonalnej delecji autoprzeciwciał, na co pozwoliło obalenie założenia o roli limfocytów w rozpoznawaniu antygenów swój-obcy. Okazało się, że zachowują się one tak samo niezależne

od pochodzenia antygeny i wyłącznie w specyficznym mikrośrodku cytokin [1, 5, 6].

W RZS za autoagresję odpowiadają czynniki reumatoidalny (IgG) i autoprzeciwciała anty-CCP. Oprócz cytokin środowisko zapalne tworzą chemokiny. Obraz kliniczny, wraz z powikłaniami, obejmuje osteoklastogenezę i angiogenezę, począwszy od hiperplazji błony maziowej [16]. Szczegółowy mechanizm polega na przenikaniu makrofagów, komórek plazmatycznych i kompleksów autoimmunologicznych poprzez błonę maziową, gdzie łączą się one w masy limfoidalne z własnymi centrami germinalnymi. Następuje wzrost synowiotów podobnych do makrofagów (normalnie synowocyty pochodzą z mezenchymy) i fibroblastów odpowiedzialnych za produkcję czynników reakcji zapalnej: cytokin, chemokin, cząsteczek adhezyjnych, metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-3, MMP-9 i MMP-13), angrekanaż (dezintegryna, metaloproteinaza trombospondynopodobna – ADAMTS-4 i 5), a także za zmniejszenie poziomu tkankowego inhibitora metaloproteinaz (TIMP). Dochodzi do trawienia macierzy zewnątrzkomórkowej z następowym uszkodzeniem struktur stawowych [1, 2, 17].

Farmakoterapia konwencjonalna, biologiczna i biopodobna

Brak precyzyjnej wiedzy o przyczynach utrudnia terapię. Dotąd skuteczność leczenia wynika tylko z rozpoznania mechanizmów progresji. Z drugiej strony preferuje się terapię agresywnie zorientowaną na uzyskanie remisji klinicznej [2]. Leczenie bazuje na NLPZ i glikokortykosteroidach (GKS), lekach modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), biologicznych (włączonych do terapii w 1998 r.) i biopodobnych [18–21]. Szczegółowy wykaz obejmuje:

- ibuprofen, naproxen, ketopofen, piroksydam, diklofenak, celekoksyb – NLPZ;
- metyloprednizolon, prednizon, acetonid triamcynolonu, heksacetonid triamcynolonu – GKS;
- auranofina (doustny preparat złota), aurotiomalan sodu (związek złota), azatiopryna, cyklosporyna, D-penicylamina, hydroksychlorochina, leflunomid, kwas mykofenolowy, sulfasalazyna, cyklofosfamid – ksLMPCh;
- tofacytynib (inhibitor kinaz JAK1 i 3), fostamatynib (inhibitor kinazy Syk), baricytynib (inhibitor kinaz JAK1 i 2), apremilast (drobnocząsteczkowy inhibitor PDE4), imatynib (drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz BCR-ABL1, C-KIT i PDGFR), ibrutynib (drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy BRT) – csLMPCh;
- abatacept (inhibitor kostymulacji limfocytów T), adalimumab (anty-TNF-alfa), anakinra

(anty-IL-1), certolizumab (anty-TNF-alfa); etanercept (anty-TNF-alfa), golimumab (anty-TNF-alfa), infliksymab (anty-TNF-alfa), rytuksymab (anty-CD20), tocylizumab (anty-IL-6), ofatumumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG₁ – w Polsce tylko w leczeniu białaczki), atacicept (rekombinowane białko inhibicyjne wobec limfocytów B), denosumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG₂ przeciw RANKL – w Polsce leczenie osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, powikłań kostnych w raku gruczołu krokowego, profilaktyka kostna w przerzutach do kości guzów litych), tofacytynib (inhibitor kinazy JAK1, 2 i 3 oraz słaby inhibitor kinazy TyK2), fostamatynib (inhibitor kinazy Syk – dopuszczony w USA), secukinumab (anty-IL-17a) – **boLMPCh obecnie używane**;

- kanakinumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące IL-1b), sirukumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące IL-6) – **boLMPCh w fazie testu**;
- CT-P13, SB2 (infliksymab biopodobny), SB4, GP2015 (etanercept biopodobny), CT-P10 (rytuksymab biopodobny), BI695501 (adalimumab biopodobny – tylko USA), ABP501 (adalimumab biopodobny – USA i UE), SB5 (adalimumab biopodobny – tylko UE) – **bpLMPCh obecnie używane**. W 2017 r. 25 leków w grupie;
- CHS-0214, HD203, LBEC0101 (etanercept biopodobny) – **bpLMPCh w fazie testu/przed rejestracją** [1, 10–12].

Nadal najpowszechniej stosowany jest metotrekسات (ksLMPCh) [22]. Z powodu nieznamościi biomarkerów odpowiedzi terapeutycznej i toksyczności, leki (w tym biologiczne) dają tylko ograniczony efekt, a nieosiągalność remisji wydłuża farmakoterapię. Dostępne klasyfikacje choroby bazują wyłącznie na obrazie klinicznym, choć powinny na klasyfikacji molekularnej z odrębnymi prognozami i schematami leczenia [1, 23, 24].

Nowe kierunki w farmakoterapii koncentrują się na stymulowaniu odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Wcześniej w pierwszym przypadku podkreślano funkcję limfocytów T typu 1. Ostatnio jednak częściej zwraca się uwagę na Th17 odpowiedzialne za produkcję IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22, a niezależnie od nich na TNF-alfa. Brak w pełni wiarygodnej informacji o limfocytach T (w dużych ilościach gromadzących się w zapalnej błonie maziowej) wyklucza zastosowanie terapeutyczne cyklosporyny [25]. Pewne jest jednak, że leczenie wymaga użycia środków o bardzo szerokim spektrum obejmującym:

- monocyty, makrofagi, neutrofile, bazofile, eozynofile, erytrocyty, komórki dendrytyczne i megakariocyty/ płytki krwi – komórki mieloidalne;

- komórki produkujące IL-12, IL-15, IL-18, IL-6, IL-32 – komórki dendrytyczne plazmacytoidów;
- cząsteczki HLA typu II;
- cząsteczki aktywujące i stymulujące prezentację limfocytów T.

Zaleca się leki przerywające interakcję CD28 z CD80/CD86 [26, 27]. Innym sposobem jest oddziaływanie na TNF-alfa, wobec którego potwierdzono wpływ na rozregulowanie autokontrolnych mechanizmów limfocytów T. Badania mechanizmów odpowiedzi humoralnej w RZS wykazały aktywność APRIL (ligandu wywołującego proliferację limfocytów T), stymulatora limfocytów B (BLyS), a także chemokin CC i CXC [28]. Ponadto, w terapii rytuksymabem wykazano patogenną funkcję CD 20+ limfocytów B. Polega ona na pobudzeniu interleukiny-6, TNF alfa, limfotoksyny-b lub TNF-c [29]. Kompleksowa farmakoterapia wymaga uwzględnienia szlaku przenikania neutrofili ze szpiku do błony maziowej, w tym czynników transportowych. W tym przypadku podkreśla się rolę zwłaszcza makrofagów-CSF, granulocytów-CSF i granulocyto-makrofagów-CSF [30]. Makrofagi uwalniając TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, reaktywny tlen i azot odpowiadają za stan zapalny. Same aktywowane są przez: TLR (2-4 i 8) i NOD (domeny oligomeryzacyjne wiążące nukleotydy, m.in. kompleksy immunologiczne lipoprotein, agonistów receptora X wątroby i receptora aktywowanego proteazą 2). W przypadku cytokin, również wśród aktywatorów makrofagów wykazano powinowactwo do mikroRNA-155 [31]. Podobną do neutrofili rolę pełnią jeszcze komórki tuczne. Szczegółowe punkty uchwytu potwierdzają udział układu odpornościowego w stymulacji procesów zapalnych. Przemawia za tym również korelacja między wzrostem cytokin i chemokin a stopniem progresji, począwszy od IL-13, 14, 15 i stymulacji pośredniej poprzez limfocyty T i komórki podścieliska, a skończywszy na ekspresji cząsteczek adhezyjnych, rozregulowaniu limfocytów T, reakcji bólowej i angiogenezie. Wiodącą cytokiną pozostaje TNF-alfa [32–34]. W farmakoterapii RZS udowodniono skuteczność blokowania IL-1a, IL-1b, IL-18 i IL-19 (rodzina interleukin 1), odpowiedzialnych za pobudzenie leukocytów, komórek śródbłonna, chondrocytów i osteoklastów. Równie skuteczną metodą jest zablokowanie szlaków metabolicznych: JAK, śledzionowej kinazy tyrozynowej, NF-kb i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38. Tofacytynib o takim mechanizmie działania i fostamatynib o hamującym wpływie na śledzionową kinazę tyrozynową dowiodły skuteczności w próbach klinicznych. Z wyjątkiem kinazy białkowej aktywowanej p38, wszystkie szlaki metaboliczne mają więc skuteczne inhibitory [35]. Rola cytokin nie ogranicza się do powodowania odpowiedzi zapalnej,

lecz rozszerza na osteoklastogenezę. Na ten proces wpływają jednak również inne predyktory, m.in. prolaktyna, kortykosteroidy, parathormon, peptyd związany z parathormonem. Konkurencyjną wobec kaskady pobudzenia osteoklastogenezы jest blokada receptora RANKL [36, 37]. Nadal decydującą rolę przypisuje się jednak limfocytom T.

Wśród działań niepożądanych farmakoterapii podkreśla się śmiertelne epizody sercowo-naczyniowe, jednak wykluczono odpowiedzialność glikokortykosteroidów czy NLPZ [38]. Badania dowodzą wpływu mediatorów stanu zapalnego, polegającego na aktywacji komórek śródbłónki naczyniowego z następową niestabilnością płytek miażdżycowych. Pogłębione badania wykazały udział wątrobowych reagentów czynników zapalnych: białka C-reaktywnego, białka wiążącego mannozę, elementów dopełniacza, ferrytyny, ceruloplazminy, a także amyloidu A, haptoglobiny, serpin i alfa-2-makroglobulin (czynnik inhibicyjny). Te same reagenty odpowiadają jednak za śmiertelne epizody sercowo-naczyniowe również u osób zdrowych. W grupie odległych skutków wymienia się insulinooporność tkanki tłuszczowej i mięśni [39]. Ponieważ celem leczenia jest niselektywna prewencja antygenów mogących oddziaływać na tkankę, u chorych stwierdza się obniżenie zarówno HDL, jak i LDL. Spośród leków stosowanych w RZS, statyny przywracają za to równowagę lipidową i w konsekwencji kompensują skutki wyindukowanej insulinooporności [40].

Jednak prednizolon zwiększa śmiertelność przy niezdolności do hamowania choroby [41]. Najwyższą skuteczność LMPCh odnotowano dla pierwszych 6 miesięcy [42]. LMPCh pozostają złotym standardem farmakoterapii, także z powodu minimalnych działań niepożądanych [43]. Najwyższą skuteczność ma terapia skojarzona metrotoksatu z sulfasalazyną i hydroksychlorochiną [44]. Na tym tle azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyny czy D-penicylloaminy dają efekt uboczny immunosupresji.

Mechanizmy działania leków

Mechanizm działania pochodnych kwasu arylopropionowego (ibuprofen, naproxen, ketoprofen) polega na niselektywnej inhibicji COX prowadzącej do przekształcenia kwasu arachidonowego w prostaglandyny H₂ (PGH₂), aż do funkcjonalnie zróżnicowanych form (mediatory bólu, zapalenia i gorączki). Oddziaływanie n-arylo-podstawionych pochodnych kwasu antranilowego (diklofenak) to inhibicja niselektywna o roli przeciwzapalnej, ograniczonej przeciwbólowej i przeciwgorączkowej. Heterocykle diarylo-5-członowe (celekokib) wykazują mechanizm inhibicji selektywnej (COX-2) [45]. Mechanizm glikokortykosteroidów, dzięki strukturze lipofilowej, polega na przenikaniu przez błonę

cytoplazmatyczną i łatwym aktywowaniu cytoplazmatycznego receptora GCR. Kompleks glikokortykosteroid-receptor wiąże się następnie z elementami odpowiedzi glikokortykosteroidowej – GRE w jądrowym DNA, prowadząc do ekspresji genów odpowiedzialnych za produkcję białek przeciwzapalnych. To oddziaływanie uzupełnia się o inhibicję genów kodujących białka prozapalne [46]. Związki złota hamują b-glukuronidazy, elastazy, reduktazy tioredoksyny (TrxR), a także katepsyny B i C. Ich oddziaływanie rozszerza się na hamowanie infiltracji leukocytów, modulowanie adhezji neutrofilii i modyfikację aktywności makrofagów. Ponadto, metabolity leków bezpośrednio wiążąc się z receptorami limfocytów T blokują sygnalizację antygenową [47]. Auranofina wyhamowuje transkrypcję kompleksu białkowego NF-kb i w ten sposób zmniejsza wydzielanie zapalnych enzymów COX-2 [48]. Pozostałe czynniki odpowiedzi zapalnej to: tlenek azotu, TNF-a, IL-1b i IL-6. Azatiopryna blokuje amidofosforybozylotransferę i pośrednio syntezę puryn w procesie proliferacji limfocytów T i B. Ponadto, uniemożliwia pełną aktywację już zsyntetyzowanych limfocytów T, a u dojrzałych wywołuje apoptozę [49]. Leflunomid hamuje dehydrogenazę dwuwodorotlenkową enzymu mitochondrialnego (DHODH), a także wymusza syntezę monofosforanu urydyny (rUMP) *de novo*, utrudniając szybkie namnażanie limfocytów T [50]. Kwas mykofenolowy działa inhibicyjnie na dehydrogenazę inozyno-50-monofosforanową i zmniejsza tetrahydrobiopterynę. Efektem jest zaburzenie syntezy limfocytów T, jak i B, a poprzez hamowanie ich rekrutacji do miejsc zapalnych przeciwdziałanie odpowiedzi zapalnej. Kierunkiem oddziaływania przeciwzapalnego jest ograniczenie drażniącego działania metabolitów [51]. Cyklosporyna blokuje kalcyneurynę, a poprzez wiązanie z cyklofiliną blokuje uwalnianie cytokin (wcześniej hamując defosforylację czynnika jądrowego aktywnych limfocytów Th) [52]. Cyklofosfamid alkiluje CD4, CD25 i limfocyty Treg (czynnik – iperyt azotowy), eliminując je wraz z TNF 1 i pozostałymi czynnikami wzrostu [53]. Metotreksat hamuje limfocyty T i B oraz cząsteczki adhezyjne. Inhibicja obejmuje reduktazę dihydrofilianową (DHFR), metylotransferazy, a także enzymy uczestniczące w metabolizmie puryn. Ponadto, wywołuje apoptozę już wykształconych limfocytów, wcześniej zwiększając ich wrażliwość na CD95. Równoległe działanie przeciwzapalne polega na blokowaniu IL-1 [54]. Sulfasalazyna wywiera efekt tłumiący wobec NF-kb poprzez blokowanie kinaz Ikb a i b. Jej metabolit, sulfapirydyna, również ma działanie przeciwartretyczne [55]. D-penicylamina redukuje liczbę limfocytów T, hamuje produkcję IL-1 i zaburza funkcje makrofagów [56]. Hydroksychlorochinina

alkalizuje lizosomy (Ph 4 do Ph 6), prowadząc do zmniejszenia chemotaksji, fagocytozy i produkcji ponadtlenków przez neutrofile. Ponadto, hamuje produkty nieswoistej odpowiedzi zapalnej (neuro-przekaźniki dla receptorów TLR) [57].

Leki biologiczne

boLMPCh zostały wprowadzone w 1998 r. Zatrzymują postęp choroby nawet w 63,8% przypadków [58]. Kryterium włączenia są wysokie miana OB lub CRP, jednak warunkiem kontynuacji leczenia jest obniżenie parametrów przynajmniej o 20%, przy zmniejszeniu liczby zapalnie zmienionych stawów co najmniej o połowę [59]. boLMPCh, zwykle przeciwnowotworowy czynnik martwicy (anty-TNF-alfa), kojarzone są z jednym z ksLMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochinina) [58]. Nieskuteczność wymusza zastąpienie kombinacją z innym anty-TNF-alfa, najlepiej o innym punkcie uchwytu, rytuksymabem, albo z jednym z antagonistów kinazy JAK (tofacytynib, baricytynib). Najnowsze badania kliniczne potwierdzają zasadność tego modelu jako opcji z wyboru w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu [22]. Badania wykazały korelację między profilem serologicznym a skutecznością wybranych schematów farmakoterapii. Okazało się również, że choroby serologiczne nie zmniejszają efektywności anty-TNF-alfa, a HIV nie obniża skuteczności abataceptu, tocilizumabu ani rytuksymabu. Przeciwskazaniem do anty-TNF-alfa są jednak: gruźlica, stwardnienie rozsiane, rak i niewydolność serca [60].

Bezpieczeństwo terapii wymaga stałej kontroli wskaźników immunosupresji. Ryzyko infekcji w RZS wynosi 3–6%. Należy dążyć do redukcji dawki glikokortykosteroidów lub wybierać możliwie najbezpieczniejsze leki biologiczne (abatacept, rytuksymab, etanercept) [61]. Warunkiem wdrożenia anty-TNF-alfa jest jeszcze badanie przesiewowe w kierunku kłopotoku, zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV. W przypadku blokerów IL-6 przed włączeniem wymaga się testów hematologicznych. Kontynuację leczenia abataceptem lub rytuksymabem uzależnia się od monitorowania poziomów CD19 i immunoglobulin. Niezależnie od tego, rutynowo wszystkim pacjentom zaleca się szczepienia przeciw grypie, zapaleniu płuc i półpaścowi [62].

Wnioski

1. Pełna skuteczność farmakoterapii wymaga szczegółowego poznania immunopatologicznych mechanizmów rzs. Dotąd dobrze rozpoznano tylko mechanizmy regresji, a schematy leczenia bazują na obrazie klinicznym. Zaleca się

natomiast armakoterapię dobraną do klasyfikacji molekularnej.

2. Leki biologiczne oferują nawet ponad sześćdziesięcioprocentową skuteczność, która jednak spada dramatycznie u pacjentów niereagujących na ksLMPCh. Rekomenduje się staranny dobór pacjentów, schematy leczenia drugiego i trzeciego rzutu, a także szybkiego wyłączenia terapii w razie definitywnej nieskuteczności.
3. W 2017 r. na rynku europejskim znanych było 25 leków z grupy boLMPCh. Sposób wprowadzania bsLMPCh regulowało pierwsze w świecie ustawodawstwo w sprawie leków biopodobnych.
4. Dotychczasowe metanalizy z prób klinicznych dowiodły porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa biopodobnych zamienników boLMPCh. Badania nie wykazały większej liczby działań niepożądanych bsLMPCh ani w trakcie, ani po zakończeniu terapii.

Otrzymano: 2019.05.10 · Zaakceptowano: 2019.05.17

Piśmiennictwo

1. Alam J. et al.: Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 2017, 92: 615–633.
2. Firestein G.S.: Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003, 423: 356–361.
3. Invernizzi P.; Gershwin ME. The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2009, 33(3–4): 290–299.
4. Dighiero G., Rose N.R.: Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunol Today* 1999, 20: 423–428.
5. Davidson A. Diamond B.: Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001, 345: 340–350.
6. Silman A.J.; Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002, 4: 265–272.
7. Gabriel S.E.: The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2001, 27: 269–281.
8. Lajas C., Abasolo L., Bellajdel B. et al.: Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003, 49: 64–70.
9. Buyon J.P.: The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 1998, 63: 281–287.
10. Smolen J.B., van der Heijde D., Machold K.P. et al.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014, 73: 3–5.
11. Kucharz E.J., Stajszycki M., Batko B. et al.: Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. *Forum Reumatol.* 2017, 3(4): 191–204.
12. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017, 76: 960–977.
13. Jones G., Halbert J., Crotty M. et al.: The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* 2003, 42: 6–13.
14. Balagué C., Kunkel S.L., Godessart N.: Understanding autoimmune disease: new targets for drug discovery. *Drug Discov Today* 2009, 14: 926–934.
15. McInnes I.B., Schett G.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011, 365: 2205–2219.
16. Bradfield P.F., Amft N., Vernon-Wilson E. et al.: Rheumatoid fibroblast-like synoviocytes overexpress the chemokine stromal cell-derived factor 1 (CXCL12), which supports distinct patterns and rates of CD4+ and CD8+ T cell migration within synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 2472–2482.
17. Crofford L.J.: Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013, 15(Suppl 3): S2.

18. Żuk B., Księżopolska-Orłowska K.: Standardy leczenia. Ochrona stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Czynności dnia codziennego*. Reumatologia 2009, 47(4): 193–201.
19. Małydk P., Michałak C.: Działania naprawcze i projekty w toku. Miejsce reumortopedii w procesie leczenia chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2007, 45(1): 37–40.
20. Bednarek A., Samborski W.: Leczenie biologiczne w reumatologii. [W:] Z. Adamski, K. Linke, W. Samborski (red.). *Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii*. Poznań: Wyd. Med. Termica. 2010, s. 285–303.
21. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al.: Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010, 62: 2569–2581.
22. Felis-Giemza A.: Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników złej prognozy. *Forum Reumatol.* 2017, 3(2): 57–64.
23. Klareskog L., Rönnelid J., Lundberg K. et al.: Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008, 26: 651–675.
24. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K.: Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009, 361: 888–898.
25. Lebre M.C., Jongbloed S.L., Tam S.W. et al.: Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am. J Pathol.* 2008, 172: 940–950.
26. Pitzalis C., Jones G.W., Bombardieri M. et al.: Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2014, 14: 447–462.
27. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. et al.: Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 2005, 174: 864–870.
28. Edwards J.C., Szczepański L., Szechiński J. et al.: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004, 350: 2572–2581.
29. Hamilton J.A.: GM-CSF as a target in inflammatory/autoimmune disease: current evidence and future therapeutic potential. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015, 11: 457–465.
30. Shichita T., Ago T., Kamouchi M. et al.: Novel therapeutic strategies targeting innate immune responses and early inflammation after stroke. *J Neurochem.* 2012, 123: 29–38.
31. Raza K., Falciani F., Curnow S.J. et al.: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005, 7: R784–795.
32. Brennan F.M., McInnes I.B.: Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008, 118: 3537.
33. Thalayasingam N., Isaacs J.D.: Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011, 25: 549–567.
34. Kremer J.M., Bloom B.J., Breedveld F.C. et al.: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2012, 64: 1487.
35. Tyrovala J.B., Odont XX. The „Mechanostat Theory” of Frost and the OPG/RANKL/RANK System. *J Cell Biochem.* 2015, 116(12): 2724–2729.
36. Martin T.J., Sims N.A.: RANKL/OPG; Critical role in bone physiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015, 16(2): 131–139.
37. Auger I., Roudier J.: A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK. Implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *J Clin Invest.* 1997, 99: 1818.
38. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P. et al.: Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014, 35(9): 578–589.
39. Wong B.W., Meredith A., Lin D. et al.: The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012, 28: 631–641.
40. Wasko M.C.M., Dasgupta A., Ilse Sears G. et al.: Prednisone Use and Risk of Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: Moderation by Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res.* 2016, 68: 706–710.
41. Soliman M.M.: Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum. Dis.* 2011, 70: 583–589.
42. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al.: Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69(9): 1903–1913.
43. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicco J. et al.: Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69(1): 203–212.
44. Tausche A.K., Alten R., Dalbeth N. et al.: Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology.* 2017, 56(12): 2170–2178.
45. Rao P., Knaus E.E.: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008, 11(2): 81–110.
46. Stahn C., Lowenberg M., Hommes D.W. et al.: Molecular mechanism of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2007, 275(1–2): 71–78.
47. James L.R.A., Sluyter R., Dillon C.T. et al.: Effects on Gold Nanoparticles and Gold Anti-Arthritic Compounds on Inflammation Marker Expression in Macrophages. *Aust J Chem.* 2017, 70(9): 1057–1068.
48. Sutton B.M.: Gold compounds for rheumatoid arthritis. *Gold Bull* 1986, 19(1): 15–16.
49. Elion G.B.: The Pharmacology of Azathioprine. *Ann N Y Acad Sci.* 1993, 685(1): 401–407.
50. Fox R.I., Herrmann M.L., Frangou C.G. et al.: Mechanism of Action for Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *Clin Immunol.* 1999, 93(3): 198–208.
51. Shaw L.M., Korecka M., Venkataramanan R. et al.: Mycophenolic Acid and Pharmacokinetics Provide a Basis for Rational Monitoring Strategies. *Am J Transplant.* 2003, 3(5): 534–542.
52. Fahr A.: Cyclosporin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24(6): 472–495.
53. Fleming R.A.: An Overview of Cyclophosphamide and Ifosfamide Pharmacology. *Pharmacotherapy* 1997, 17:146–154.
54. Inoue K., Yuasa H.: Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014, 29(1): 12–19.
55. Plosker G.L., Croom K.F.: Sulfasalazine. *Drugs* 2005, 65(13): 1825–1849.
56. Akahoshi T., Wada C., Endo H. et al.: Expression of Monocyte Chemoattractant and Activating Factor in Rheumatoid Arthritis. Regulation of Its Production in Synovial Cells by Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Rheumatol.* 1993, 36(6): 762–771.
57. Rainsford K.D., Parke A.L., Clifford-Rashotte M. et al.: Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 2015, 23(5): 231–269.
58. Jarecka M., Borowicz P.: Rekombinowane leki biologiczne w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Farm Pol.* 2009, 65(8): 540–548.
59. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al.: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008, 372(9636): 375–382.
60. Maneiro R.J., Salgado E., Carmona L. et al.: Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013, 43(1): 9–17.
61. Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al.: The risk of serious infection with biologics in treating patients with rheumatoid arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet* 2015, 386(9990): 258–265.
62. Jones G., Nash P., Hall S.: Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust.* 2017, 5(206): 221–224.