Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Klaudia Dąbkowska¹, Magdalena Wojdas¹, Katarzyna Winsz-Szczotka¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Katarzyna Winsz-Szczotka, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, winsz@sum.edu.pl

Juvenile idiopathic arthritis – diagnostic and therapeutic procedures

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of autoimmune or autoinflammatory joint diseases that may contribute to the disability of an afflicted child, due to disturbances in the structure and function of the osteoarticular system. The etiopathogenesis of JIA is a complex and not fully understood. Initiation of the inflammatory process, which underlying the discussed pathology, is under influence of genetic predisposition and adverse environmental factors. The inflammation, in its aggressive course, quickly leads to significant structural and functional changes in the osteoarticular system. Therefore, it is important to introduce effective pharmacotherapy, which protects the patient against the development of disability. Guidelines for the pharmacotherapy of children with JIA include the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticosteroids, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and biological treatment. Currently, there is no fully effective treatment for JIA, so it is crucial to find drugs, or a combination of drugs, that have significant therapeutic efficacy.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, disease-modifying anti-rheumatic drugs, biological treatment.

© Farm Pol, 2019, 75 (1): 34–43

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – epidemiologia i etiopatogeneza

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to przewlekła, heterogenna grupa autoimmunologiczno-zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym. Objawy w postaci bolesności i obrzęku stawów, długotrwałej gorączki, nawracających

wysypek skórnych czy zapalenia błon surowiczych, pozwalające na rozpoznanie choroby, występują u dziecka przez co najmniej sześć tygodni [1, 2]. W procesie diagnostycznym MIZS należy u chorego wykluczyć obecność innych jednostek chorobowych, przebiegających z zapaleniem struktur stawowych. Do tych ostatnich schorzeń należą zapalenia stawów typu infekcyjnego, reaktywnego, alergicznego i toksycznego, a także artropatie występujące w przebiegu chorób autoimmunologicznych, nowotworowych, chorób krwi, chorób metabolicznych oraz niezapalne choroby tkanki łącznej – fibromialgia czy gościec psychogeny. Ponadto, w rozpoznaniu schorzenia istotne znacznie mają, obok wieku dziecka w chwili zachorowania oraz minimalnego czasu trwania choroby, także liczba zajętych stawów, występowanie objawów pozastawowych, obecność czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*) we krwi pacjenta oraz stwierdzenie w wywiadzie lekarskim rodzinnych uwarunkowań choroby. Z uwagi na niejednorodność obrazu klinicznego choroby, obserwowanego w czasie wspomnianych wyżej sześciu pierwszych tygodni trwania schorzenia, oraz odmienności w wynikach laboratoryjnych badań diagnostycznych, Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, *International League of Associations for Rheumatology*), wyróżniła sześć, scharakteryzowanych w tabeli 1, typów klinicznych omawianej patologii [1–3].

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży, ujawniającą się częściej u dziewczynek w stosunku do występowania u chłopców. Wyjątek stanowi postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien, która

Tabela 1. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS [2, 3, 5].

Table 1. Clinical symptoms of individual types of JIA [2, 3, 5].

Typ MIZS	Objawy zawarte w definicji wg ILAR	Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	Zapalenie jednego lub więcej stawów z towarzyszącą gorączką trwającą co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz występowanie co najmniej jednego z wymienionych objawów: <ul style="list-style-type: none"> · nawracające wysypki skórne, · uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, · powiększenie wątroby i/lub śledziony, · zapalenie błony surowiczej. 	<ul style="list-style-type: none"> · symetryczne zapalenie stawów (najczęściej stawy biodrowe, nadgarstkowe, odcinek szyjny kręgosłupa), bóle stawów i tkiwość mięśni · gorączka wynosząca co najmniej 39°C pojawiająca się jedno- lub dwukrotnie w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami · wysypka o barwie łososiowej zlokalizowana na tułowi i twarzy towarzysząca gorączce, ustępująca wraz z obniżeniem temperatury ciała · zapalenie osierdzia przebiegające z dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie opłucnej lub otrzewnej
Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	<ul style="list-style-type: none"> · postać przetrwała – zapalenie obejmujące mniej niż 4 stawy (w pierwszych sześciu miesiącach trwania choroby) · postać rozszerzająca się – zapalenie obejmujące więcej niż 4 stawy (w pierwszych sześciu miesiącach trwania choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> · zapalenie dużych stawów, tj. kolanowego, łokciowego, skokowego, niesymetryczne wraz z obrzękiem i zaburzeniem ruchomości · rzadkie stany podgorączkowe
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(+)	Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych sześciu miesiącach trwania choroby)	<ul style="list-style-type: none"> · symetryczne zapalenie stawów rąk oraz stóp · deformacje struktur stawowych pod postacią „palców butonierkowatych” lub „łabędzych szyjek” wynikające z przykurczu lub przeprostu stawów palców · guzki reumatoidalne zlokalizowane na przedramieniu lub rękach · zmiany pozastawowe: zapalenie naczyń skóry, gorączka, krwawienia z przewodu pokarmowego, nefropatia, zawał serca, wady zastawkowe
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(-)	Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych sześciu miesiącach trwania choroby)	<ul style="list-style-type: none"> · asymetryczne zapalenie stawów z towarzyszącym bólem i obrzękiem, najczęściej dotyczące stawu kolanowego, nadgarstka, łokciowego, skokowego · zapalenie błony maziowej stawów · przykurcz zgięciowy, sztywność stawów · objawy pozastawowe: osłabienie, stany podgorączkowe, utraty masy ciała
Łuszczykowe zapalenie stawów	Zapalenie stawów z towarzyszącą łuszczyką lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów: <ul style="list-style-type: none"> · zapalenie palców (dactylitis), · onycholiza (zmiany łuszczykowe na paznokciach). · występowanie łuszczyki u krewnego pierwszego stopnia. 	<ul style="list-style-type: none"> · zapalenie stawów kolanowych, skokowych, palców rąk, śródstopia, biodrowych, krzyżowo-biodrowych · zapalenie palców rąk oraz stóp pod postacią „palców kielbaskowatych” · zmiany skórne pod postacią łuszczyki pospolitej zlokalizowane najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw naparstka”) · objawy pozastawowe: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawkowe, choroba śródmiąższowa płuc
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów: <ul style="list-style-type: none"> · ból stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej trwający obecnie lub stwierdzony w przeszłości, · obecność antygenu HLA B27, · początek zapalenia stawów u chłopców po 6 roku życia, · ostre zapalenie błony naczyniowej oka, · występowanie u krewnego pierwszego stopnia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit, objaw Reitera lub ostre zapalenie błony naczyniowej oka. 	<ul style="list-style-type: none"> · zapalenie przyczepów ścięgien obejmujące połączenie ścięgna Achillesa z kością piętową, rozciągnięte podeszwy, śródstopie, przyczepy ścięgna miednicy lub kręgosłupa lędźwiowego z towarzyszącym obrzękiem i tkiwością · zapalenie stawów dotyczące głównie bioder lub innych stawów dolnej części ciała

około trzy razy częściej rozpoznawana jest u przedstawicieli płci męskiej. Wspomniana predyspozycja dziewczynek wynika prawdopodobnie z pobudzającego wpływu estrogenów na układ immunologiczny, którego hiperaktywność leży u podstaw rozwoju MIZS [2]. Zachorowalność na MIZS pozostaje w zależności, obok płci pacjenta, także od uwarunkowań etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych. Pomimo że dane epidemiologiczne

dotyczące występowania omawianego schorzenia są niejednorodne i często odmienne, to przyjmuje się, że częstość występowania omawianej artropatii waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 tysięcy dzieci ogólnoswiatowej populacji. Zgodnie z najnowszymi danymi, w Polsce rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań na 100 tysięcy dzieci. Występujące różnice w danych epidemiologicznych wynikają prawdopodobnie

z niejednorodnych definicji i kryteriów rozpoznania artropatii stosowanych w różnych rejonach świata oraz ekspozycji dzieci predysponowanych genetycznie na odmienne wpływy czynników środowiskowych [1, 4–7].

Etiopatogeneza MIZS jest złożona i dotychczas nie została w pełni poznana. Na inicjację procesu zapalnego, leżącego u podstaw omawianej patologii, mają wpływ zarówno predyspozycje genetyczne, jak i niekorzystne oddziaływania czynników środowiskowych, w tym stresu czy infekcji. Wśród tych ostatnich czynników, mających znaczący udział w ujawnieniu się artropatii lub zaostrzających chorobę, należy wymienić parwowirusa B19, wirusy: grypy A, Epstein-Barr, różyczki czy nagminne zapalenie przyusznicy oraz bakterie: paciorkowce grupy A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* czy *Borrelia burgdorferi*. Ryzyko zachorowania na MIZS zwiększają szczególnie, wymagające hospitalizacji, infekcje dróg oddechowych, przewodu pokarmowego czy skóry, występujące u dzieci do pierwszego roku życia [4, 8–10].

Tezę o udziale czynników infekcyjnych w etiopatogenezie MIZS potwierdza fakt obecności we krwi pacjentów przeciwciał rozpoznających białka bakteryjne szoku cieplnego czy też lipidu A bakterii Gram-ujemnych. Przypuszcza się, że fragmenty bakteryjnych peptydoglikanów są transportowane do stawu poprzez makrofagi i komórki dendrytyczne indukując kolejne ogniwa łańcucha procesu zapalnego [2]. Wspólnie, wymienione czynniki, zakłócają prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, w konsekwencji prowadząc do hipersekcji cytokin prozapalnych, w tym – czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor*) oraz interleukiny 1 (IL – *interleukin*), czy IL-6, przez makrofagi, komórki dendrytyczne oraz limfocyty T. Te ostatnie komórki, aktywowane przez antygen, migrują z krwi do błony maziowej stawów, inicjując napływ do tych regionów tkankowych kolejnych komórek zapalnych. W efekcie, dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego toczącego się pierwotnie w obrębie błony maziowej stawów, a następnie rozszerzającego się na tkanki okołostawowe, przyczepy ścięgien i mięśnie [11]. Spośród wymienionych związków o charakterze prozapalnym, głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju MIZS jest TNF- α . Czynnikiem ten, syntetyzowany głównie przez monocyty i makrofagi, uczestniczy niemal we wszystkich etapach odpowiedzi zapalnej. I tak, dowiedziono, że TNF- α wzmacnia naciekanie tkanek przez leukocyty, aktywuje komórki układu odporności wrodzonej oraz indukuje wytwarzanie IL-1, IL-6 i innych mediatorów zapalenia, jak również czynników wzrostu.

Ponadto, zapoczątkowuje odpowiedź nabytą poprzez pobudzenie dojrzewania komórek dendrytycznych, a współdziałając z innymi cytokinami stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów B, T i komórek cytotoksycznych. Omawiany czynnik zdolny jest także do podtrzymywania odpowiedzi zapalnej w obrębie stawów, co zachodzi poprzez aktywację makrofagów, synowiotocytów o typie fibroblastów, jak również stymulację syntezy innych prozapalnych cytokin. Znany jest także jego wpływ na przemiany kataboliczne komponentów macierzy pozakomórkowej struktur kostno-stawowych, zachodzący zarówno poprzez aktywowanie enzymów degradujących je, w tym metaloproteinaz, jak i wzmacnianie resorpcji kości, poprzez promowanie aktywności osteoklastów, przy udziale – syntetyzowanej przez aktywowane limfocyty T – cytokiny RANKL (*receptor activator of NF- κ B ligand*) [2, 8, 9, 11, 12].

Tezę, opisującą obecność uwarunkowań genetycznych do wystąpienia choroby potwierdza fakt częstszej zapadalności na MIZS wśród członków rodzin, w których choroba już występowała. Wykazano, że u rodzeństwa dzieci chorych na MIZS, artropatia może się rozwinąć 15–30-krotnie częściej. Należy jednakże wskazać, że omawiane schorzenie nie jest chorobą przekazywaną genetycznie, jednakże do jej ujawnienia przyczyniają się antygeny głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) u ludzi tzw. kompleksu HLA (*human leukocyte antigen*). Geny układu HLA położone są na krótszym ramieniu chromosomu szóstego, a ich produkty regulują procesy wiązania i prezentacji antygenów limfocytom T. Zaobserwowano silną asocjację pomiędzy występowaniem u pacjentów określonych alleli HLA, czyli poszczególnych wersji danego genu, a rozwojem określonych typów artropatii. Uważa się także, że pewne zestawy cząsteczek antygenowych HLA przeciwdziałają autoagresji oraz zmianom destrukcyjnym w układzie ruchu, hamując ujawnienie się artropatii. Omawiane allele przedstawiono na **rycynie 1** [2, 4, 6, 9, 13, 14].

Na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób o podłożu autoimmunologicznym, w tym MIZS, wpływa także polimorfizm genów, niepowiązanych z układem HLA, których produkty wpływają na przebieg nabytej odpowiedzi immunologicznej. Do produktów tych należą cytokiny i ich receptory, peptydy sygnałowe inicjujące bądź blokujące reakcje odpornościowe czy białka receptorowe dla limfocytów. Szczególne znaczenie w powyższym procesie przypisuje się zaburzeniom strukturalnym w regionie TRAF1/C5 w obrębie chromosomu 9, który skutkuje zaburzeniem przekazywania TNF- α – zależnego oraz zmianom w układzie dopełniacza [2, 9, 15].

Rycina 1. Zależności pomiędzy typem MIZS a różnymi genami układu HLA [2, 6, 9, 13].

Figure 1. Dependencies between the type of JIA and HLA genes [2, 6, 9, 13].

Diagnostyka młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Rozpoznanie MIZS ze względu na złożoną etiopatogenezę, heterogenność objawów klinicznych oraz brak charakterystycznych objawów schorzenia jest procesem złożonym. Dlatego też poszukuje się biomarkerów, tj. wskaźników biologicznych, których jakościowa i ilościowa ocena pozwoliłaby na szybkie potwierdzenie rozpoznania artropatii z następowym wdrożeniem właściwej terapii. Zastosowanie skutecznego leczenia, poprzedzone dokładną diagnostyką choroby, może – poprzez kontrolę procesu zapalnego i łagodzenie bólu – chronić przed trwałym uszkodzeniem stawów i umożliwić pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie. Obecnie, brak jest charakterystycznego biomarkera pozwalającego na jednoznaczne rozpoznanie MIZS oraz monitorowanie skuteczności jego leczenia. Należy wskazać, że idealnym biomarkerem powinien być związek mierzalny standaryzowanymi, zwalidowanymi, powszechnie dostępnymi metodami, obdarzony odpowiednią czułością i swoistością, którego wartości stężeń w materiale biologicznym odzwierciedlałyby

dysfunkcję układu kostno-stawowego już we wczesnych fazach schorzenia [16, 17].

Wyniki laboratoryjnych badań diagnostycznych, w tym – hematologicznych, biochemicznych, mikrobiologicznych, mimo iż nie stanowią jednoznacznego potwierdzenia rozpoznania, są pomocne w klasyfikowaniu pacjentów do poszczególnych postaci MIZS, wykluczaniu u nich innych chorób przebiegających z zapaleniem stawów, w ocenie aktywności choroby, ocenie zmian w obrębie narządów wewnętrznych, jak też i w monitorowaniu przebiegu choroby i jej leczenia. Wśród badań laboratoryjnych, wykorzystywanych w powyższych celach, wymienia się głównie podstawowe badania hematologiczne oraz badania biochemiczne, a także badania serologiczne – w tym RF, przeciwciała przeciwjądrowe czy przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi. Dodatkową funkcję w diagnostyce MIZS pełnią badania obrazowe. Zaliczamy do nich: badania radiologiczne, głównie klatki piersiowej i stawów, badania ultrasonograficzne, głównie jamy brzusznej i stawów, rezonans magnetyczny oraz badania scyntygraficzne kości. Powyższe metody pozwalają na wykluczenie złamań, przerostu czy dysplazji kości [18, 19].

Tabela 2. Ocena aktywności MIZS z użyciem wskaźnika JADAS [22].

Table 2. Evaluation of JIA activity using the JADAS scale [22].

1. Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS, visual analog scale), gdzie 0 = brak aktywności, a 10 = maksymalna aktywność.
2. Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka lub rodzica mierzona na 10-centymetrowej skali VAS, gdzie 0 = bardzo dobre samopoczucie, a 10 = bardzo złe samopoczucie.
3. Liczba stawów aktywnych, w których stwierdza się obrzęk; jeśli nie jest obecny, liczy się dodatkowo stawy z ograniczeniem ruchomości i wzmożonym uciepleniem, bólem lub tkliwością; ocenia się 71, 27 lub 10 stawów (JADAS71, JADAS27, JADAS10).
4. Wartość ESR, sformatowana do skali 0–10.

Tabela 3. Kryteria poprawy stanu klinicznego pacjenta ACR Pediatric [22].

Table 3. Criteria for improving the clinical state of the patient ACR Pediatric [22].

1. Liczba stawów z czynnym zapaleniem.
2. Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości.
3. Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS.
4. Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS.
5. Ocena niepełnosprawności z użyciem kwestionariusza CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).
6. Wartość CRP lub ESR.

Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Leżący u podstaw rozwoju MIZS stan zapalny, w swoim agresywnym przebiegu, szybko może prowadzić do znacznych strukturalno-funkcyjnych zmian w układzie kostno-stawowym. Istotne więc jest wprowadzenie skutecznej farmakoterapii zabezpieczającej pacjenta przed rozwojem niepełnosprawności. Stąd też leczenie, będące kombinacją metod farmakologicznych jak również technik niefarmakologicznych, zawsze ma na celu eliminację lub minimalizację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, a tym samym niedopuszczenie do rozwoju powikłań, w tym – dysfunkcji narządów wewnętrznych czy narządu wzroku [20].

Czynnikami mającymi znaczący wpływ na rodzaj stosowanej u pacjenta terapii są zarówno przebieg i aktywność procesu zapalnego, jak również obecność czynników złego rokowania, których stwierdzenie u chorego jest wskazaniem do zastosowania bardziej agresywnego leczenia. W postaci MIZS o początku uogólnionym do wspomnianych czynników złego rokowania zalicza się utrzymywanie się przez 6 miesięcy objawów układowej choroby, w tym – gorączki czy wysokich wartości wskaźników ostrej fazy, a ponadto zajęcie procesem zapalnym stawu biodrowego, szczególnie ze zmianami radiologicznymi w postaci zwężenia szpary stawowej czy nadżerek, a także destrukcja stawu krzyżowo-biodrowego. W postaci wielostawowej MIZS czynnikami złej prognozy są zmiany zapalne stawów biodrowych, kręgosłupa szyjnego, obecność we krwi RF oraz przeciwciał anty-CCP, a także

radiologicznie zdefiniowane dysfunkcje stawów w postaci zwężenia szpar stawowych i nadżerek kostnych. Natomiast, w postaci nielicznostawowej MIZS, do grupy omawianych czynników zalicza się zapalenie stawu biodrowego, kręgosłupa szyjnego, stawu skokowego lub nadgarstkowego, utrzymujące się podwyższone wartości laboratoryjnych wskaźników ostrej fazy, a w badaniu radiologicznym – obecność zwężenia szpar stawowych czy nadżerek kostnych [20–23].

Zastosowanie u chorego właściwej terapii wymaga oceny aktywności choroby, najczęściej z wykorzystaniem, scharakteryzowanej w tabeli 2, tzw. skali JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity*). Natomiast, wprowadzenie u chorego modyfikacji stosowanego sposobu leczenia wymaga oceny stanu klinicznego pacjenta, dokonywanego z użyciem ACR Pediatric 30, tj. skalą, której składowe scharakteryzowano w tabeli 3 [22].

JADAS oblicza się jako sumę punktów z 4 powyższych, przedstawionych w tabeli 2, zmiennych. Całkowite wyniki wynoszą odpowiednio: 0–101, 0–57 lub 0–40 dla poszczególnych wskaźników, tj. JADAS71, JADAS27 czy JADAS10 [22].

Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS), leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) oraz leków biologicznych. Przykłady leków należących do wymienionych powyżej grup wraz z drogami ich podania przedstawiono na rycinie 2, zaś procentowy ich udział w terapii MIZS przedstawiono na rycinie 3 [20, 22, 24].

Obecnie nie ma w pełni skutecznego leczenia MIZS, kluczowym jest zatem znalezienie leków, lub ich kombinacji, cechujących się znaczną skutecznością terapeutyczną. Strategie leczenia omawianej artropatii uwzględniają więc, zależne od postaci artropatii, stosowanie określonych grup farmaceutyków jako leków I, II, III oraz IV rzutu, co przedstawiono na rycinie 4 [20].

Stosowanie leków modyfikujących przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, zaś w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby stosuje się leczenie objawowe z wykorzystaniem NLPZ [20, 24].

Rycina 2. Grupy farmaceutyków stosowanych w terapii MIZS wraz z przykładami leków oraz drogą podania [20, 22, 25].

Figure 2. Drugs used in JIA therapy along with drug examples and administration route [20, 22, 25].

Rycina 3. Procentowy udział poszczególnych grup leków stosowanych w terapii MIZS [25].

Figure 3. Percentage of individual drug groups used in JIA therapy [25].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ należą do grupy powszechnie stosowanych w terapii MIZS farmaceutyków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz przeciwzapalnym. Do najczęściej stosowanych zalicza się m.in. ibuprofen, naproksen czy indometacynę. Mechanizm działania omawianych leków opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) oraz indukowanej (COX-2), tj. enzymów biorących udział w syntezie prostaglandyn, w tym prostaglandyny E2, będących mediatorami procesu zapalnego. Wiadomo także, że NLPZ hamują aktywność NF-κB, pełniącego znaczącą rolę w procesach odpornościowych

i zapalnych, poprzez między innymi regulację procesu transkrypcji genowej prozapalnych cytokin. Co więcej, działanie przeciwzapalne wymienianych leków wiąże się także z aktywacją przeciwzapalnych lipoksyn (głównie lipoksyny A) [25]. Należy jednakże wskazać, że stosowanie omawianych terapeutyków może wiązać się z rozwojem działań niepożądanych, w postaci reakcji alergicznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń funkcji wątroby czy nerek, a nawet supresji szpiku kostnego. Istnieje możliwość zastosowania NLPZ w postaci monoterapii, jednakże najczęściej podawane są w połączeniu z innymi lekami, zalecanymi w terapii MIZS. Na **rycynie 5** przedstawiono zestawienie najczęściej stosowanych NLPZ wraz z dawkowaniem zależnym od wieku pacjenta [23, 27, 28].

Rycina 4. Strategia leczenia poszczególnych postaci MIZS. ERA (enthesitis-related arthritis), zapalenie przyczepów ścięgnistych; GKS i.a., glikokortykosteroidy podawane dostawowo; GKS p.o., glikokortykosteroidy podawane doustnie; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh, leki modyfikujące przebieg choroby; IL (interneukin), interleukina; TNF (tumor necrosis factor), czynnik martwicy nowotworu [20].

Figure 4. Treatment strategy for individual forms of JIA. ERA, enthesitis-related arthritis; GCS i.a., intra-articular glucocorticosteroids; GCS p.o., oral glucocorticosteroids; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; IL, interneukin; TNF, tumor necrosis factor [20].

Rycina 5.

Dawkowanie najczęściej stosowanych w terapii MIZS NLPZ wraz z wiekiem, z którym możliwe jest ich zażycie [27].

Figure 5.

Dosage of the most commonly used NSAIDs in the therapy of JIA depending on age [27].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosterydy (GKS) stanowią kolejną grupę leków stosowanych w terapii MIZS. Związki te wpływają na modyfikację odpowiedzi immunologicznej, poprzez regulację transkrypcji genów kodujących białka odpowiedzialne za procesy zapalne, genów antyapoptotycznych czy genów kodujących białka regulujące proliferację komórki. Co więcej, obserwowany przeciwwzapalny efekt stosowania GKS stanowi wyraz wielokierunkowych wpływów tych leków na liczne procesy, w tym – napięcie i przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, indukcję syntezy lipokortyny 1, która hamując aktywność fosfolipazy A2 przyczynia się do zmniejszenia stężenia kwasu arachidonowego, będącego prekursorem mediatorów zapalenia. Co więcej, GKS hamują syntezę cytokin prozapalnych, w tym – IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 czy TNF- α , oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych, zwiększają aktywność endonukleaz i obojętnej endopeptydazy, hamują migrację makrofagów i proliferację limfocytów T i B [26].

Leki omawianej grupy mogą być stosowane u dzieci z MIZS dostawowo lub systemowo. Glikokortykosterydy podawane dostawowo działają lokalnie i jest to metoda leczenia zalecana u pacjentów z aktywnie toczącym się procesem zapalnym w obrębie pojedynczych stawów, głównie dzieci z nielicznostawową postacią MIZS. Efekt terapeutyczny tych leków utrzymuje się przez co najmniej 4 miesiące. Po tym czasie dopuszcza się powtórne podanie leku. Ponadto, podanie GKS śródstawowo może skutecznie wywołać remisję choroby nawet po pojedynczym wstrzyknięciu [28]. W grupie leków podawanych dostawowo wyróżniamy głównie heksacetonid triamcynolonu, który może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). GKS podawane systemowo stosuje się najczęściej wśród pacjentów z układowym typem artropatii, celem łagodzenia ogólnoustrojowych objawów, a także gorączek, anemii czy zmian skórnych. Ponadto, często terapię GKS podawaną systemowo stosuje się jako terapię pomostową w trakcie włączania kuracji z LMPCh. Spośród leków omawianej grupy najczęściej wykorzystuje się metylprednizolon oraz prednizon. Jednak z powodu licznych działań niepożądanych, w postaci hamowania wzrostu, opóźniania dojrzewania płciowego, rozwoju zaćmy czy nietolerancji laktozy, zaleca się stosowanie jak najmniejszych dawek w możliwie jak najkrótszym czasie. Zalecana dawka steroidów wynosi do 1 mg/kg/dzień. Dawkę tę można zwiększyć 1–2 mg/kg/dobę u pacjentów z niewydolnością serca lub zapaleniem osierdzia [5, 6, 23, 26–30].

Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

Kolejną grupę farmaceutyków stosowanych w terapii MIZS stanowią leki modyfikujące przebieg choroby. Leki te, poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej z następowym hamowaniem aktywności procesów zapalnych, zmniejszają szybkość rozwoju uszkodzeń strukturalnych układu ruchu pacjentów. Początkowo leki te były stosowane w przypadku nieskuteczności stosowania NLPZ i GKS. Obecnie uważa się, że wczesne włączenie terapii modyfikującej przebieg choroby daje większe szanse na uzyskanie remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów. Za lek pierwszego rzutu, należący do grupy omawianych związków, uważa się antagonistę kwasu foliowego, czyli metotreksat (MTX). Jest to skuteczny lek o długotrwałej aktywności, i może być stosowany w leczeniu wszystkich typów MIZS [31, 32]. Mechanizm jego działania polega na inhibicji reduktazy dihydrofolianowej z następowym zmniejszeniem syntezy nukleotydów purynowych i pirymidynowych, niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej. Działa głównie przez zahamowanie syntezy DNA, pośrednio hamuje również syntezę RNA i białek [23, 24, 27–31]. Mechanizm terapeutycznego działania leku w chorobach układu kostno-stawowego nie jest do końca poznany. Dowiedzono jednakże, że małe dawki MTX (10–25 mg/tydzień) przywracają, zmniejszoną czynnikami prozapalnymi, osteogenną aktywność komórek szpiku kostnego [32]. Z drugiej strony, wykazano, że omawiany lek wraz z sulfasalazyną zmniejsza stosunek RANKL/osteoprotegryna w sposób zależny od jego dawki [33]. Co więcej, MTX przyczynia się do przywrócenia homeostazy komponentów macierzy pozakomórkowej kości i chrząstki, poprzez hamowanie syntezy i uwalniania czynników nasilających proces zapalny, w tym – IL-1, IL-6 czy krążącego receptora dla IL-2 [34]. Omawiany lek zmniejsza ponadto wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez granulocyty i ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni tych komórek, a także hamuje proliferację limfocytów oraz indukuje apoptozę w zaktwowanych komórkach T. Ponadto, MTX wykazuje działanie przeciwzapalne, w mechanizmie uwalniania z komórek tkanki łącznej, przeciwzapalnego nukleozydu – adenozyyny. Powyższa reakcja, zachodząca w wyniku hamowania transformazy 5-aminoimidazolo-4-karboksamidorybonukleotydowej, prowadzi do zablokowania adhezji neutrofilów oraz zahamowania akumulacji leukocytów [32, 36]. Efekty terapeutyczne MTX utrzymują się zwykle od 2 do 3 miesięcy po zastosowanej terapii. Mimo spotykanych działań niepożądanych

Rycina 6. Punkty uchwytu leczenia biologicznego [37].

Figure 6. The goals of biological treatment [37].

w postaci dolegliwości ze strony układu pokarmowego czy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, jest to lek na ogół dobrze tolerowany przez organizm. Zalecana dawka lecznicza metotreksatu wynosi 10–15 mg/m²/tydzień lub 0,5–1 mg/kg/tydzień. Odpowiedź na zastosowane leczenie u większości pacjentów obserwuje się już w ciągu pierwszych 2–3 tygodni leczenia. W przypadku nietolerancji na metotreksat, u pacjentów stosuje się lefunomid będący inhibitorem syntezy pirymidyn [23, 27, 31].

Kolejnym lekiem stosowanym w terapii MIZS jest sulfasalazyna, uważana za lek alternatywny w terapii omawianej artropatii. Omawiana substancja wykazuje działanie bakteriostatyczne,

przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. W porównaniu z MTX, sulfasalazyna jest gorzej tolerowana przez organizm i cechuje się mniejszą efektywnością w leczeniu MIZS. Zalecana początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10–20 mg/kg/dzień, a następnie zaleca się stopniowe zwiększenie dawki do 50 mg/kg/dobę. Odpowiedź na zastosowane leczenie osiąga się w ciągu 6–8 tygodni leczenia.

Do pozostałych terapeutyków tej grupy leków należy zaliczyć hydrochloraninę, cyklosporynę, azatioprynę oraz sole złota. Substancje te ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych są rzadziej stosowane w leczeniu artropatii [23, 27, 28].

Tabela 4. Leki biologiczne stosowane w terapii MIZS [24, 29, 37].

Table 4. Biological drugs used in JIA treatment [24, 29, 37].

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie
Etanercept	Inhibitor TNF, rekombinowane białko fuzyjne	0,8 mg/kg/tydzień lub dwa razy w tygodniu; 0,4 mg/kg (max. 50 mg/tydzień)
Infliximab	Inhibitor TNF, monoklonalne przeciwciało chimeryczne TNF	5–10 mg/kg/miesiąc (max. 200mg/miesiąc)
Adalimumab	Inhibitor TNF, przeciwciało monoklonalne anty TNF	<30 kg: 20 mg/co dwa tygodnie (24 mg/m ²); >30 kg: 40 mg/co dwa tygodnie
Anakinra	Antagonista receptora IL–1	2–10 mg/kg/dzień (max. 200 mg/dzień)
Kanakinumab	Inhibitor IL–1, przeciwciało monoklonalne anty–IL–1β	<40 kg: 4–6 mg/kg/4–8 tygodni; >40 kg: 150–300 mg/dawki/4–8 tygodni
Rilonacept	Supresor IL–1, rozpuszczalne białko fuzyjne	2,2–4,4 mg/kg/tydzień
Tocilizumab	Antagonista receptora IL–6	≤30 kg: 12 mg/kg/2–4 tygodnie; ≥30kg: 8 mg/kg/2–4 tygodnie (max. dawka 400 mg)
Abatacept	Selektywny modulator kostymulacji limfocytów T, rozpuszczalne białko fuzyjne	10 mg/kg/4 tygodnie (max. dawka 500 mg)

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Przełomem w leczeniu MIZS było wprowadzenie u chorych z dużą aktywnością choroby, przy braku odpowiedzi na stosowane leczenie podstawowe – leków biologicznych. Mechanizm działania omawianych leków polega głównie na wygaszaniu aktywności czynników prozapalnych, w tym TNF- α , IL-1, IL6 oraz neutralizacji limfocytów T lub B, poprzez naśladowanie funkcji prawidłowych białek ludzkich oraz wpływie na receptory komórkowe dla cytokin. Wymienione punkty uchwytu terapeutycznego leków biologicznych przedstawiono na **rycynie 6** [37]. Leki należące do omawianej grupy charakteryzują się długim okresem półtrwania, jednak najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się przy długotrwałym stosowaniu tej grupy farmaceutyków. Leki biologiczne, nazywane także modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej wraz z zalecanymi dawkami terapeutycznymi przedstawiono w **tabeli 4** [23, 29, 37–39].

Otrzymano: 2018.12.30 · Zaakceptowano: 2019.01.16

Piśmiennictwo

- Rutkowska-Sak L., Gietka P., Wierzbowska M., Gazda A., Kołodziejczyk B., Kwiatkowska M., Szczygielska I., Hernik E.: Reumatologia wieku rozwojowego. *Reumatologia* 2012, 50(2): 142–161.
- Winsz-Szczotka K., Mencner L., Olczyk K.: The metabolism of glycosaminoglycans in the course of juvenile idiopathic arthritis. *Post Hig Med Dośw.* 2016, 70(1): 135–142.
- Rutkowska-Sak L., Gietka P.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2016, supl., (1): 76–79.
- Rigante D., Bosco A., Esposito S.: The etiology of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015, 49(2): 253–261.
- Ravelli A., Martini A.: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007, 369: 767–778.
- Huang J.L.: New advances in juvenile idiopathic arthritis. *Chang Gung Med J.* 2012, 35(1): 1–14.
- Kahn P.: Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012, 70(3): 152–166.
- Ayuso K.V., Makhotkina N., Tent-Hoeve M., Groot-Mijnes J., Wulfraat M.N., Rothova A., Boer H.J.: Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol.* 2014, 59(5): 517–539.
- Rutkowska-Sak L.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nie tylko nowości. *Termedia.* 2014, 17–55.
- Aslan M., Kasapcopur O., Yasar H., Polat E., Saribas S., Cakan H., Dirican A., Torun M.M., Arisoy N., Kocazeybek B.: Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011, 31: 215–220.
- Kaminiańczyk D., Adamczyk K., Niedziela M.: Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Reumatologia.* 2010 48(1): 62–5.
- Lin Y.T., Wang C.T., Gershwin M.E., Chiang B.L.: The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011, 10(8): 482–489.
- Angeles-Han S., Prahalad S.: The genetics of juvenile idiopathic arthritis: What is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep.* 2010, 12: 87–93.
- Macaubas C., Nguyen K., Milojovic D., Park L.J., Mellins D.E.: Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009, 5(11): 616–626.
- Giancane G., Consolaro A., Lanni S., Schiappapietra B., Ravelli A.: Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther.* 2016, 3: 187–207.
- Oberle J.E., Harris G.J., Verbsky W.J.: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis – epidemiology and management approaches. *Clin epidemiol.* 2014, (6): 379–393.
- Romicka A.M.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy medyczne* 2010, 7: 189–193.
- Smolewska E.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny i diagnostyka laboratoryjna. *Diagnosta laboratoryjny* 2015, 2: 6–9.
- Kim K.H., Kim D.S.: Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr.* 2010, 53: 931–935.
- Smolewska E., Żuber Z.: Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie. *Via Medica.* 2016, 2(1): 14–20.
- Makay B., Unsal E., Kasapcopur O.: Juvenile idiopathic arthritis. *World J Rheumatol.* 2013, 3: 16–24.
- Rutkowska-Sak L., Wiland P.: Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia News.* 2016, 1: 193–202.
- Barut K., Adrovic A., Sahin S., Kasapcour O.: Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017, 34: 90–101.
- Beukelman T., Ringold S., Davis T.E., DeWitt E.M., Pelajo C., Weiss P.F., Kimura Y.: Disease modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis of the CARRA registry. *J Rheumatol.* 2012, 39(9): 1867–1874.
- Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J.: Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 2011, 6(183): 55–63.
- Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.: Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, 3(5): 347–358.
- Viswanathan V., Murray J.K.: Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr.* 2016, 83(1): 63–70.
- Harris G.J., Kessler A.E., Verbsky W.J.: Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013, 13(4): 337–346.
- Kasapcopur O., Barut K.: Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatr Ars.* 2015, 50(1): 1–10.
- Scott C., Brice N.: Juvenile idiopathic arthritis – an update on its diagnosis and management. *S Afr Med J.* 2015, 105(12): 1077–1084.
- Shinde C.G., Venkatesh M.P., Kumar T.M., Shivakumar H.G.: Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014, 28: 351–358.
- Satoh K., Mark H., Zachrisson P., Rydevik B., Byröd G., Kikuchi S., Konno S., Sekiguchi M.: Effect of methotrexate on fracture healing. *Fukushima J Med Sci.* 2011, 57: 11–18.
- Lien G., Ueland T., Godang K., Selvaag A.M., Førre Ø.T., Flatø B.: Serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in children with early juvenile idiopathic arthritis: a 2-year prospective controlled study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010, 8: 30. doi: 10.1186/1546-0096-8-30.
- Mobasheri A., Bay-Jensen A.C., van Spil W.E., Larkin J., Levesque M.C.: Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017, 25: 199–208.
- Pountos I., Giannoudis P.V.: Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf.* 2017, 16(5): 535–545.
- Budzyńska R., Zakliczyńska Z.: Methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Post Hig Med Dośw.* 2004, 58: 108–117.
- Gartieher G.: Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systemic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008, 27: 67–76.
- Stoll M.L., Cron R.Q.: Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Ped Rheum On J.* 2014, 23: 12–13.
- Vanoni F., Minoia F., Malattia C.: Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr* 2016, 176(9): 1147–1153.