

Współczesne podejście do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów

IRENA ZIMMERMANN-GÓRSKA

Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna Akademii Medycznej, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/14, 61-545 Poznań

W artykule omówiono obecny stan wiedzy dotyczącej patogenezy reumatoidalnego zapalenia stawów podkreślając te zjawiska, które mogą stanowić „cele” dla postępowania terapeutycznego. Przedstawiono także prawdopodobne mechanizmy działania tradycyjnie stosowanych leków oraz możliwości postępu w zakresie metod leczenia tej choroby.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest to przewlekły, postępujący proces zapalny rozpoczynający się w błonie maziowej stawów, prowadzący do niszczenia tkanek stawowych, zniekształceń i upośledzenia czynności stawów. W przebiegu choroby może dojść do zmian w wielu układach i narządach - m.in. do zapalenia naczyń, błony naczyniowej oka, płuc.

Pomimo wieloletnich badań, nie udało się dotychczas poznać przyczyny RZS - coraz bogatsza jest natomiast wiedza na temat jego patogenezy, stale uzupełniana nowymi elementami. Wobec braku możliwości zwalczania choroby poprzez wpływ na czynnik przyczynowy, stosuje się leki przeciwzapalne i związki, które mają modyfikować reakcje immunologiczne. Wszystkie te środki często nie przynoszą jednak poprawy, a uzyskanie pełnego wyleczenia nie jest dotychczas możliwe. Trwają wciąż badania mające na celu poznanie czynników decydujących o powstaniu choroby i o jej przebiegu, każde zaobserwowane zjawisko rozpatruje się pod kątem możliwości wykorzystania dla terapii.

Obecne omówienie zawiera krótki przegląd osiągnięć w zakresie możliwości leczenia RZS z ostatnich lat.

Czynniki odgrywające rolę w patogenezie RZS jako cele („targets”) leczenia

Istotną rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego przypisuje się predyspozycji genetycznej i zakażeniu wirusowemu. O wpływie czynników genetycznych może świadczyć fakt zwiększonej częstości występowania antygenów zgodności tkankowej klasy II - HLA-DR4 i DR1 u chorych na RZS i u członków ich rodzin w porównaniu z ogólną populacją, oraz zachorowań u bliźniąt jednojajowych [1, 2, 3]. Obserwuje się także tzw. agregację rodzinną

choroby [4]. Żadna z wielu hipotez dotyczących związku występowania RZS i czynników genetycznych nie została jednak dotychczas udowodniona.

Od wielu lat podejmowane są również próby znalezienia czynnika zakaźnego, który byłby odpowiedzialny za zapoczątkowanie i podsyćanie procesu autoimmunizacji prowadzącego do zapalenia błony maziowej stawów chorych na RZS. Poszukiwany anygen mógłby być pochodzenia bakteryjnego - przetrwałe zakażenie byłoby wówczas źródłem ciągłego uwalniania antygeny podtrzymującego proces zapalny. Sprawa ta jest niezwykle trudna do wyjaśnienia, bowiem nawet w chorobach, w których dochodzi do zakażenia znanymi drobnoustrojami, a mianowicie w tzw. reaktywnych zapaleniach stawów, nie udało się dotychczas prześledzić mechanizmów prowadzących do zmian zapalnych w stawach. Czynnikiem zakaźnym mógłby oddziaływać wieloma drogami - poprzez „transformację” komórek błony maziowej, wpływ na uwalnianie cytokin i funkcję limfocytów, na zasadzie „mimikry molekularnej” i reakcji krzyżowej powstających przeciwciał lub autoreaktywnych limfocytów T. Spośród drobnoustrojów, które uważane są za potencjalny czynnik wywołujący RZS najczęściej wymienia się HTLV-1 (*human T cell leukemia virus*) [5], CMV i *herpes virus 6* [6, 7]. Chen i wsp. [8] badali możliwość udziału bakterii jelitowych w patogenezie RZS poprzez ocenę proliferacji jednojądrowych komórek płynu stawowego w obecności antygenów bakteryjnych - u części chorych wykazali oni wyraźną zależność od antygenów.

Poszukiwanie autoantygeny, odpowiedzialnego za proces chorobowy w RZS również nie dało dotychczas rezultatów. Najwcześniej wykryte w tej chorobie przeciwciała, były to przeciwciała przeciw

IgG, objęte wspólną nazwą umowną – „czynnik reumatoidalny”. Czynnik ten obecny jest w surowicy większości chorych – nie jest on jednak patognomiczny, a we wczesnych okresach choroby często nie udaje się go wykryć. Rola czynnika reumatoidalnego w patogenie zapalenia błony maziowej nie jest jasna. Czynnik należący do immunoglobulin klasy G i M tworzy z antygenem kompleksy immunologiczne wiążące dopełniacz, fagocytowane następnie przez granulocyty płynu stawowego. W wyniku aktywacji błony komórkowej granulocytów dochodzi do uwalniania wolnych rodników, produktów degradacji kwasu arachidonowego, enzymów lizosomalnych i szeregu mediatorów reakcji zapalnej. W ten sam sposób działają kompleksy immunologiczne o innym składzie, które powstają w jamie stawowej w przebiegu RZS, m.in. kompleksy przeciwciał przeciw kolagenowi typu II [9] i przeciw filagrynie [10], ze swoistymi antygenami. Na podstawie badań doświadczalnych waży się ostatnio, że „rezerwuarem” antygeny może być chrząstka stawowa (Klareskog).

Pierwszym etapem zaburzeń immunologicznych i procesu zapalnego w błonie maziowej stawów jest prezentacja antygeny limfocytom CD4+ głównie przez makrofagi. Jak wiadomo rolę tę pełnić mogą także limfocyty B, fibroblasty, komórki dendrytyczne i komórki śródbłonna. Łańcuch beta cząsteczek HLA klasy II i receptor TCR są strukturami, na które skierować można działanie hamujące prezentację antygeny. Wiadomo również, że istotną rolę w tym zjawisku odgrywają cząsteczki „kostymulujące” – B7.1 i B7.2 wiążące się z receptorem CD 28 na limfocytach [11, 12, 13].

Makrofagi odgrywają bardzo istotną rolę w patogenie RZS nie tylko jako komórki prezentujące antygen, ale równocześnie jako źródło wielu cytokin prozapalnych – głównie IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-8, a także IL-1 Ra, metaloproteaz oraz szeregu mediatorów reakcji zapalnej [13].

Rola limfocytów w RZS, pomimo wieloletnich badań, nie jest dokładnie poznana. Uważa się, że limfocyty T mogą mieć kluczowe znaczenie w odpowiedzi na – nieznaną dotąd – „artrytogeny” antygen i w podtrzymywaniu procesu zapalnego. Potwierdzeniem takiej roli limfocytów są wyniki badań na modelach zwierzęcych – komórki te mają zdolność przenoszenia zapalenia stawów na osobniki zdrowe; ponadto niektóre metody leczenia RZS, w których limfocyty są „celem” okazały się skuteczne [12]. Limfocyty znajdujące się w błonie maziowej ulegają aktywacji i uwalniają szereg cytokin, mających zasadnicze znaczenie dla zjawisk toczących się w stawie – są to głównie IL-2 i IFN-gamma. Niektóre klony limfocytów T mają wybiórczą zdolność do

indukcji wytwarzania IL-1, IL-1 Ra, TNF-alfa i TNF-sR oraz MMP i TIMP przez makrofagi [12]. Powodują one ponadto aktywację synowocytów i fibroblastów oraz limfocytów B, prowadząc do ich proliferacji i zwiększonego wytwarzania przeciwciał [12].

W patogenie RZS uczestniczą także granulocyty obojętne, poprzez fagocytozę kompleksów immunologicznych. Do nasilenia procesu zapalnego przyczyniają się również prawdopodobnie komórki tuczne znajdujące się w ziarninie reumatoidalnej [14, 15].

W ciągu trzech ostatnich dziesięcioleci zmieniały się poglądy dotyczące roli różnych czynników w patogenie RZS. W latach 70. największe znaczenie przypisywano czynnikowi reumatoidalnemu i kompleksom immunologicznym. Lata 80. to okres nowych spostrzeżeń związanych z udziałem antygenów zgodności tkankowej w aktywacji limfocytów. Ostatnia dekada jest „erą cytokin”. Wciąż odkrywane są kolejne związki z tej grupy, ich wzajemne relacje i zależności od innych czynników humoralnych uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej, procesie zapalnym i niszczeniu tkanek w przebiegu RZS.

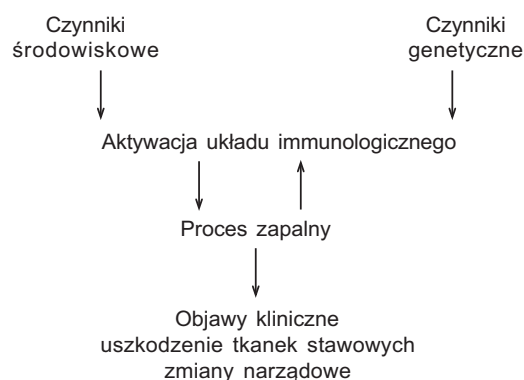
„Sieć cytokinowa” w ziarninie reumatoidalnej jest bardzo złożona. Obecne są w niej cytokiny „prozapalne”, „przeciwzapalne”, czynniki wzrostu i czynniki chemotaktyczne. Taki podział jest oczywiście ogromnym uproszczeniem, gdyż każda z cytokin pełni równocześnie wiele funkcji. Największe znaczenie ma IL-1 i IL-1 R oraz TNF-alfa i TNF-alfa R. Są one obecne w płynie stawowym i surowicy, stymulują wzajemnie swoją produkcję a także produkcję GM-CSF, IL-6, LIF i IL-8 [12, 16, 17]. W przeciwieństwie do cytokin wytwarzanych przez makrofagi, cytokiny wytwarzane przez limfocyty T są słabo reprezentowane w stawach w przebiegu RZS. Do cytokin tych należą IL-2 i INF-gamma pochodzące z limfocytów Th1 oraz IL-4 i IL-5 wytwarzane przez limfocyty Th2. Pochodzenia limfocytarne są także TGF-beta, IL-10 i IL-13 [17]. Ostatnio zwrócono uwagę na znaczenie IL-15 w RZS. Cytokina ta wytwarzana jest przez makrofagi, działa jako chemoatraktant dla limfocytów T i pobudza je do produkcji TNF-alfa [18].

W patogenie RZS istotną rolę odgrywają także cząsteczki adhezyjne. W śródbłonkach naczyń błony maziowej stawów stwierdza się zwiększoną ekspresję P-selektyny i E-selektyny, a także ICAM-1 [19]. Komórki warstwy wyściółkowej błony maziowej wykazują ekspresję VLA-5, natomiast limfocyty ziarniny reumatoidalnej – ekspresję antygenów czynnościowych limfocytów – LFA-1, a także VLA-4 i ICAM-1 [19]. W płynie stawowym stwierdza się zwiększone stężenie cząsteczek Mac-1, VLA-1, 3 i 6

oraz E-selektyny przy obniżonym stężeniu L-selektyny. Wartości te wykazywały korelację z aktywnością choroby [19, 20].

Aktywacja komórek fagocytujących w stawie - szczególnie granulocytów obojętnochłonnych - powoduje uruchomienie kaskadowej przemiany kwasu arachidonowego, w której udział bierze szereg enzymów - cyklooksygenaza-1 (Cox-1), cyklooksygenaza-2 (Cox-2) oraz lipooksygenaza. Powstające eikozanoidy, szczególnie PGE2 i leukotrien B4 stymulują reakcję zapalną drogą wielu złożonych mechanizmów. Związki uwalniane z fagocytujących komórek powodują destrukcję tkanek, a przy tym mogą wywoływać zmianę cech antygenowych białek i nasilać reakcje immunologiczne. Z procesem zapalnym w błonie maziowej łączy się także neoangiogeneza [21].

Opisane w skrócie zjawiska zachodzące w patogenezie RZS układają się w sekwencję (ryc. 1), w której każdy element może stanowić cel dla postępowania leczniczego (ryc. 2). Dotychczas jednak - jak już wspomniano - nie udało się znaleźć metody na zatrzymanie tego procesu. Nie został nawet poznany mechanizm działania „tradycyjnie”



Ryc. 1. Schemat patogenezy RZS

stosowanych leków, a kolejne, proponowane metody leczenia nie zdały jeszcze próby czasu.

Wpływ „tradycyjnie” stosowanych leków na poszczególne ogniwa procesu chorobowego w przebiegu RZS

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Mechanizm działania NLPZ polega głównie na hamowaniu degradacji kwasu arachidonowego wywołanej przez enzymy Cox-1 i Cox-2. Znacznie mniejsze jest ich oddziaływanie na lipooksygenazę. Leki te mają pośredni - poprzez prostaglandyny - wpływ na odpowiedź immunologiczną, zarówno komórkową jak humoralną, hamują ponadto metabolizm granulocytów, a niektóre z nich działają na objawy zapalenia poprzez układ nerwowy [22, 23, 24].

NLPZ stosowane są od wielu lat jako leki „pierwszej linii” - coraz liczniejsze są jednak obserwacje o ich niepożądanym działaniu u chorych leczonych w sposób przewlekły. Objawy uboczne związane są głównie z blokowaniem fizjologicznej bariery tworzonej przez eikozanoidy w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także nerek [23, 25]. Zmniejszone wytwarzanie prostaglandyn działających „ochronnie” prowadzi do wzrostu produkcji kwasu solnego w żołądku, osłabienia przepływu krwi w naczyniach błony śluzowej, ograniczenia wytwarzania śluzu, a także produkcji dwuwęglanów w dwunastnicy.

Większość przypadków zgonu spowodowanego perforacją i krwawieniem z przewodu pokarmowego, dotyczą chorych długotrwale leczonych NLPZ [26, 27]. Obserwacje te nakazują zwiększenie ostrożności w doborze i dawkowaniu omawianej grupy leków. Wykazano ponadto, że u chorych, u których szybko narastają objawy zapalne („agresywna postać RZS”), korzystne jest wczesne zastosowanie leków modyfikujących proces zapalny.

Czynniki odgrywające rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów jako „cele” dla leczenia



Ryc. 2. Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Leki modyfikujące proces zapalny

„Najstarsze” leki modyfikujące to sole złota stosowane obecnie w postaci roztworów wodnych (sól sodowa kwasu aurotiojabłkowego) lub zawiesiny oleistej (sól złotawa 1-tioglukozy) domięśniowo, a także auranofiny podawanej doustnie. Tej ostatniej postaci dotychczas w Polsce nie wprowadzono. Pomimo, że działanie „hamujące” związków złota obserwuje się tylko u około 30% chorych i że często wywołują one objawy niepożądane, duża wartość auroterapii polega na możliwości uzyskania długotrwałej remisji, utrzymującej się pomimo zaprzestania leczenia lub stosowania jedynie dawek „przypominających”. Takiego efektu nie obserwowano po innych lekach modyfikujących [28]. Działanie soli złota jest bardzo złożone i nie do końca poznane. Wykazano, że mają one wpływ na czynność komórek immunokompetentnych, szczególnie monocytów, czego dowodem jest m.in. spadek produkcji lub aktywności cytokin prozapalnych wytwarzanych przez ten typ komórek, głównie IL-1 [29, 30]. Podczas leczenia złotem obserwuje się również spadek stężenia IL-6 w surowicy [31]. Wykazano również zmniejszenie wytwarzania IL-8 przez synowocyty [32], monocyty i śródbłonki [33]. Auranofina hamowała produkcję TNF-alfa przez monocyty i wpływ tej cytokiny na granulocyty obojętnochłonne, a także zmniejszała ekspresję IL-6 w obrębie błony maziowej [34]. Związki złota *in vitro* hamowały proliferację limfocytów indukowaną przez mitogeny [35], obniżały syntezę IL-2 oraz ekspresję i uwalnianie IL-2 R przez aktywowane limfocyty [36]. Wykazano także hamujący wpływ tych leków na niektóre funkcje IFN-gamma, a mianowicie na indukcję ekspresji antygenów HLA klasy II na monocytach i śródbłonkach, co w konsekwencji prowadzi do blokowania prezentacji antygenów, a także ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Działanie to może być przyczyną zmniejszonego napływu komórek do jamy stawowej i ograniczenia neoangiogenezy [37, 38]. Sole złota działają ponadto jako „zmiatacze” kwasu podchlorowego [30].

Złożone i będące przedmiotem badań jest także działanie hydroksychlorochiny i chlorochiny. Stosunkowo mała toksyczność tych związków i możliwość stosowania ich kombinacji z innymi lekami modyfikującymi skłania do dalszych dociekań. Oba związki gromadzone są w lizosomach, wywierają wpływ na czynność monocytów obniżając wytwarzanie przez nie IL-1, IL-6 i TNF-alfa, hamują także syntezę IL-6 przez limfocyty T - spadek stężenia tej cytokiny obserwuje się w surowicy chorych podczas leczenia [40, 41].

Często stosowanym lekiem modyfikującym jest również sulfasalazyna. Lek ten ma cechy NLPZ -

hamuje tworzenie prostaglandyn - a równocześnie wpływa na szereg zjawisk związanych z odpowiedzią immunologiczną [42, 43]. W badaniach *in vitro* wykazano, że sulfasalazyna hamuje produkcję IL-1 beta i TNF-alfa przez monocyty [42], obniża zdolność wiązania TNF-alfa z receptorem a także hamuje wytwarzanie IL-2 i IFN-gamma przez limfocyty T, proliferację limfocytów B i produkcję przeciwciał [43]. Lek ma ponadto wpływ obniżający metabolizm granulocytów obojętnochłonnych i neoangiogenezę [33, 44, 45, 46].

D-penicylamina była początkowo stosowana jako związek, który miał powodować „rozbijanie” czynnika reumatoidalnego i jego kompleksów z IgG. Okazało się jednak, że stężenie leku osiągnięte *in vivo* nie wystarcza, aby uzyskać taki efekt. Wykazano natomiast, że D-penicylamina ma wpływ na limfocyty T - głównie CD4+, hamując ich aktywację, produkcję IFN-gamma i IL-2, a także powodując spadek funkcji limfocytów B i produkcji przeciwciał [45]. Stwierdzono ponadto, że związek ten powoduje zmniejszenie ekspresji genu dla IL-8 i neowaskularyzacji [33]. D-penicylamina jest obecnie rzadko stosowana w leczeniu RZS z uwagi na objawy niepożądane występujące podczas jej podawania. M.in. zalicza się ją do związków indukujących toczeń układowy i inne choroby autoimmunizacyjne.

W ostatnich latach do leków modyfikujących proces zapalny należy metotreksat, chociaż jest on związkiem o działaniu cytotoksycznym, a jego stosowanie wymaga wielkiej ostrożności. Zasadnicze działanie metotreksatu to blokowanie podziałów komórkowych - jako analog kwasu foliowego hamuje on reduktazę kwasu dihydrofoliowego i zaburza syntezę DNA [47]. Jest on także inhibitorem syntezy cytokin prozapalnych i metaloproteaz [48, 49]. Jego działanie na proces zapalny w przebiegu RZS wiąże się także z hamowaniem syntezy leukotrienu B4 [47]. Stosowanie metotreksatu jest jednak ograniczone ze względu na jego działanie toksyczne związane głównie z uszkodzaniem szybko mnożących się komórek (szpik kostny, błony śluzowe), narządów miękkich i silnym wpływem teratogennym.

Glikokortykosteroidy (GKS) oddziałują na wszystkie komórki odgrywające rolę w odpowiedzi immunologicznej i procesie zapalnym. Mechanizm ich działania jest złożony i niecałkowicie poznany, polega on głównie na regulacji genów odpowiedzialnych za transkrypcję. GKS tworzą ze swoistymi receptorami cytoplazmatycznymi kompleksy, które następnie są przenoszone do jądra komórkowego. Wykazano, że u chorych na RZS gęstość tych receptorów jest zmniejszona, chociaż nie wywołuje to oporności na GKS [51]. Wpływ leków z tej grupy na produkcję cytokin to nie tylko supresja transkrypcji, ale także

osłabienie szeregu procesów potranskrypcyjnych i zmniejszenie stabilności mRNA [52]. Dochodzi do zmniejszenia syntezy IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, GM-CSF [32, 33, 35]. W badaniach klinicznych wykazano, że pulsacyjne stosowanie GKS u chorych na RZS obniżało stężenie IL-1, IL-6, IL-8 i sIL-2 R [54] w surowicy, podawanie małych dawek prowadziło do obniżenia stężenia sIL-2 R i TNF-alfa [16]; równocześnie obserwowano poprawę kliniczną.

Spśród leków immunosupresyjnych zastosowanie w leczeniu RZS znalazła azatiopryna - pochodna 6-merkaptopuryny. Powoduje ona przerwanie szlaków metabolicznych komórki przez zaburzenie syntezy i metabolizmu polinukleotydów, jak również zmiany funkcji DNA i RNA. Hamowana jest synteza immunoglobulin, obniża się stężenie niektórych cytokin - głównie IL-6 [55, 56]. Cyklofosfamid działa z kolei głównie na drodze alkilacji DNA, która prowadzi do powstawania jego niekodujących sekwencji, hamowania replikacji i transkrypcji. Wskazaniem do stosowania cyklofosfamidu u chorych na RZS jest zapalenie naczyń (*Vasculitis rheumatoidea*), ciężkie powikłania narządowe, wybitnie ciężki przebieg choroby [57].

Cyklosporyna A stosowana przed laty w leczeniu RZS, została wówczas uznana za lek obciążony zbyt dużym ryzykiem powikłań ze strony nerek. Ostatnio jednak nowe preparaty tego związku okazały się bezpieczniejsze. Opracowano ściśle zasady podawania leku, czynniki ryzyka i przeciwwskazania [58, 59, 60]. Mechanizm działania cyklosporyny, to głównie hamowanie transkrypcji dla IL-2 - podejrzewa się jednak, że ma ona wpływ na inne zjawiska immunologiczne. Wykazano, że hamuje aktywację limfocytów TCD4+, a także limfocytów B [58].

W ostatnich latach uznano, że zróżnicowany mechanizm działania poszczególnych grup leków można byłoby wykorzystać do leczenia „kombinowanego” - tak, aby sumowały się efekty przeciwzapalne i hamujące postęp zmian, a zmniejszone dawki pozwalały uniknąć objawów niepożądanych. Zaproponowano już szereg takich kombinacji. Kojarzy się ze sobą hydroksychlorochinę, sulafalsalazynę i metotreksat, a także cyklosporynę-A i metotreksat, lub cyklosporynę i chlorochinę [60, 61, 62]. Brak jeszcze odległej oceny wyników tego rodzaju leczenia, należy więc na razie traktować je jako jedną z metod eksperymentalnych.

Inne metody leczenia RZS

Możliwości leczenia RZS poszukuje się równocześnie poprzez próby stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko wielu czynnikom

odgrywającym rolę w patogenezie choroby m.in. przeciw receptorom znajdującym się na limfocytach T, cytokinom prozapalnym - szczególnie TNF-alfa [63], cząsteczkom adhezyjnym [64]. Podjęto także próby stosowania cytokin przeciwzapalnych, inhibitorów metaloproteaz, dopełniacza a także terapii genowej. Możliwości terapii genowej w RZS i początkowe wyniki tych metod leczenia przedstawiono ostatnio w obszernych opracowaniach [65, 66]. Wszystkie te „biologiczne” możliwości oddziaływania na proces chorobowy wymagają bardzo ostrożnego podejścia - wiążą się bowiem z zagrożeniem powstawania kolejnych przeciwciał i zaburzenia homeostazy w ustroju.

Nadal podejmuje się również próby stosowania leków, dotychczas niewykorzystywanych w leczeniu RZS. Jednym z nich jest analog witaminy D3, który powoduje nieswoistą indukcję odpowiedzi ze strony limfocytów Th2 prowadząc do zwiększonego uwalniania IL-4 i IL-10. W badaniach doświadczalnych lek ten zapobiegał wystąpieniu zapalenia stawów w 50%, a podany na początku objawów choroby łagodził jej przebieg [67].

Działanie przeciwzapalne w RZS może mieć także pentoksyfilina, m.in. poprzez hamowanie wytwarzania TNF-alfa, co stwierdzono w badaniach *in vitro* i *in vivo* [68, 69].

Leflunomide, FK 506, rapamycyna, to związki hamujące syntezę pirymidyny, proliferację, różnicowanie i aktywację limfocytów T [70, 71].

Kontrowersyjną metodą leczenia jest synowektomia chemiczna i izotopowa [71].

Dożylne stosowanie immunoglobulin chorym na RZS, w około połowie przypadków prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów zapalnych i spadku stężenia białek ostrej fazy. Stwierdzono, że równocześnie dochodzi do obniżenia stężenia IL-6, natomiast stężenie TNF-alfa po pierwszej infuzji wzrasta, a po następnych stopniowo maleje [72]. Zjawiska te nie zostały na razie wyjaśnione.

Trwają próby leczenia ciężkich postaci RZS przeszczepami autologicznych komórek hematopoetycznych - metodyka jest obecnie udoskonalana, pierwsze wyniki trudne są jeszcze do oceny ze względu na krótki okres obserwacji chorych [73].

Jedną z dróg zapobiegania destrukcji chrząstki stawowej lub nawet jej rekonstrukcji może być w przyszłości przywracanie funkcji chondrocytów. Komórki te hodowane *in vitro* z polimerami włókniaka po wszczepieniu do stawu w 80% odzyskiwały zdolność tworzenia substancji podstawowej chrząstki [74].

Niektóre objawy i powikłania narządowe RZS wymagają specjalnego podejścia terapeutycznego.

Częstym powikłaniem RZS po długim okresie trwania choroby jest skrobiawica. Dotychczasowe metody leczenia skrobiawicy - stosowanie leków immunosupresyjnych i kolchicyny - nie dają oczekiwanych efektów. Ostatnio proponuje się leczenie podofilotoksyną, która hamuje podziały komórkowe w metafazie. Lek jest dobrze tolerowany, obserwuje się jego „ochronny” wpływ na czynność nerek [75]. Poszukuje się równocześnie czynnika, który mógłby hamować tworzenie białek amyloidu, blokować geny odpowiedzialne za ich syntezę lub transport śródkomórkowy [76].

Jednym z dodatkowych obciążeń utrudniających leczenie chorych na RZS są zakażenia dodatkowe. Zwrócono m.in. uwagę na zakażenie przez *Helicobacter pylori*. Okazało się, że jego eradykacja prowadzi do znacznego zmniejszenia się aktywności procesu zapalnego w stawach [77].

Strategia leczenia RZS

Celem leczenia RZS jest opanowanie procesu zapalnego oraz zapobieganie uszkodzeniu tkanek i kalectwu. Według ostatnich zestawień okazuje się, że w zależności od początkowych objawów można wyodrębnić dwie postaci choroby: „łagodną” i „agresywną” [78]. Postać łagodną obserwuje się u około 50-60% chorych. Czas trwania sztywności porannej nie przekracza u nich jednej godziny, obrzęknięte są tylko pojedyncze stawy, nie pojawiają się guzki reumatoidalne ani wczesne zmiany radiologiczne w stawach, szybkość opadania krwinek i stężenie CRP jest niższe niż 1,5-krotna wartość prawidłowa. W tych przypadkach leczenie rozpoczyna się od NLPZ, a później wprowadza się lek modyfikujący proces zapalny, ewentualnie początkowo z „pomostowym” podawaniem małych dawek prednizonu.

Natomiast u chorych z postacią „agresywną” (40-50% przypadków) obserwuje się bardzo szybki postęp zmian chorobowych - w około połowie przypadków w ciągu 5 do 10 lat dochodzi do kalectwa. Od początku choroby zajęte są liczne stawy, pojawiają się guzki reumatoidalne, zmiany narządowe, dochodzi do znacznego przyspieszenia opadania krwinek czerwonych i wzrostu stężenia białek ostrej fazy, a także wysokiego miana czynnika reumatoidalnego w surowicy. Wcześniej pojawiają się zmiany radiologiczne w stawach. W tych przypadkach „powolne wspinanie się po tradycyjnej piramidzie terapeutycznej może być stratą czasu” [78]. Zamiast wstępnego stosowania NLPZ należy wcześniej rozpocząć podawanie leków modyfikujących proces zapalny, związków immunosupresyjnych lub zastosować terapię kombinowaną. Słuszność takiego postępowania znajduje coraz częściej potwierdzenie w wieloletnich obserwacjach dużych grup chorych [28, 79].

Wyniki leczenia RZS są w znacznym stopniu zależne od wczesnego rozpoznania i systematycznej obserwacji chorych. Oprócz farmakoterapii i immunoterapii w leczeniu tym stosuje się szereg innych metod - szczególnie leczenie operacyjne, leczenie ruchem, zabiegi z zakresu medycyny fizykalnej i balneoterapii. Ogromne znaczenie ma również psychoterapia - wymaga ich zmieniona w związku z tą ciężką zapalną chorobą psychika chorych i sytuacja życiowa, w której się znaleźli. Należy mieć nadzieję, że duże zaangażowanie badaczy w sprawę rozwiązania przyczyny RZS i dalsze osiągnięcia w zakresie wyjaśniania patogenezы choroby pozwolą w najbliższej przyszłości skutecznie ją leczyć.

Piśmiennictwo

1. Lanchburg J.S.: The HLA association with rheumatoid arthritis W: Panayi G.S. (red.) Immunology of Connective Tissue Diseases, Dordrecut, Kluwer 1994: 75-81.
2. Oilier W.E.R., Mac Gregor A.: Genetic epidemiology of rheumatoid disease Br. Med. Bull. 1995 51: 267-285.
3. Silman A.J., Mac Gregor A.J., Thomson W. i wsp.: Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br. J. Rheumatol. 1993; 32: 903-907.
4. Zimmermann-Górska I.: Genetic and environmental factors in familial aggregation in clinical and serological studies on rheumatoid arthritis. Ann. Immunol. 1974; 6: 21-40.
5. Iwakura Y., Salto S., Kioka Y. i wsp.: Autoimmunity induction by human T cell leukemia virus type I in transgenic mice that develop chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in humans. J. Immunol. 1995; 155: 1588-1598.
6. Looney R.J., Hooper M., Kallas E.G. i wsp.: The potential role of CMV in the expansion of CD4 + CD28 - T cells in RA Arthritis Rheum. 1998; 41 suppl.: 162.
7. Newkirk M.M., Watanabe Duffy K.N., Leclerc J. i wsp.: Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus-6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjögren's syndrome Br. J. Rheumatol. 1994; 33: 317-322.
8. Chen T., Rimpiläinen M., Isomäki P., Toivanen P.: Response of synovial fluid cells to bacterial antigens in early rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. 1998; suppl. 108: 4.
9. Malmstrom V.P. Machaelsson E., Burkhardt H. i wsp.: Systemic versus cartilage-specific expression of a type collagen-specific T-cell epitope determines the level of tolerance and susceptibility to arthritis. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 93: 4480-4485.

10. Sebbeg M., Simon M., Vincent C. i wsp.: The antiperinuclear factor and the so called antikeratin antibodies are the same rheumatoid-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2672-2679.
11. Boots A.M., Wimmers-Bertens A.J., Rijnders A.W.: Antigen presenting capacity of rheumatoid synovial fibroblasts *Immunology* 1994; 82: 268-74.
12. Dayer J.M., Arend W.P.: Cytokines and growth factors. W: *Textbook of Rheumatology*. Red. W.N. Kelley i in. Wyd. 5 1997: 267-286.
13. Roitt I., Brostoff J., Male D.: *Immunology*. Mosby, 1996
14. Jakubicz D., Maśliński S.: Granulocyty obojętnochłonne w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 1996; 34: 777-790.
15. Mur E., Zabernigg A., Hilbe W., Eisterer W., Halder W., Thaler J.: Oxidative burst of neutrophils in patients with rheumatoid arthritis: influence of various cytokines and medication *Clin. Exp. Rheum.* 1997; 15: 233-237.
16. Espersen G.T., Vestegaard M., Ernst E. i wsp.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 in plasma from rheumatoid arthritis patients in relation with disease activity. *Clin. Rheumatol.* 1991; 10: 374-376.
17. Koch A.E., Kunkel S.L., Strieter R.M.: Cytokines in rheumatoid arthritis. *J. Invest. Med.* 1995; 43: 28-38.
18. Maśliński S.D., Kim Y.S., Ziółkowska M. i wsp.: IL-15 and IL-15 receptors - a new target in the treatment of rheumatoid arthritis ? *Reumatologia* 1998; 36 (suppl.): 83-86.
19. Ishikawa H., Nishibayashi Y., Kita K. i wsp.: Adhesion molecules in the lymphoid cell distribution in rheumatoid synovial membrane. *Bull. Hosp. Joint Dis.* 1993; 53: 23-28.
20. Takahashi H., Soderstrom K., Nilsson E. i wsp.: Integrins and other adhesion molecules on lymphocytes from synovial fluid and peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22: 2879-2885.
21. Peacock D.J., Banquerigo M.L., Brahn E.: A novel angiogenesis inhibitor suppresses rat adjuvant arthritis *Cellular Immunol.* 1995; 160: 178-184.
22. Fenrych W., Zielińska M., Łącki J., Białkowska G., Zimmermann-Górska I.: Inhibitory influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of polymorphonuclear granulocytes. *Br. J. Rheum.* 1992; suppl.2: 171.
23. Spangler R.S.: Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implication for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Sem. Arthr. Rheum.* 1996; 26: 435-446.
24. Zimmermann-Górska I., Zielińska M., Białkowska G., Łącki J., Fenrych W.: Wpływ Naproksenu in vitro na metabolizm granulocytów obojętnochłonnych /II/ *Reumatologia* 1992; 30: 217-222.
25. Fries J.F., Spitz P.W., William C.A. i in.: A toxicity index for comparison of side effects among different drugs *Arthr. Rheum.* 1990; 31: 121.
26. Singh G., Ramcy D.R., Morfeld D. i wsp.: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530-1536.
27. Rodriguez L.A.G., Jick H.: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
28. Munro R., Hampson R., Mc Entegart A., Thomson E.A., Madhok R., Capell H.: Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 88-93.
29. Danis V.A., Kulesz A.J., Nelson D.S. i wsp.: The effect of gold sodium thiomalate and auranofin on lipopolysaccharide induced interleukin-1 production by blood monocytes in vitro: variation in healthy subjects and patients with arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 1990; 79: 335-340.
30. Madhok R., Crilly A., Murphy E. i wsp.: Gold therapy lowers serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 630-633.
31. Awad M., Carrigall V.M., Dayer J.M. i wsp.: Effects of gold salts on monocytes maturation and their pattern of cytokine secretion. *Br. J. Rheumatol.* 1995; (suppl. 1) 34: 288.
32. Loetscher P., Dewald B., Baggiolini M. i wsp.: Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin 8 production by rheumatoid synoviocytes. Effects of anti-rheumatic drugs. *Cytokine* 1994; 6: 162-170.
33. Deleuran B., Kristensen M., Paludan K. i wsp.: The effect of second-line antirheumatic drugs on interleukin 8 mRNA synthesis and protein secretion in human endothelial cells. *Cytokine* 1992; 4: 403-409.
34. Ritcher J.: Effect of auranofin on cytokine induced secretion of granule proteins from adherent human neutrophils in vitro. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 50: 372-375.
35. Wolf R.E., Hall V.C.: Inhibition of in vitro proliferation response to cultured T lymphocytes to interleukin-2 by gold Sodium thiomalate. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 176-181.
36. Sfikakis P.P., Souliotis V.L., Panaylotidis P.P.: Suppression of interleukin-2 receptor biosynthesis by gold compounds in *in vitro* activated human peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 208-212.
37. Newman P.N., To S.S.T., Robinson B.G. i wsp.: Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate component on the in vitro expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arthritis Rheum.* 1994; (suppl.9) 37: 9, 255.
38. Bratt J., Belcher J., Vere'celotti G.M., Palmblad J.: Effects of antirheumatic gold salts on NF- κ B mobilization and TNF α induced neutrophil dependent cytotoxicity for human endothelial cells. *Scand.J. Rheumatol.* 1998; suppl. 108: 5.
39. Griem P., Gleichmann E.: Aurothiomalate selectively inhibits: peptide presentation to T cells and scavenges hypochlorid acid. *Rheumatology in Europe* 1997; 26 (suppl. 2): 9.
40. Picot S., Peyron F., Donadille A. i wsp.: Chloroquine - induced inhibition of the production of TNF, but not of IL-6, is affected by disruption of iron metabolism. *Immunology* 1993; 80: 127-133.
41. Sperber K., Ouraishi H., Kalb T.H. i wsp.: Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: Inhibition of Interleukin 1 alpha (IL-1- α) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 803-808.
42. Grönberg A., Isaksson P., Smedegard G.: Inhibition effect of sulfasalazine on production of IL-1 β , IL-6 and TNF α . *Arthritis Rheum.* 1994; (suppl.) 37: 9383.
43. Shanahan F., Niederlehner A., Carranza N. i wsp.: Sulfasalazine inhibits the binding of TNF- α to its receptor *Immunopharmacology* 1990; 20: 217-224.
44. Joyce D.A.: D-penicillamine. *Bailliere's Clin. Rheumatol.* 1990; 4: 553-574.
45. Hirohata S., Lipsky P.E.: Comparative inhibitory effects of bucillamine and D-penicillamine on the function of human B cells and T cells. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 942-950.
46. Zimmermann-Górska I., Białkowska-Puszczewicz G., Puszczewicz M., Fenrych W.: An influence of sulfasalazine and aurothiomalate on neutrophils function. *Rheum. Eur.* 1997; 26: (suppl.2) 31.
47. Grosflam J., Weinblatt M.E.: Methotrexate: mechanism of action, pharmacokinetics, clinical indications and toxicity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1991; 3: 363-8.
48. Seitz M., Dayer J.M.: Stimulation of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) in rheumatoid arthritis by methotrexate. *Rheum. Eur.* 1997; suppl.2, 26: 16.

49. Hernung N., Ellingsen T., Stengaard - Pedersen K., Poulsen J.H.: Pharmacokinetics of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis *Scand. J. Rheumatol.* 1998; suppl.108: 135.
50. Flrestein G.S., Paine M.M., Boyle D.L.: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis. Selective decrease in collagenase gene expression. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 193-200.
51. Schlaghehe R., Beusner D., Kornely E. i wsp.: Effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Diminished glucocorticoid receptor's do not result in glucocorticoid resistance. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1127-1131.
52. Amano Y., Lee S.W., Allison A.C.: Inhibition by glucocorticoids of the formation of interleukin-1 alpha, Interleukin-1 beta and Interleukin-6: mediation by decreased mRNA stability *Mol. Pharmacol.* 1993; 43: 176-182.
53. Snyers L., Wit, L., D., Content J.: Glucocorticoid upregulation of high affinity Interleukin-6 receptors on human epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 2838-2842.
54. Van den Brink H.R., van Wijk M.J., Geertzen R.G. i wsp.: Influence of corticosteroid pulse therapy on the serum levels of soluble Interleukin 2 receptor, Interleukin 6 and Interleukin 8 in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 430-434.
55. Barrera P., Boerbooms A.M.Th., Janssen E.M. i wsp.: Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors Interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1070-1079.
56. Barrera P., Boerbooms A.M.Th., Sauerweln R.W. i wsp.: Interference of circulating azathioprine but not methotrexate or sulfasalazine with measurements of Interleukin-6 bioactivity. *Lymphokine Cytokine Res.* 1994; 13: 155-159.
57. Bacon P.A.: Treatment of rheumatoid vasculitis: an aggressive approach *Rheum. Eur.* 1995; 24, suppl.2: 229-230.
58. Pasero G., Ferracioli G.T., Partoli I.: Risks and benefits of low-dosage cyclosporin in rheumatoid arthritis *Blo Drugs* 1997; 7: 376-385.
59. Panayl G.S., Tugwell P.: The use of cyclosporin a microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br. J. Rheum.* 1997; 36: 1-3.
60. Tugwell P., Pincus T., Yocam D. i wsp.: Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 137-141.
61. Landewe R.B., Miltenburg A.M., Breedveld F.C. i wsp.: Cyclosporin and chloroquine synergistically inhibit the interferon-gamma production by CD4 positive and CD8 positive synovial T cell clones derived from a patient with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1353-1357.
62. O'Dell J., Haire C., Erickson N. i wsp.: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1287.
63. Maini R.: Clinic experience and mechanism of action of anti-TNF- α antibody (cA2) in rheumatoid arthritis. *Rheum. Eur.* 1997; 26, suppl.2, 22: 65.
64. Horneff G., Burmester G.R., Emmrich F., Kalden J.R.: Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD4 monoclonal antibody *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 129-140.
65. Evans C.H., Robbins P.D.: Gene therapy in rheumatology. *Rheum. Eur.* 1997; 26, suppl.2: 65.
66. Maśliński W.: Terapia genowa w chorobach reumatycznych - stan obecny i perspektywy. *Terapia* 1998; 6: 3-7.
67. Larsson P., Mattsson L., Johnsson L., Klareskog L.: A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen - induced arthritis without causing hypercalcemia. *Scand. J. Rheum.* 1998; suppl.108: 16.
68. Anaya J.M., Espinoza L.R.: Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline: an inflammatory immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 595-599.
69. Maksymowych W.P., Avina-Zubieta A., Luong M.H. i wsp.: An open study of pentoxifylline in the treatment of severe refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 625-629.
70. Pincus T., Collahan L.F.: New therapeutic approaches in autoimmune rheumatic diseases, with special emphasis on rheumatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34: 193-199.
71. Sholter D., Davis P.: Radiochemical synovectomy. *Scand. J. Rheum.* 1997; 26: 337-341.
72. Pap T.: Effects of intravenous immunoglobulins on disease activity and cytokine plasma levels in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1998; 27: 157-159.
73. Gratwohl A.: Stem cell therapy in autoimmune diseases. *Rheum. Eur.* 1998; vol.27, suppl.2: 11-12.
74. Burmester G.R., Perka C., Sittlinger M.: Tissue engineering: New ways to treat joint destruction in the next millenium. *Rheum. Eur.* 1997; 26, suppl.2: 71.
75. Korpela N., Titinen S., Nissila M.: Cinical open study of a podophyllotoxin derivat (CPH 82) versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis and reactive (AA) amyloidosis. *Scand. J. Rheumatol.* 1998; suppl.108: 120.
76. Husby G.: Treatment of amyloidosis and the rheumatologist. *Scand. J. Rheumatol.* 1998; 27: 161-165.
77. Graff L.B., Andersen L.P., Bremmelgard i wsp.: Disease activity in patients with rheumatoid arthritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Rheumatol.* 1998; suppl.108: 23.
78. Wilske K.: Rheumatoid arthritis: evolving concepts in therapy. *Rheum. Eur.* 1996; 25: 145-149.
79. Sokka T., Möttönen T., Hannonen P.: The 10 years radiological outcome of RA patients treated according to the "sawtooth" strategy comparison with historical controls with more cautions and sparse DMARD use. *Scand. J. Rheumatol.* 1998; suppl.108: 9.

A modern therapeutic approach to rheumatoid arthritis

RENA ZIMMERMANN-GÓRSKA

Summary

The article is a review of current understanding of rheumatoid arthritis pathogenesis with pointing out the possible therapeutic targets. The probable mechanisms of action of the "traditional" antirheumatic drugs are presented as well as the future perspectives for a therapeutic approach.