

Antagoniści czynnika martwicy nowotworu α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Tumor necrosis factor α antagonists in the treatment of the patients with rheumatoid arthritis

Anna Szeremeta, Krystyna Olczyk

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leki biologiczne, antagoniści TNF- α .

Key words: rheumatoid arthritis, biologic agents, anti-TNF- α antibodies.

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów, które prowadzi do rozległych uszkodzeń i zniekształceń aparatu ruchu. Coraz większa wiedza na temat mechanizmów prowadzących do rozwoju RZS przebiegającego z aktywacją prozapalnej odpowiedzi immunologicznej przyczyniła się do powstania nowej grupy leków biologicznych, do których należą antagoniści czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Zalicza się do nich zarówno chimerizowane (infliksymb), jak i ludzkie przeciwciała anti-TNF- α (adalimumab, golimumab), a także fragment Fab przeciwciała ludzkiego, połączonego z glikolem polietylenowym (certolizumab pegol) oraz białka fuzyjne wiążące się kompetencyjnie z błonowym receptorem TNF- α (etanercept). W wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych potwierdzono znaczne zmniejszenie aktywności choroby, zahamowanie postępu zmian stawowych stwierdzanych w badaniu radiologicznym oraz znaczną poprawę wydolności układu ruchu i jakości życia osób chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF- α . W niniejszej pracy przedstawiono przegląd aktualnie stosowanych antagonistów TNF- α w terapii RZS.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową, zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się symetrycz-

Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic autoimmune connective tissue disease characterized by the symmetrical joint inflammation, leading to erosion and destruction of the joint surface, which impairs their range of movement and leads to deformation of the joint. Recent years have brought improvement in the understanding of the pathogenesis of this disease, resulting in the production of a new groups of biological drugs, including, among others, anti-TNF- α antibodies. The latter include chimeric (infliximab) and fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibodies (adalimumab, golimumab), a pegylated Fab fragment (certolizumab pegol) and a recombinant fusion proteins that effectively bind the soluble TNF- α receptor (etanercept). The results of clinical trials revealed a significant reduction of disease activity and inhibition of radiological progression during treatment with TNF- α blockers.

This paper presents an overview of currently available TNF- α antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis

nym zapaleniem stawów, które prowadzi do rozległych uszkodzeń i zniekształceń aparatu ruchu. W przebiegu choroby występują liczne zmiany pozastawowe oraz powikłania narządowe, których następstwem jest szybko rozwijające się niepełnosprawność i kalectwo. W RZS zwiększone

Adres do korespondencji:

mgr Anna Szeremeta, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, tel. +48 32 364 11 55, e-mail: aszeremeta@sum.edu.pl

Praca wpłynęła: 3.04.2012 r.

jest też ryzyko zgonu związane głównie z powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Choroba ta dotyczy 0,5–1,5% światowej populacji w każdym wieku, a nasilenie zachorowań występuje u młodych dorosłych osób i kobiet w wieku przedpokwitaniowym. Reumatoidalne zapalenie stawów występuje 3–4 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [1–5].

Pomimo licznych badań etiopatogeneza tego schorzenia nie jest w pełni poznana. W zapoczątkowaniu procesu zapalnego biorą udział zarówno mechanizmy komórkowe, jak i humoralnej odpowiedzi immunologicznej [2, 6, 7]. Wspomniany proces zapalny rozpoczyna się w błonie maziowej stawów, w której dochodzi do powstania ziarniny reumatoidalnej złożonej z komórek prezentujących antygen, limfocytów T CD4+, aktywowanych limfocytów B, komórek plazmatycznych oraz neutrofilów [2, 6, 8, 9]. Wymienione komórki są źródłem licznych cytokin prozapalnych, w tym: czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-17 czy IL-18 odgrywających kluczową rolę w powstawaniu zmian ogniskowych i przebiegu RZS [2, 7]. Spośród wymienionych cytokin TNF- α jest uważany za jeden z najważniejszych mediatorów zapalenia w RZS [2, 4, 6, 10–12]. W zapalnym płynie stawowym, tkankach błony maziowej oraz w surowicy osób chorych na RZS obserwuje się zwiększone stężenie tej cytokiny [4, 6, 8, 13, 14]. Odpowiada ona za przewlekły przebieg choroby, niszczenie chrząstki stawowej i ubytek tkanki kostnej, a także za ogólne objawy występujące w RZS, takie jak stany podgorączkowe, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia czy zaniki mięśniowe [5, 8, 11].

Najistotniejszą rolą TNF- α jest udział zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie procesu zapalnego [15]. Czynniki martwicy nowotworów α wraz z pozostałymi cytokinami prozapalnymi wywiera wpływ na wszystkie komórki układu immunologicznego. Nasila cytotoksyczność makrofagów oraz zwiększa zdolności fagocytarne neutrofilów, ponadto pobudza procesy proliferacji i różnicowania limfocytów T, limfocytów B oraz naturalnych komórek cytotoksycznych (*natural killer* – NK), a także stymuluje wydzielanie przez te komórki cytokin prozapalnych [6, 9, 13–15]. Czynniki martwicy nowotworów α , indukując ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, wpływa na adhezję i migrację leukocytów do błony maziowej, a tym samym – na powstanie charakterystycznej dla RZS ziarniny reumatoidalnej [2, 8, 9, 13, 15, 16]. Cytokina ta odgrywa istotną rolę w stymulacji procesów katabolicznych zarówno w tkance chrząstki, jak i kostnej, wiadomo bowiem, że TNF- α stymuluje wydzielanie z naciekających komórek zapalnych metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases* – MMPs), odpowiedzialnych za przebudowę macierzy pozakomórkowej chrząstki stawowej [7, 13]. Bierze także udział w aktywacji osteoklastów, czego następstwem jest postępujące uszkodzenie chrząstki

stawowej, resorpcja kości i powstanie charakterystycznych nadżerek stawowych [4, 6–8, 13, 15, 17, 18]. Czynniki martwicy nowotworów α , zwiększając wrażliwość receptorów nocyceptywnych na prostaglandyny, odpowiada za wywołanie bólu w przebiegu RZS [18].

Celem leczenia RZS jest uzyskanie całkowitej remisji choroby poprzez szybkie i trwałe ograniczenie reakcji zapalnej lub, w miarę możliwości, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zahamowanie procesu degradacji stawów, zachowanie sprawności ruchowej, zapobieganie rozwojowi zmian narządowych oraz unikanie działań niepożądanych leków [4, 5, 19].

Postęp w zrozumieniu mechanizmów prowadzących do rozwoju RZS, przebiegającego z aktywacją prozapalnej odpowiedzi immunologicznej, przyczynił się do powstania innowacyjnej metody leczenia tego schorzenia. Jest to tzw. terapia biologiczna polegająca na neutralizacji działania TNF- α [5, 10, 12, 13]. Wprowadzenie antagonistów TNF- α do praktyki klinicznej spowodowało istotny postęp w terapii RZS. Wskazaniem do zastosowania leku blokującego TNF- α u pacjentów chorych na RZS jest wysoka aktywność choroby, młody wiek chorego oraz nieskuteczność jednoczesnego leczenia co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) [5, 11, 20–22].

Obecnie zarejestrowanymi w Polsce lekami będącymi inhibitorami TNF- α są: etanercept (ETA), infliksymab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CZP) oraz golimumab (GLM), z czego najczęściej stosowane są pierwsze trzy wymienione leki [5, 9, 12, 21, 23].

Etanercept

Etanercept (preparat Enbrel) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym zbudowanym z zewnątrzkomórkowej części ludzkiego receptora TNFR2/p75 połączonej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1) [5, 8, 11, 13–15, 18, 20, 23–25]. Lek ten, poprzez blokowanie dwóch z trzech miejsc wiążących w cząsteczce TNF- α , skutecznie neutralizuje aktywność biologiczną TNF- α [9, 14, 18, 20, 23, 24]. W procesie zapalnym nieodłącznie związanym z RZS występuje niedobór naturalnych rozpuszczalnych receptorów dla TNF- α . Etanercept jako rozpuszczalny receptor dla TNF- α konkuruje z jego receptorami komórkowymi i uzupełnia wspomniany niedobór [10]. Należy jednak zaznaczyć, że w obecności dużych stężeń TNF- α lub rozpuszczalnych receptorów TNF- α kompleksy ETA z TNF- α stają się niestabilne i ulegają dysocjacji [8, 14]. Ponadto, w przeciwieństwie do IFX i ADA, ETA nie indukuje lizy komórki po związaniu występującego na jej powierzchni TNF- α [8].

Leczenie ETA indukuje w osoczu pacjentów chorych na RZS powstawanie autoprzeciwciał, zwłaszcza przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (*anti-dsDNA*) oraz

antykaroliolipinowych (aCL) [8, 12, 18, 26]. Wiadomo także, iż obecność leku w organizmie chorych prowadzi do generowania przeciwciał przeciwko samemu ETA (*human anti-human antibodies* – HAHA), jednakże zjawisko to nie powoduje pogorszenia aktywności ETA [12, 23, 27].

Lek może być stosowany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu (MTX) lub w połączeniu z MTX u pacjentów, u których stosowanie klasycznych LMPCh jest nieskuteczne [5, 13, 18, 24, 25, 28].

W praktyce klinicznej ETA stosuje się w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu w postaci iniekcji podskórnych [4, 11, 13, 28]. Lek ten wchłania się wolno z miejsca wstrzyknięcia, osiągając największe stężenie w osoczu po ok. 48–50 godzinach od podania pojedynczej dawki. Etanercept podlega powolnej eliminacji z organizmu, ponieważ okres jego półtrwania wynosi ok. 70 godzin [5, 13].

Badania poświęcone skuteczności i tolerancji ETA u osób chorych na RZS wykazały bardzo dobry efekt terapeutyczny, charakteryzujący się ustępowaniem obrzęków, bolesności i skróceniem porannej sztywności stawów, a także hamowaniem aktywności zapalnej ocenianej testami laboratoryjnymi [4, 11, 14, 18, 19, 29, 30]. Dowiedziono ponadto, że zastosowanie ETA w terapii skojarzonej z MTX znacząco hamuje postęp zmian radiologicznych [13, 18–20, 24, 25, 30]. Do najczęstszych działań niepożądanych ETA należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień czy krwawienie. Ponadto u chorych leczonych ETA może wystąpić reaktywacja utajonej gruźlicy czy wirusowego zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) [4, 16, 18, 24–26]. Z doniesień literaturowych wynika jednak, że odsetek chorych, u których w wyniku leczenia biologicznego doszło do uaktywnienia się gruźlicy, jest zdecydowanie niższy przy zastosowaniu ETA niż w przypadku leczenia IFX czy ADA [18, 19, 25]. Stosowanie ETA wiąże się również z możliwością wystąpienia choroby nowotworowej, w tym nowotworów sutka, płuc i gruczołów limfatycznych, oraz ciężkich reakcji hematologicznych, neurologicznych czy autoimmunologicznych [16, 18, 25].

Infliksymab

Infliksymab (preparat Remicade) jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, skierowanym zarówno przeciwko rozpuszczalnej, jak i związanej z błoną komórkową formie TNF- α [4, 5, 10, 11, 13, 15, 18, 20]. Infliksymab neutralizuje działanie TNF- α poprzez tworzenie z nim stabilnych kompleksów, a także przez hamowanie łączenia się tego czynnika z jego receptorami [8, 10, 13, 18]. Dodatkowo IFX, wiążąc TNF- α , stymuluje – na drodze cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza lub od przeciwciał – lizę komórek odpornościowych, wykazujących ekspresję TNF- α , w tym monocytów, makrofagów i granulocytów obojętnochłonnych [8, 15, 18, 23].

Infliksymab ma większą zdolność do indukowania auto-przeciwciał niż ETA czy ADA, jednak powstałe przeciwciała ANA i anti-DNA należące do klasy IgA, IgM oraz IgG zanikają wkrótce po odstawieniu leku [8, 12, 18, 23, 26]. Obecność IFX w organizmie stymuluje również powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko zmiennemu regionowi mysiej immunoglobuliny G (*human anti-mouse antibodies* – HAMA) obecnemu w strukturze omawianego leku. Wspomniane przeciwciała, wiążąc się z fragmentem zmiennym IFX, mogą obniżać jego zdolność do łączenia się z TNF- α i tym samym zmniejszać jego właściwości terapeutyczne [12].

Z powodu występowania w omawianym leku części białka mysiego, IFX jest stosowany w skojarzeniu z MTX u chorych z aktywnym RZS [10, 13]. Osiąga on wówczas nieco większe stężenie w surowicy [13]. Lek jest podawany w infuzji dożylniej w dawce 3 mg/kg m.c. na początku terapii, po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie w odstępach 8-tygodniowych [4, 5, 13]. Jeśli odpowiedź kliniczna nie wystąpi w ciągu 12 tygodni leczenia, należy zmienić terapię [5].

Długoterminowe badania obserwacyjne potwierdziły znaczącą poprawę stanu zdrowia, wydolności funkcjonalnej i jakości życia u pacjentów stosujących IFX w skojarzeniu z MTX. Zastosowana bowiem terapia pozwala na zmniejszenie aktywności procesu zapalnego w stawach, zahamowanie utraty masy kostnej oraz postępu zmian radiologicznych [4, 11, 18–20, 25]. Terapia skojarzona IFX i MTX ogranicza występowanie przeciwciał HAMA. Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia IFX jest stwierdzenie działań niepożądanych – występujących w trakcie infuzji – w postaci uogólnionej pokrzywki, nudności, bólu w jamie brzusznej czy rumienia skóry [11]. Długotrwałe stosowanie leku jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zakażeń, w tym uaktywnieniu i uogólnieniu zakażenia gruźliczego, a także zespołów demielinizacyjnych i chorób nowotworowych [13, 16, 18–20, 25, 28].

Adalimumab

Adalimumab (preparat Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które blokuje oddziaływanie cząsteczki TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, w tym p55 i p75 [13, 15, 18–20, 23, 31]. Adalimumab modyfikuje ponadto zależną od TNF- α odpowiedź biologiczną na poziomie cząsteczek adhezji komórkowej, odpowiedzialnych za migrację leukocytów do błony maziowej [13, 23]. W porównaniu z dwoma wyżej omówionymi antagonistami TNF- α , ADA wykazuje mniejszą zdolność do indukowania powstawania autoprzeciwciał [8, 12, 23]. W czasie stosowania terapii z udziałem tego leku wykazano u niewielkiego odsetka badanych obecność w surowicy przeciwciał ANA oraz

anty-dsDNA [12, 18]. Obserwowano także powstawanie przeciwciał HAHA przeciwko samemu ADA, których obecność wiązała się zarówno z mniejszym stężeniem leku w surowicy, jak i z obniżeniem jego skuteczności terapeutycznej [12].

Adalimumab jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z aktywną postacią RZS, zarówno w terapii skojarzonej z MTX, jak i w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX. Zalecana dawka leku u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie [5, 13, 19, 31].

Skuteczność ADA stosowanego w monoterapii wykazano u pacjentów z aktywną postacią RZS. Już w pierwszym roku leczenia obserwowano istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów. Zaobserwowano znamienne zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby (DAS28), a tym samym zmniejszenie nasilenia objawów zapalnych oraz zatrzymanie procesu destrukcji chrząstki stawowej [13, 20, 25, 31]. Wykazano, że stosowanie ADA w skojarzeniu z MTX prowadzi do poprawy klinicznej już w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia. U pacjentów z RZS, u których stosowano leczenie skojarzone, zaobserwowano zarówno znaczne zmniejszenie aktywności procesu zapalnego, jak i postępu rozwoju zmian radiologicznych w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie ADA lub MTX w monoterapii [18, 20, 25, 31].

Adalimumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a jego profil bezpieczeństwa jest podobny do profilu ETA i IFX. Do najczęstszych działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących ADA należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które są słabo nasilone i nie są powodem do odstawienia leku. Najpoważniejsze działania niepożądane związane z terapią ADA stanowią ciężkie infekcje, a wśród nich zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego oraz reaktywacja latentnej gruźlicy [18, 28, 31]. W związku z powyższym przed zastosowaniem leczenia należy przeprowadzić z pacjentem dokładny wywiad dotyczący przebytych chorób, kontaktu z osobami chorującymi na gruźlicę oraz wywiad rodzinny. Wskazane jest także wykonanie u chorego próby tuberkulinowej. W razie rozpoznania czynnej gruźlicy leczenie ADA oraz pozostałymi antagonistami TNF- α jest przeciwwskazane [31].

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (preparat Cimzia) jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała wiążącego swoiście ludzki TNF- α , połączonego z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG) [5, 15, 20, 23, 32–35]. W przeciwieństwie do pozostałych antagonistów TNF- α , lek ten jest pozbawiony fragmentu Fc, co istotnie wpływa na jego mechanizm działania. W badaniach *in vitro* wykazano, że CZP pozbawiony wspomnianego fragmentu nie doprowadza do lizy komórek zarówno w mechanizmie

zależnym od dopełniacza, jak i zależnym od przeciwciał. Ponadto nie indukuje on apoptozy komórek docelowych oraz nie powoduje degranulacji neutrofilów [20, 23, 32–35]. Wiadomo bowiem, że zarówno liza, jak i apoptoza komórek prowadzą do eliminacji tych, które wykazują powierzchniową ekspresję TNF- α , w tym komórek stanowiących integralną część ziarniny izolującej komórki z prątkami gruźlicy od otoczenia. Odmierna zatem – od omówionych wyżej inhibitorów TNF- α – struktura CZP zmniejsza częstość reaktywacji gruźlicy u chorych otrzymujących ten lek [32]. Dodatkowo, proces pegylacji CZP pozwolił uniknąć potencjalnie niekorzystnych zjawisk związanych z jego stosowaniem, takich jak immunogenność i cytotoksyczność, a także umożliwił zminimalizowanie bólu w miejscu iniekcji bądź też poprawił penetrację leku w tkance objętej procesem zapalnym [23, 32].

Certolizumab został zarejestrowany w 2009 r. w krajach Unii Europejskiej do stosowania u osób dorosłych, chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, w przypadku gdy leczenie klasycznymi LMPCh, w tym MTX, było niewystarczające. Lek jest stosowany w skojarzeniu z MTX bądź w monoterapii – w przypadku nietolerancji MTX [5, 32, 33]. Certolizumab jest podawany w iniekcjach podskórnych, początkowo w dawce 400 mg w 0, 2, i 4. tygodniu, a następnie – co dwa tygodnie – w dawce 200 mg. Po uzyskaniu zadowalającego efektu terapeutycznego podaje się 400 mg CZP raz w miesiącu [5, 32, 35].

Dotychczasowe badania dowiodły, że stosowanie CZP łącznie z MTX przynosi istotną poprawę kliniczną już w pierwszym tygodniu terapii. Ponadto w 16. tygodniu leczenia wykazano znaczące zatrzymanie progresji zmian radiologicznych, a po roku leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie postępu zmian nadżerkowych w stawach oraz zwężenia szpary stawowej [20, 32–35]. Badania poświęcone skuteczności CZP w monoterapii wykazały jego istotną skuteczność już w pierwszych dniach leczenia, jednak siła działania tego leku była o 10–20% mniejsza niż w terapii skojarzonej z MTX [20, 32, 33, 35].

Występujące w czasie terapii CZP objawy niepożądane są podobne do objawów stwierdzanych po innych inhibitorach TNF- α . Wysypka skórna, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zakażenia układu moczowego to najczęstsze niepożądane objawy towarzyszące leczeniu CZP. Opisano także przypadki niewydolności układu krążenia oraz zwiększenia ciśnienia tętniczego u chorych leczonych CZP [32, 35].

Golimumab

Golimumab (preparat Simponi) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, neutralizującym zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF- α [5, 20, 34–36]. Wykazano, że związanie TNF- α przez oma-

wiany lek moduluje na powierzchni komórek indukowaną przez TNF- α ekspresję cząsteczek adhezji międzykomórkowej, w tym cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1), cząsteczek adhezji międzykomórkowej śródbłonna (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1) oraz selektyny E. Dodatkowo w badaniach *in vitro* stwierdzono hamujący wpływ GLM na wydzielanie interleukin, w tym IL-6 i IL-8, a także czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), indukowane przez TNF- α [36].

Preparat Simponi, stosowany łącznie z MTX, jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i aktywnej postaci RZS u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh, oraz w leczeniu ciężkiej i progresywnej postaci RZS u dorosłych pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. Golimumab podawany jest w dawce 50 mg w iniekcjach podskórnych raz w miesiącu [5, 20, 34–36].

Doniesienia z ostatnich lat wskazują, że odpowiedź kliniczną u pacjentów leczonych GLM uzyskuje się między 12. a 14. tygodniem terapii. Wykazano lepszą skuteczność GLM stosowanego w skojarzeniu z MTX w porównaniu z GLM lub MTX w monoterapii. Poprawę kliniczną w czasie terapii GLM uzyskano również u osób, u których uprzednie leczenie innymi inhibitorami TNF- α nie przyniosło efektów terapeutycznych [20, 34–36].

W surowicy osób leczonych GLM w skojarzeniu z MTX wykazano obniżenie wskaźników procesu zapalnego, w tym stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), IL-6, IL-18, ICAM-1, selektyny E oraz cząsteczek czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Stwierdzono także zmniejszenie stężenia metaloproteaz 3 (MMP-3) i 9 (MMP-9), odpowiedzialnych za degradację chrząstki stawowej [35, 37].

Stosowanie GLM wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym reaktywacji gruźlicy, a także z rozwojem chorób nowotworowych, hematologicznych, neurologicznych czy autoimmunologicznych [35, 36].

Podsumowanie

Najważniejszym celem leczenia RZS jest możliwie szybkie i trwałe osiągnięcie remisji choroby lub przynajmniej złagodzenie objawów w osiągniętej częściowej remisji. Celem terapii jest również spowolnienie powstawania zmian destrukcyjnych w stawach, a także jak najdłuższe utrzymanie sprawności fizycznej chorych. Brak możliwości opanowania zaostrzenia choroby u wielu osób leczonych LMPCh stał się powodem intensywnych badań nad lekami nowej generacji, tzw. lekami biologicznymi. Wprowadzenie do leczenia RZS inhibitorów TNF- α – kluczowej cytokiny w patogenezie tego schorzenia – spowodowało istotny postęp w terapii RZS. Obec-

nie stosuje się pięć czynników neutralizujących działanie TNF- α – trzy przeciwciała monoklonalne (IFX, ADA, GLM), fragment Fab przeciwciała ludzkiego połączonego z glikolem polietylenowym (CZP) oraz rekombinowany, rozpuszczalny receptor dla TNF- α (ETA). Wyniki prac eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że leczenie RZS inhibitorami TNF- α w skojarzeniu z LMPCh jest istotnie skuteczniejsze w porównaniu ze stosowaniem LMPCh w monoterapii. Co więcej, korzystny efekt terapeutyczny obserwuje się już po kilku tygodniach terapii. Wymienione preparaty antagonistów TNF- α nie tylko łagodzą objawy RZS, lecz także modyfikują przebieg choroby, co wyraża się zahamowaniem degradacji tkanki kostnej.

Należy jednak pamiętać, że stosowanie leków blokujących działanie TNF- α nie gwarantuje uzyskania remisji choroby u każdego pacjenta, a ich stosowanie wiąże się z indukcją przeciwciał przeciwko lekom biologicznym, możliwa jest także indukcja przeciwciał ANA, ds-DNA oraz wystąpienie działań niepożądanych, do których należą: reakcje alergiczne, groźne infekcje, w tym reaktywacja zakażenia prątkiem gruźlicy czy wirusowe zapalenie wątroby (HBV), oraz choroby nowotworowe lub choroby demielinizacyjne. Dlatego konieczne jest poszukiwanie jeszcze nowszych leków, które wykazywałyby mniej działań niepożądanych.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35: 10-14.
2. Jura-Pótorak A, Olczyk K. Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann Acad Med Silesien* 2011; 65: 51-57.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
4. Sobieska E, Sobieski B, Juzyszyn Z i wsp. Współczesna terapia reumatoidalnego zapalenia stawów. *Farm Współ* 2010; 3: 97-101.
5. Bednarek A, Balcer N, Samborski W i wsp. Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. *Farm Współ* 2009; 2: 156-164.
6. Godyń-Swędzioł RM, Stańczyk J, Hilt J i wsp. Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Przegl Lek* 2004; 61: 90-93.
7. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III – cytokiny i procesy destrukcyjne. *Reumatologia* 2011; 49: 180-186.
8. Budzyńska R, Zakliczyńska H. Metotreksat w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 108-117.
9. Eder P, Łykowska-Szuber L, Stawczyk-Eder K i wsp. Mechanizmy działania inhibitorów czynnika martwicy nowotworów α . *Przegl Gastroenterol* 2011; 6: 290-298.

10. Kucharz EJ. Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatii seronegatywne. *Terapia* 2007; 12: 9-12.
11. Tłustochowicz M, Malec Z, Bacht A, Jancelewicz J. Doświadczenia własne w leczeniu antycytokinowym. *Reumatologia* 2005; 43: 323-326.
12. Kolarz B, Targońska-Stępnik B, Darmochwał-Kolarz D i wsp. Autoimmunizacja w trakcie terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów TNF. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 478-484.
13. Zimmermann-Górska I. Zastosowanie leków biologicznych w chorobach reumatycznych. *Przew Lek* 2007; 3: 40-47.
14. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999; 21: 75-87.
15. Lubecka-Macura A, Kohut M. Nadrodzina TNF – mechanizmy działania, funkcje biologiczne i możliwości terapeutyczne. *Przegl Gastroenterol* 2010; 5: 303-309.
16. Segal B, Rhodus NL, Patel K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 778-787.
17. Kmieć Z, Sokółowska I. Rola cytokin z rodziny czynnika martwicy nowotworu w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – nowe możliwości terapii. *Pol Merk Lek* 2007; 22: 300-304.
18. Filipowicz-Sosnowska A. Terapie biologiczne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Terapia* 2003; 10: 4-10.
19. Filipowicz-Sosnowska A, Kwiatkowska B. Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF – wyniki długotrwałych badań obserwacyjnych. *Reumatologia* 2007; 45: 32-39.
20. Świerkot J, Madej M. Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część I. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów α . *Pol Merk Lek* 2011; 30: 283-288.
21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
22. Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 111-114.
23. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and Rother chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 308-315.
24. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2007; 67: 1211-1241.
25. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 274-280.
26. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006; 26: 209-214.
27. Mewar D, Wilson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 785-791.
28. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 327-346.
29. Abalos Medina GM, Ruiz Villaverde G, Sánchez Cano D, et al. The impact of therapy with TNF-blockers on health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients. A pilot study. *Reumatol Clin* 2011; 7: 167-171.
30. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
31. Szechiński J, Borysewicz K, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Adalimumab – pierwsze całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 151-158.
32. Wiland P, Świerkot J, Maśliński W. Certolizumab pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2011; 49: 253-263.
33. Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology* 2011; 50: 261-270.
34. Nam J, Emery P. Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 325-330.
35. Mittal M, Raychaudhuri SP. Golimumab and certolizumab: the two new anti-tumor necrosis factor kids on the block. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 602-609.
36. Zidi I, Bouaziz A, Mnif W, et al. Golimumab therapy of rheumatoid arthritis: an overview. *Scand J Immunol* 2010; 72: 75-85.
37. Visvanathan S, Wagner C, Rojas J, et al. E-selectin, interleukin 18, serum amyloid a, and matrix metalloproteinase 9 are associated with clinical response to golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1371-1379.