

Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów – podstawy i leczenie konwencjonalne – część I

Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis – basics and conventional treatment – part I

Justyna Knitter¹, Agnieszka Karbownik²

¹Apteka Przyjazna Jacek Biernat

²Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>), Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą zapalną o etiologii autoimmunologicznej, prowadzącą do postępującej destrukcji stawów oraz rozwoju licznych powikłań ogólnoustrojowych. W niniejszej pracy przedstawiono patogenezę RZS, wskazując na rolę cytokin prozapalnych oraz zaburzeń odpowiedzi immunologicznej. Omówiono epidemiologię oraz obraz kliniczny choroby. Szczególną uwagę poświęcono zasadom farmakoterapii zgodnym z aktualnymi rekomendacjami EULAR, z uwzględnieniem konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu jako leku pierwszego wyboru. Przedstawiono również rolę niesteroidowych leków przeciwzapalnych i glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu objawowym oraz jako terapię pomostową. Podkreślono znaczenie wczesnego wdrożenia leczenia, którego celem jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby. (*Farm Współ* 2026; 19: 108-113) doi: 10.53139/FW.20261913

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), leki modyfikujące przebieg choroby, metotreksat, rekomendacje EULAR

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease of autoimmune etiology, leading to progressive joint destruction and the development of numerous systemic complications. This article presents the pathogenesis of RA, highlighting the role of proinflammatory cytokines and immune dysfunction. The epidemiology and clinical presentation of the disease are discussed. Particular attention is paid to pharmacotherapy principles consistent with current EULAR recommendations, including conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate as the first-line treatment. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticosteroids used for symptomatic treatment and as bridging therapy is also discussed. The importance of early treatment, aimed at achieving remission or low disease activity, is emphasized. (*Farm Współ* 2026; 19: 108-113) doi: 10.53139/FW.20261913

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), methotrexate, EULAR recommendations

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, zapalna, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym symetrycznym zapaleniem stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami układowymi. W konsekwencji może

prowadzić do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. RZS jest najczęstszą zapalną chorobą stawów, 3 razy częściej dotyczy kobiet. Rozpoczyna się głównie w 4. i 5. dekadzie życia. Wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby w zależności od występowania w surowicy autoprzeciwciał (czynnika

reumatoidalnego i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydom). U większości chorych występują okresy zaostrzeń i remisji [1].

Objawy i rozpoznanie RZS

Początek choroby najczęściej dotyczy stawów śródręczno-paliczkowych rąk oraz śródstopno-paliczkowych stóp. Charakterystycznymi objawami są symetryczny ból i obrzęk stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów oraz sztywność poranna trwająca zwykle >1 h. Mogą występować również objawy ogólne takie jak stan podgorączkowy, zmęczenie, brak apetytu, utrata masy ciała [1].

Charakterystyczne dla choroby są również zmiany pozastawowe. Dotyczą one wielu narządów, głównie w serologicznie dodatniej postaci RZS o ciężkim i długotrwałym przebiegu. Należą do nich między innymi:

- guzki reumatoidalne – podskórne, niebolesne, występujące w ścięgnach, nad stawami, a także w narządach wewnętrznych [1],
- dolegliwości ze strony układu krążenia – zapalenie osierdzia, zmiany na zastawkach, nadciśnienie płucne, miażdżyca, incydenty zakrzepowo-zatorowe; ryzyko zawału, niewydolności serca, udaru mózgu czy nagłego zgonu sercowego jest 2-3 razy większe u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w związku z przyspieszeniem zmian miażdżycowych na skutek aktywacji procesów zapalnych [2,3],
- zmiany w układzie oddechowym – wystąpić może śródmiąższowe zapalenie płuc, włóknienie płuc, powstawanie guzków reumatoidalnych [4],
- zmiany w narządzie wzroku, w nerkach (związane z samą chorobą jak i działaniem niepożądanym stosowanych leków), zapalenie naczyń, zmiany w układzie nerwowym, powiększenie węzłów chłonnych [1].

Patogeneza RZS

Przyczyny reumatoidalnego zapalenia stawów nie są w pełni poznane. Decydującą rolę w powstawaniu tej choroby odgrywają czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne oraz czynniki środowiskowe takie jak stres i palenie papierosów [5].

Patogeneza RZS, zaliczanego do chorób autoimmunizacyjnych, wiąże się z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym. U chorych stwierdza się zwiększony poziom cytokin prozapalnych IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 (interleukin), czynnika martwicy nowo-

tworu (TNF) zarówno w zajętych stawach, jak i w surowicy. O autoimmunologicznym charakterze choroby świadczy występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko elementom własnych komórek, na przykład przeciwciała przeciwko własnym immunoglobulinom G, czyli czynnika reumatoidalnego [6].

Jedną z teorii zakłada, że zmiany dotyczą homeostazy limfocytów CD4+, a obraz kliniczny RZS jest konsekwencją tych zaburzeń. Wykazano, że limfocyty CD4+ osób młodych chorujących na RZS zachowują się podobnie jak limfocyty T osób zdrowych, ale starszych o 20-30 lat, co przyczyniło się do możliwości traktowania tego schorzenia jako przedwczesnego starzenia się układu odpornościowego [6].

Dysfunkcja limfocytów T regulatorowych (Treg) jest kolejnym proponowanym mechanizmem leżącym u podstaw patogenezy RZS. W prawidłowych warunkach komórki Treg hamują stan zapalny i odpowiedź autoimmunologiczną. Gdy liczba i/lub funkcja tych komórek jest nieprawidłowa, dochodzi do nasilenia kaskady immunologicznej i wzrostu poziomu cytokin zapalnych. Reakcje te prowadzą do niszczenia chrząstki stawowej i wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów [7].

Interleukina 6 jest kluczowym mediatorem łączącym stan zapalny stawów z ogólnoustrojowymi chorobami współistniejącymi w przebiegu RZS, takimi jak schorzenia układu krążenia, zaburzenia metaboliczne, płucne, zaburzenia neuropsychiatryczne, ból, zmęczenie. IL-6 to plejotropowa cytokina odgrywająca rolę w stanach zapalnych i regulacji odpowiedzi immunologicznych. Wysokie stężenia IL-6 występują w płynie stawowym i surowicy pacjentów z RZS i korelują z poziomem aktywności choroby oraz zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapie biologiczne ukierunkowane na sygnalizację IL-6 łagodzą zarówno stan zapalny stawów, jak i choroby współistniejące [8].

Istnieją dowody wskazujące na rolę tkanki tłuszczowej w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz obecność powiązań między procesami patologicznymi zachodzącymi w tkance tłuszczowej, błonie maziowej i chrząstce stawowej. Stawowa tkanka tłuszczowa może brać udział w odpowiedzi zapalnej poprzez wydzielanie prozapalnych cytokin, które działają katabolicznie na chrząstkę [9].

Obserwacje kliniczne wskazują, że również szpik kostny uczestniczy w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów, gdyż jest miejscem gromadzenia aktywowanych limfocytów i wytwarzania czynni-

ków prozapalnych. U chorych na RZS stwierdza się liczne anomalie związane z funkcjonowaniem szpiku kostnego dotyczące między innymi erytropoezy, trombopojezy i mielopojezy. Często występuje także obrzęk szpiku kostnego widoczny w rezonansie magnetycznym, który może poprzedzać wystąpienie objawów klinicznych RZS [10].

Przeprowadzono badania, na podstawie których wywnioskowano, że polimorfizm genu PDCD1 białka PD-1 (ang. *programmed cell death 1*, kodowane przez PDCD1) jest powiązany z częstszym występowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, co może wskazywać na udział tego białka w ich patogenezie [11].

Ogólne zasady leczenia farmakologicznego

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów stosuje się następujące grupy leków:

- I. Leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD):
 1. syntetyczne:
 - a) konwencjonalne (csDMARD): metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina,

- b) celowane (tsDMARD): tofacytynib (inhibitor kinaz janusowych JAK1, JAK2 i JAK3, w mniejszym stopniu TYK2), barycytynib (inhibitor JAK1 i JAK2), upadacytynib (inhibitor JAK1 i JAK3), filgotynib (selektywny inhibitor JAK1),
 2. biologiczne (bDMARD): adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, abatacept, rytuksymab,
- II. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ),
 - III. Glikokortykosteroidy (GSK) [1].

Według wytycznych EULAR (ang. European Alliance of Associations for Rheumatology) dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów początkowo zaleca się stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z krótkoterminowymi glikokortykosteroidami. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi po 3-6 miesiącach należy dodać biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, a po dokładnym rozważeniu ryzyka, w tym poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych i/lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, można rozważyć również inhibitory

Tabela I. Zalecenia EULAR dotyczące leczenia RZS – aktualizacja na rok 2025 [12]

Table I. EULAR RA management recommendations – 2025 update [12]

Nr	Zalecenia
1.	Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) należy rozpocząć natychmiast po postawieniu diagnozy RZS.
2.	Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby u każdego pacjenta.
3.	Monitorowanie aktywności choroby powinno być częste w przypadku aktywnej choroby (co 1–3 miesiące); jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu maksymalnie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub cel nie został osiągnięty w ciągu 6 miesięcy, leczenie należy dostosować; jeśli cel się utrzymuje, monitorowanie może być rzadsze.
4.	Metotreksat powinien stanowić element pierwszej strategii leczenia; u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu (lub wczesną nietolerancją) należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny.
5.	Krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów należy rozważyć przy rozpoczynaniu leczenia lub zmianie leków z grupy csDMARDs w różnych schematach dawkowania i drogami podawania, ale należy je stopniowo zmniejszać i przerwać tak szybko, jak jest to klinicznie możliwe.
6.	Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu strategii csDMARD, należy dodać bDMARD; można rozważyć inhibitory JAK, ale należy wziąć pod uwagę istotne czynniki ryzyka.
7.	Leki bDMARD/tsDMARD należy łączyć z csDMARD. U pacjentów, którzy nie mogą stosować csDMARD w skojarzeniu z innymi lekami, inhibitory szlaku IL-6 i inhibitory JAK mogą mieć pewne zalety w porównaniu z innymi bDMARD.
8.	W przypadku niepowodzenia leczenia bDMARD lub tsDMARD, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia inhibitorem TNF lub receptora IL-6 okazała się nieskuteczna, pacjenci mogą otrzymać lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF/IL-6.
9.	Po odstawieniu glikokortykosteroidów i osiągnięciu przez pacjenta trwałej remisji zaleca się kontynuowanie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) (bDMARDs/tsDMARDs i/lub csDMARDs), ale można rozważyć zmniejszenie dawki.

kinaz janusowych (JAKi). Jeśli pierwszy lek biologiczny (lub JAKi) okaże się nieskuteczny, zaleca się każdy inny lek biologiczny (z innej lub tej samej klasy) lub JAKi (biorąc pod uwagę ryzyko). W przypadku utrzymującej się remisji można stopniowo zmniejszać dawkę leków, ale należy zachować ostrożność, ponieważ przerwanie leczenia często prowadzi do zaostrzenia choroby [12]. Najnowsze zalecenia EULAR z 2025 roku przedstawiono w tabeli I.

Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Lekiem pierwszego rzutu modyfikującym przebieg choroby pozostaje wciąż metotreksat [12]. Zaliczany jest do antymetabolitów, antagonistów kwasu foliowego. Hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej katalizującej przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian. Wykazuje działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne. Może znacząco obniżyć poziom cytokin prozapalnych poprzez modulację nacieku komórek

odpornościowych i zapalnych, w tym neutrofilii, monocytów, mastocytów, komórek pomocniczych T i limfocytów B w błonie maziowej. Dodatkowo metotreksat może działać przeciwzapalnie przez szlak sygnałowy adenozyiny. W celu redukcji działań niepożądanych wskazana jest suplementacja kwasem foliowym w dawce minimum 5 mg na tydzień, 24 godziny po zażyciu metotreksatu [13].

Przyczynami nieosiągnięcia remisji choroby po monoterapii metotreksatem mogą być niewystarczające zwiększanie dawki do maksymalnej zalecanej dawki doustnej wynoszącej 25 mg tygodniowo lub opóźnione przejście na podskórną drogę podania [14].

W przypadku nietolerancji lub braku skuteczności metotreksatu stosowane są pozostałe konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby – leflunomid lub sulfasalazyna w monoterapii lub w skojarzeniu [12]. Podsumowanie kluczowych kwestii w terapii konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przedstawiono w tabeli II [1].

Tabela II. Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w RZS [1]

Table II. Conventional synthetic disease-modifying drugs used in RA [1]

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane	Monitorowane parametry
metotreksat	antagonista kwasu foliowego	p.o. lub s.c. 10-15 mg/tydzień, maksymalnie do 25-30 mg	-objawy ze strony przewodu pokarmowego -wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy -cytopenia na skutek supresji szpiku kostnego -owrzodzenia w jamie ustnej -łysienie -nudności w ciągu 24-48 h od przyjęcia leku -zmiany śródmiąższowe w płucach -działanie teratogenne	-ALT, AST -kreatynina -morfologia krwi z rozmazem
leflunomid	inhibitor syntezy pirymidyn; hamuje aktywność COX-2	20 mg na dobę	-biegunka, ból brzucha, nudności -osutka -wypadanie włosów -uszkodzenie wątroby -uszkodzenie nerek -wzrost ciśnienia tętniczego -działanie teratogenne	-ALT, AST -kreatynina -morfologia krwi -ciśnienie tętnicze
sulfasalazyna	hamuje syntezę prostaglandyn, leukotrienów i innych mediatorów stanu zapalnego	2-3 g na dobę	-nudności, wymioty, ból brzucha -ból i zawroty głowy -gorączka -reakcje alergiczne ze strony skóry -wzrost aktywności enzymów wątrobowych	-ALT, AST -kreatynina -morfologia krwi
hydroksychlorochina	hamuje wytwarzanie prostaglandyn, cytokin i przeciwciał	200 mg raz lub dwa razy na dobę	-uszkodzenie siatkówki -osutka -ból brzucha, utrata apetytu, nudności -hipoglikemia -komorowe zaburzenia rytmu	-badanie okulistyczne -EKG

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane są objawowo w celu łagodzenia bólu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu biosyntezy prostaglandyn na poziomie enzymu cyklooksygenazy. Zalecane jest przyjmowanie ich w trybie doraźnym ze względu na wiele działań niepożądanych wynikających z mechanizmu działania.

NLPZ zmniejszają sztywność stawów oraz łagodzą ból, jednak nie powodują zmian w obrazie radiologicznym ani nie obniżają stężeń białek ostrej fazy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi niesteroidowych leków przeciwzapalnych są: działanie drażniące na przewód pokarmowy, niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki, zwłaszcza u osób obciążonych schorzeniami tych narządów [15].

Glikokortykosteroidy

W przypadku zajęcia wielu stawów konieczne jest zastosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo, łącznie z lekami modyfikującymi przebieg choroby. GKS mają działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, przez co hamują progresję choroby. Wpływają na szybką redukcję objawów, takich jak ból i obrzęki stawów oraz poprawę sprawności chorego. Leczenie glikokortykosteroidami powinno być krótkoterminowe. Zalecana jest redukcja dawki, a następnie odstawienie tak szybko, jak pozwala na to stan kliniczny,

zwykle w ciągu trzech, maksymalnie sześciu miesięcy. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów w dużych dawkach niesie ze sobą ryzyko powikłań, takich jak zaburzenia elektrolitowe, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, osteoporoza, zakażenia [12,16].

Podsumowanie

Leczenie RZS powinno być rozpoczęte możliwie wcześniej i prowadzone zgodnie ze strategią treat-to-target, której celem jest osiągnięcie remisji lub małej aktywności choroby. Podstawą terapii pozostają konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, przede wszystkim metotreksat. NLPZ i glikokortykosteroidy pełnią głównie funkcję leczenia objawowego lub pomostowego. U części pacjentów taka strategia jest jednak niewystarczająca, co uzasadnia zastosowanie terapii celowanych, omawianych w części drugiej pracy.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Justyna Knitter

Apteka Przyjazna Jacek Biernat

Os. Cegielskiego 32a, 62-020 Swarzędz

☎ (+48) 616 418 354

✉ justyna_szewczyk1@o2.pl

Piśmiennictwo/References

1. Goncerz G, Tuchocka-Kaczmarek A, Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. W: Gajewski P, Jaeschke R (red.). Interna Szczeklika, Mały podręcznik 2023/24. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2023. ss. 1232-47.
2. Cał-Kocikowska J, Szulińska M, Bogdański P. Reumatoidalne zapalenie stawów – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Forum Zaburz Metabol. 2014;5(2):87-93.
3. Kontny E, Maśliński W. Interleukina 6 – znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia. 2009;47(1):24-33.
4. Bartosiewicz M. Zmiany śródmiąższowe w płucach w najczęściej występujących układowych chorobach tkanki łącznej – reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczniu rumieniowatym układowym. Post Nauk Med. 2011;24(4):317-23.
5. Jura-Półtorak A, Olczyk K. Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. Ann Acad Med Siles. 2011;65(4):51-7.
6. Bryl E, Witkowski JM. Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów. Forum Med Rodz. 2008;2(3):196-207.
7. Qi J, Guocan Y, Qi L, et al. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. Front. Immunol. 2021;12:626193.
8. Monaco F, Dimonte S, Jones SA. The role of IL-6 in rheumatoid arthritis comorbidity and implications for therapy. BBA-Mol Cell Res. 2026;1873(4):120136.
9. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Zaniewicz-Kaniewska K, et al. Rola czynników zapalnych i tkanki tłuszczowej w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów. Część I: Reumatoidalna tkanka tłuszczowa. J. Ultrasonogr. 2013;13:192-201.
10. Kurowska W, Kuca-Warnawin E, Maśliński W. Szpik kostny – funkcje fizjologiczne i udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia

stawów. *Reumatologia*. 2010;48(4):247-56.

11. Siwiec A, Majdan M. Rola białka PD-1 w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów oraz tocznia rumieniowatego układowego. *Post Hig Med Dosw*. 2015;69:534-42.
12. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026;00:1-19.
13. Zhao Z, Hua Z, Luo X, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:113074.
14. Anderle K, Sieghart D, Durechova, et al. An international, multicentre, interventional, randomised, assessor-blinded trial to MAXimise the METHotrexate therapy potential in patients with active rheumatoid arthritis (MethMax trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2026;27:258.
15. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):S2.
16. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):S2.