

# reuma tologia

RAPORT  
KONSULTANT  
KRAJOWEJ  
W DZIEDZINIE  
REUMATOLOGII

III EDYCJA



WARSZAWA  
CZERWIEC 2025

**ni**gr  
ni. prof. dr hab. med. Dariusz Ostafin  
Narodowy Instytut Geriatrii  
Reumatologii i Rehabilitacji

ISBN 978-83-964369-6-2

Wydanie trzecie – czerwiec 2025

Redaktor merytoryczny:

**Brygida Kwiatkowska**

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

Redaktor techniczny

Sebastian Kołodziej

UniqueWork S.A.

## Spis treści do Raportu Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii

1. Prognozowana epidemiologia chorób reumatycznych – wyzwania dla reumatologów.  
Prof. Brygida Kwiatkowska.....str. 4
2. Dostęp do innowacyjnego leczenia w reumatologii w Polsce. Zmiany w programach lekowych w latach 2022-2025 i dalsze potrzeby pacjentów.  
Dr hab. Marcin Stajszyk.....str. 12
3. Miejsce ultrasonograficznej multispektrometrii częstotliwości radiowej (REMS) w diagnostyce osteoporozy.  
Dr n. med. Przemysław Borowy.....str. 20
4. Leczenie bólu w chorobach reumatycznych – miejsce opioidów.  
Prof. Maria Maślińska.....str. 29
5. Bezpieczeństwo inhibitorów kinaz Janusowych (JAK) w chorobach reumatycznych – aktualny stan wiedzy.  
Prof. Bogdan Batko.....str. 40
6. Odmienności w przebiegu chorób reumatycznych u kobiet.  
Prof. Magdalena Krajewska.....str. 50
7. Spondyloartropatie młodzieńcze.  
Prof. Zbigniew Żuber.....str. 58
8. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) w praktyce lekarza reumatologa.  
Prof. Joanna Makowska.....str. 73
9. Choroby reumatyczne w kulturze i mediach.  
Dr n. o zdrowiu Maria Libura.....str. 83

---

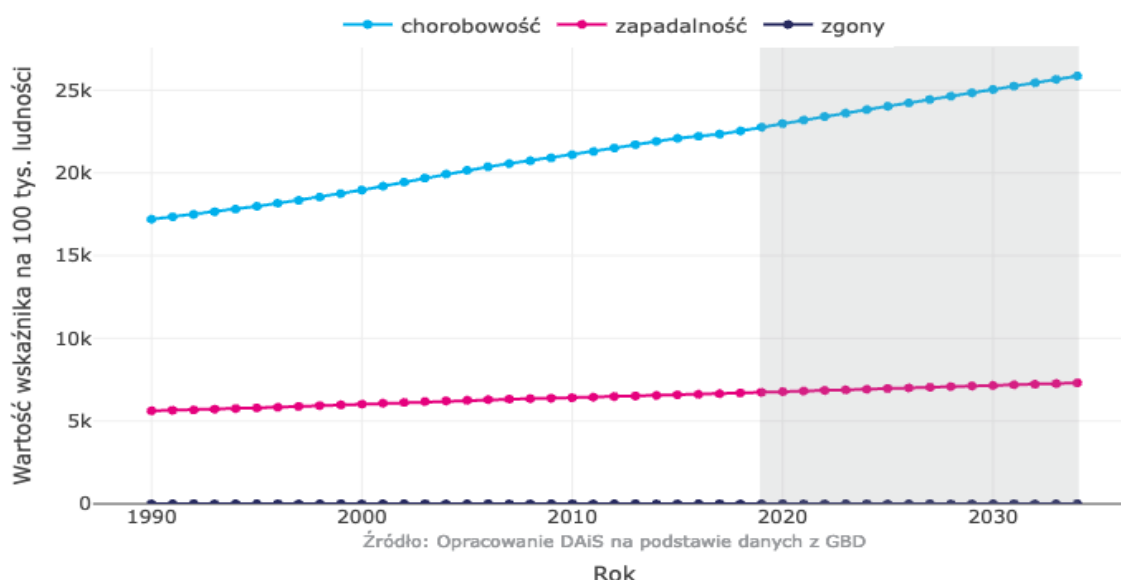
# Prognozowana epidemiologia chorób reumatycznych – wyzwania dla reumatologów

Prof. Brygida Kwiatkowska

---

## Wprowadzenie

Choroby układu mięśniowo-szkieletowego zajmują trzecie miejsce wśród jednostek chorobowych, dla których prognozuje się największy wzrost chorobowości i zapadalności do 2034 roku w porównaniu z rokiem 2019<sup>1</sup>. W przypadku tych chorób obserwuje się narastanie zarówno zapadalności, jak i chorobowości (Ryc. 1)<sup>1</sup>.



Rycina 1. Prognoza epidemiologiczna dla chorób układu mięśniowo-szkieletowego na lata 2020-2034<sup>1</sup>

## Choroba zwyrodnieniowa stawów

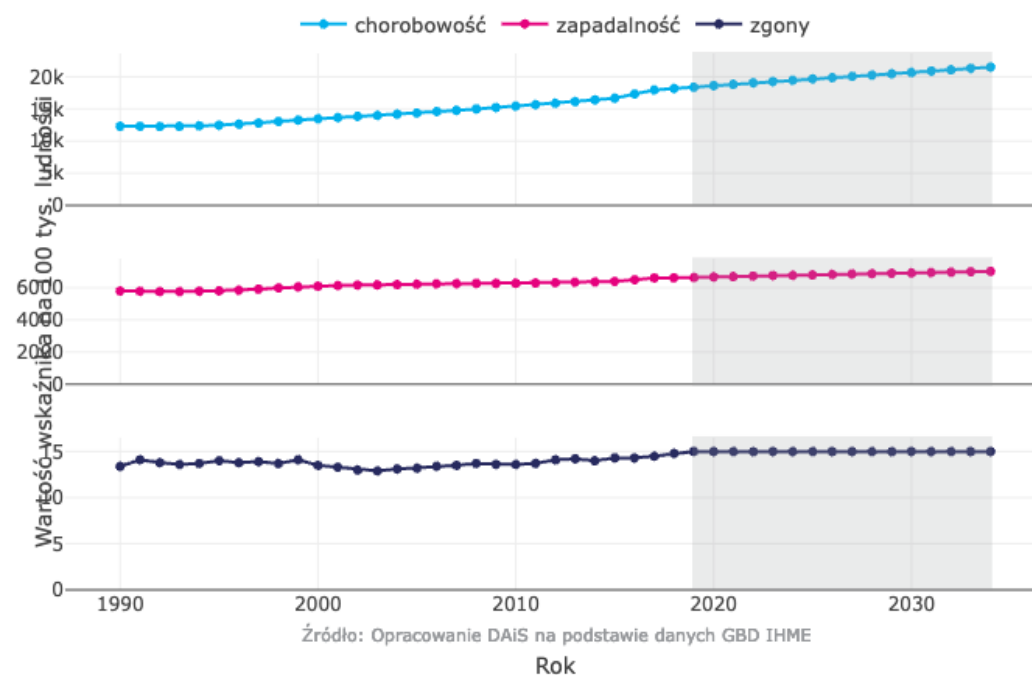
Starzenie się społeczeństw – będące skutkiem rosnącej długości życia oraz spadku diety w wielu krajach, w tym w Polsce – a także rosnąca częstość występowania otyłości przyczyniają się do systematycznego wzrostu liczby osób chorujących na chorobę zwyrodnieniową stawów na całym świecie.

Przewiduje się, że między 2020 a 2050 rokiem liczba przypadków choroby zwyrodnieniowej stawów wzrośnie o 74,9% (59,4–89,9) w przypadku stawów kolanowych, o

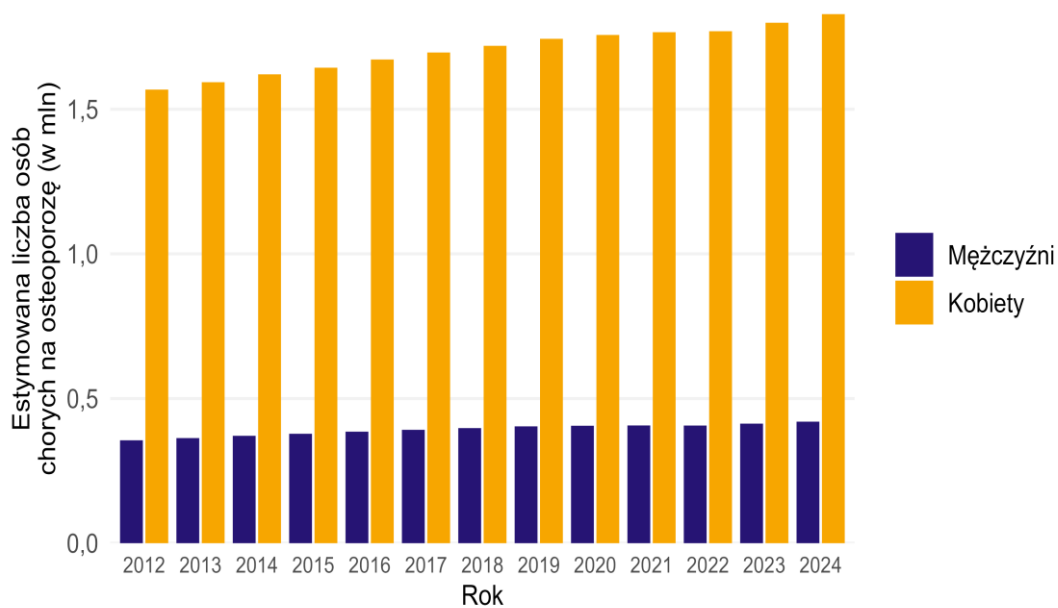
48,6% (35,9–67,1) w przypadku ręki, o 78,6% (57,7–105,3) w przypadku stawów biodrowych i o 95,1% (68,1–135,0) w przypadku innych rodzajów choroby zwyrodnieniowej stawów<sup>2</sup>.

## Osteoporoza

W związku ze starzeniem się społeczeństwa przewiduje się narastanie liczby upadków (Ryc. 2) oraz wzrost liczby chorych z osteoporozą (Ryc. 3)<sup>1,3</sup>. Z tego względu co roku wzrasta liczba chorych ze złamaniami osteoporotycznymi (Tab. 1)<sup>3</sup>.



Rycina 2. Prognoza epidemiologiczna upadków na lata 2020-2034.



Rycina 3. Estymowana liczba osób chorych na osteoporozę w latach 2012-2024<sup>3</sup>.

Tabela 1. Rozkład wieku pacjenta wg lokalizacji złamania w latach 2013 i 2024

Lokalizacja złamania	2013 - Q1	2013 - średnia	2013 - Q3	2024 - Q1	2024 - średnia	2024 - Q3
Bliższy koniec kości udowej	73	79	87	73	80	88
Szkielet osiowy	59	69	79	64	72	81
Przedramię	59	67	76	62	70	77
Ramię	60	70	78	65	72	79

Q1 - pierwszy kwartył, Q3 - trzeci kwartył

### Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

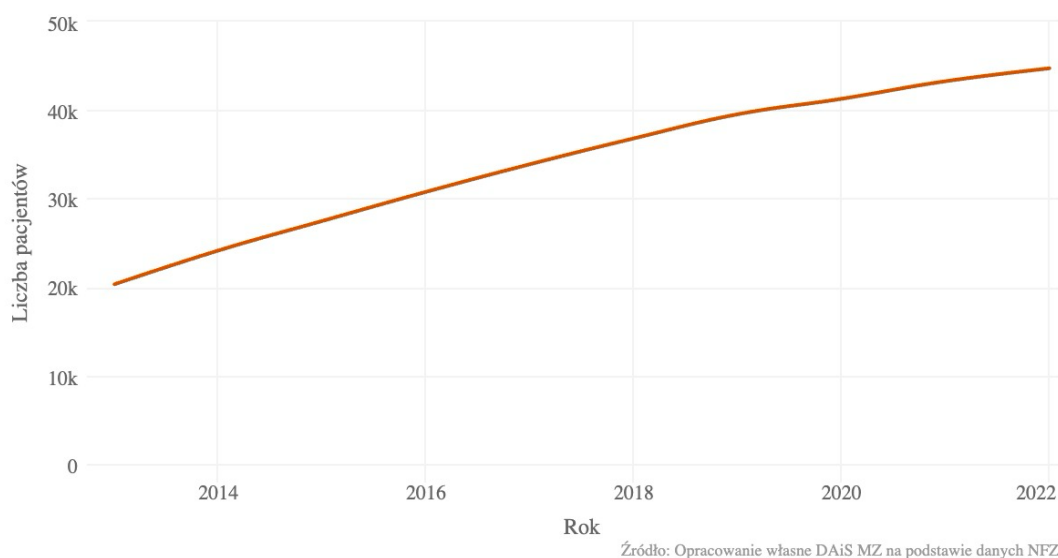
Polska analiza przeprowadzona w 2024 roku wykazała spadek zapadalności na RZS. Standaryzowana zapadalność w Polsce w 2021 roku wynosiła 29 osób na 100 000 mieszkańców, podczas gdy w 2018 r. chorobę tę rozpoznano u 40 osób na 100 000 mieszkańców, a w 2013 r. – u 52 osób na 100 000 mieszkańców. Wyniki te sugerują więc spadkową tendencję zapadalności (Tab. 2)<sup>4,5</sup>, jednak ze względu na dłuższy okres życia i starzenie się społeczeństwa chorobowość na tę chorobę będzie rosła z roku na rok, co jest zgodne z trendami światowymi.

Tabela 2. Zarejestrowana zapadalność na RZS seropozytywne (M05) i seronegatywne (M06) w latach 2013-2021

Rok	Liczba przypadków M05	M05 na 100 000 osobolat	Liczba przypadków M06	M06 na 100 000 osobolat
2021	7 059	18,5	4 136	10,9
2020	6 592	17,2	3 990	10,4
2019	9 006	23,5	5 502	14,3
2018	9 600	25,0	5 790	15,1
2017	10 024	26,1	6 116	15,9
2016	10 822	28,2	6 424	16,7
2015	11 492	29,9	6 928	18,0
2014	12 290	31,9	7 514	19,5
2013	12 680	32,9	7 724	20,1

### Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

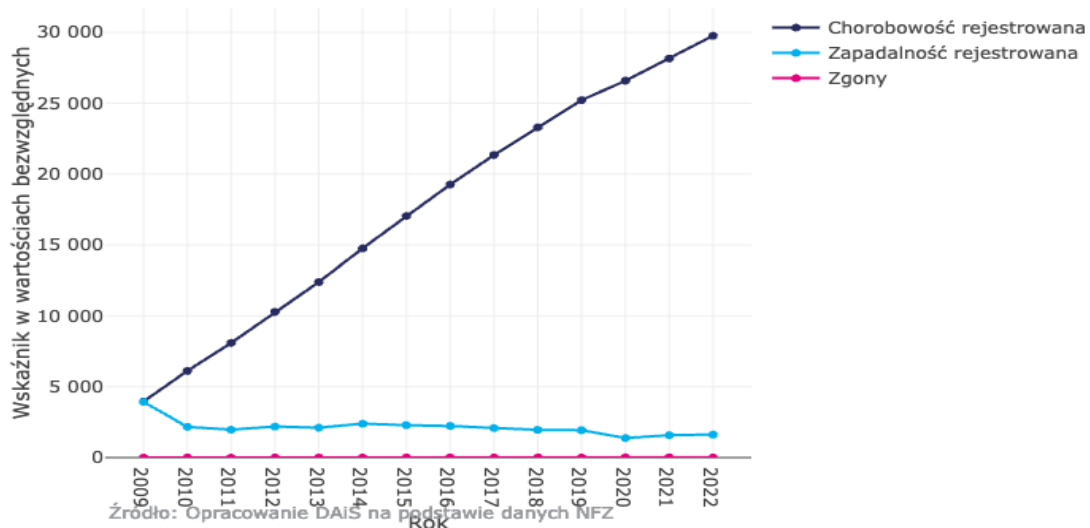
W Polsce, podobnie jak w innych krajach na świecie, obserwuje się stale rosnącą liczbę chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów (Ryc. 4)<sup>1,6,7</sup>.



Rycina 4. Łuszczycowe zapalenie stawów. Chorobowość rejestrowana 2014-2022 w Polsce<sup>1</sup>.

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Analiza polskich danych wskazuje na utrzymywanie się zapadalności na tym samym poziomie, natomiast rok do roku rośnie chorobowość (Ryc. 5)<sup>1</sup>.

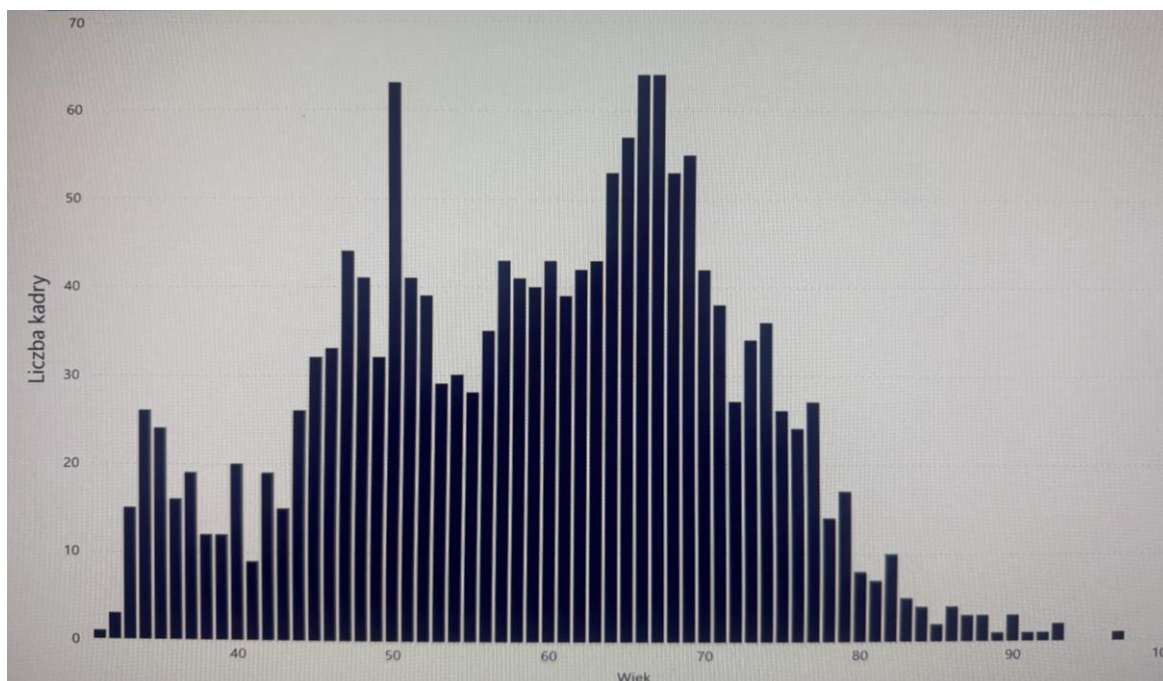


Rycina 5. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – chorobowość i zapadalność w latach 2009-2022<sup>1</sup>.

### Kadra medyczna

Na podstawie danych z Map Potrzeb Zdrowotnych MZ<sup>1</sup> wynika, że aktualnie w Polsce mamy 1 646 specjalistów w dziedzinie reumatologii (4,4 na 100 tys. ludności), w tym 1 208 kobiet i 433 mężczyzn. Aż 796 lekarzy (48%) jest w wieku emerytalnym, a średni wiek reumatologa w Polsce wynosi 57,5 lat (Ryc. 6)<sup>1</sup>.

**Z dostępnych danych wynika, że należy dołożyć wszelkich starań, aby zwiększyć liczbę specjalistów w dziedzinie reumatologii tak, aby zabezpieczyć wymianę pokoleniową i sprostać rosnącym wyzwaniom populacyjnym w zakresie chorób reumatycznych w Polsce.**

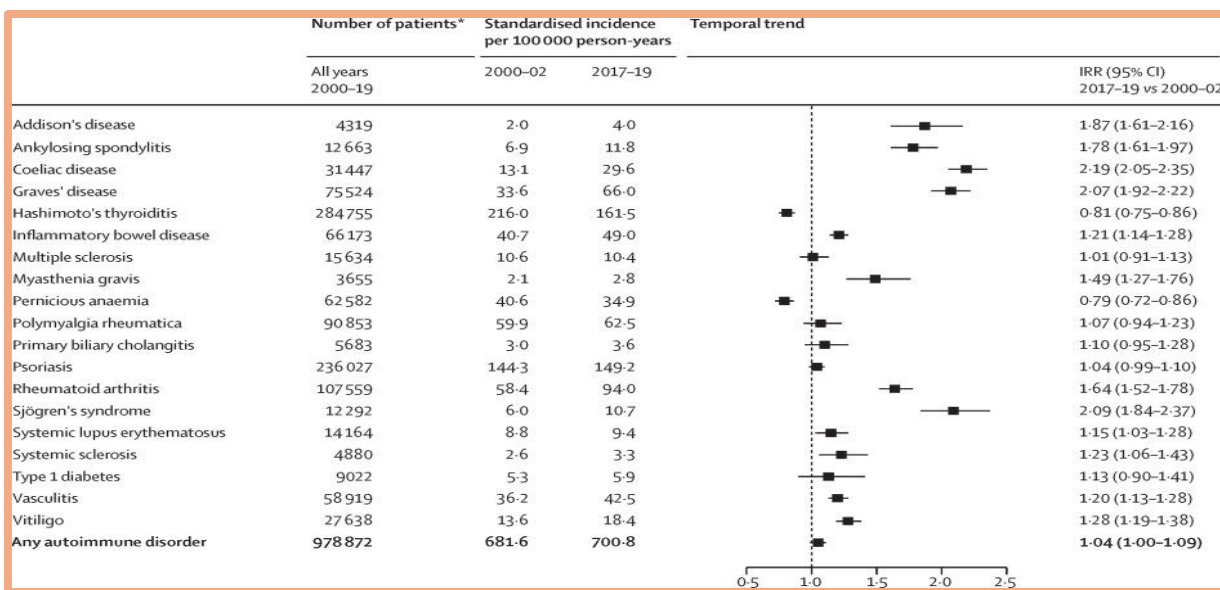


Rycina 6. Rozkład wieku specjalistów reumatologów w Polsce<sup>1</sup>

## Podsumowanie

Dostępne dane dotyczące prognozowanej zapadalności i chorobowości na choroby reumatyczne wykazują stały wzrost chorobowości zarówno na zapalne, jak i niezapalne choroby reumatyczne, które będą stanowić coraz większe wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Duże badanie populacyjne w populacji angielskiej wykazało, że standaryzowane pod względem wieku i płci wskaźniki zapadalności na wszelkie choroby autoimmunologiczne wzrosły (IRR 2017-19 vs 2000-02 1,04 [95% CI: 1,00-1,09]). Największy wzrost odnotowano w przypadku celiakii (2,19 [2,05–2,35]), zespołu Sjögrena (2,09 [1,84–2,37]) i choroby Gravesa-Basedowa (2,07 [1,92–2,22]); częstość występowania niedokrwistości złośliwej (0,79 [0,72–0,86]) i autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (0,81 [0,75–0,86]) znacząco spadła (Ryc. 7)<sup>8</sup>. Dane te odzwierciedlają trend wzrostowy w tych chorobach dotyczący również Polski.



Rycina 7. Trendy dotyczące częstości występowania chorób autoimmunologicznych w populacji Wielkiej Brytanii w latach 2000-2019<sup>8</sup>.

## Piśmiennictwo

1. Ministerstwo Zdrowia. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeń [Internet]. [cyt. 2025 cze 30]. Dostępne na: <https://basiw.mz.gov.pl/analizy>
2. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e508–22.
3. Centrum e-Zdrowia. Raporty i analizy [Internet]. [cyt. 2025 cze 30]. Dostępne na: <https://ezdrowie.gov.pl/5583>
4. Krajewska-Włodarczyk M, Szelał M, Batko B, et al. Rheumatoid arthritis epidemiology: a nationwide study in Poland. *Rheumatol Int.* 2024;44:1155–63.
5. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e594–610.
6. Haddad A, Elkayam PC, Steinet N, et al. Epidemiological trends in psoriatic arthritis: a comprehensive population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2024;26:108.
7. Lembke S, Macfarlane GJ, Jones GT. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis— a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2024;63:3211–20.
8. Conrad N, Shivani M, Verbeke G, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a

population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*.  
2023;401(10391):1878–90.

---

# Dostęp do innowacyjnego leczenia w reumatologii w Polsce. Zmiany w programach lekowych w latach 2022-2025 i dalsze potrzeby pacjentów

dr hab. Marcin Stajszczyk

---

## Wprowadzenie

Dostęp pacjentów z chorobami reumatycznymi do innowacyjnego leczenia w Polsce ulega systematycznej poprawie. Ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny, współwystępowanie innych chorób oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba dostosowanej, skrojonej na miarę pacjenta terapii.

Objmowanie refundacją kolejnych leków o odmiennych mechanizmach działania jest kluczowym aspektem w prognozowaniu długoterminowej skuteczności terapii na poziomie populacyjnym. Pozwala to na skuteczne leczenie coraz większej liczby pacjentów, dając im szansę na życie bez aktywnej choroby i jej odległych skutków.

## Refundacja innowacyjnych terapii i programy lekowe w Polsce

Refundacja innowacyjnych terapii w Polsce ma miejsce głównie w ramach programów lekowych. W reumatologii pacjenci mają dostęp do leczenia w ramach **8 programów lekowych**, obejmujących łącznie **23 substancje czynne** w kilkunastu wskazaniach klinicznych z zakresu chorób zapalnych stawów, układowych chorób tkanki łącznej i chorób metabolicznych kości:

- **Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów** – program lekowy B.33
- **Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS)** – program lekowy B.35
- **Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)** – program lekowy B.36
- **Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK** – program lekowy B.82
- **Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń** – program lekowy B.75
- **Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc** – program lekowy B.135

- **Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE)** – program lekowy B.150

- **Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej** – program lekowy B.160

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia, **od 1 lipca 2025 r.** refundacją w ramach programów objęte są następujące produkty lecznicze (w kolejności alfabetycznej nazw substancji czynnej i nazw produktów leczniczych):

- **adalimumab** (Amgevita, Hyrimoz, Idacio, Yuflyma),
- **anakinra** (Kineret),
- **anifrolumab** (Saphnelo),
- **avacopan** (Tavneos),
- **barycytynib** (Olumiant),
- **bimekizumab** (Bimzelx),
- **certolizumab pegol** (Cimzia),
- **etanercept** (Erelzi),
- **filgotynib** (Jyseleca),
- **golimumab** (Simponi),
- **guselkumb** (Tremfya),
- **infliksymab** (Flixabi, Remsima, Zessly),
- **iksekizumab** (Taltz),
- **kanakinumab** (Ilaris),
- **mepolizumab** (Nucala),
- **nintedanib** (Ofev),
- **risankizumab** (Skyrizi),
- **rytuksymab** (Mabthera, Riximyo, Ruxience),
- **romosozumab** (Evenity),
- **sekukinumab** (Cosentyx),
- **tocilizumab** (RoActemra, Tyenne),
- **tofacytynib** (Xeljanz),
- **upadacytynib** (Rinvoq).

Refundowane leki charakteryzują się różnymi punktami uchwytu w patomechanizmie rozwoju zapalnych, układowych i metabolicznych chorób reumatycznych. Obejmują one łącznie aż **13 różnych mechanizmów działania**:

- hamowanie aktywności **TNF alfa**,
- hamowanie aktywności interleukiny (IL) **IL-1**,
- hamowanie aktywności **IL-5**,
- hamowanie aktywności **IL-6**,
- hamowanie aktywności **IL-17A**,
- hamowanie aktywności **IL-17A/17F**,
- hamowanie aktywności **IL-23**,
- hamowanie aktywności **limfocytów B (anty-CD20)**,
- hamowanie aktywności **kinaz janusowych (inhibitory JAK)**,
- hamowanie aktywności **interferonów typu I**,
- hamowanie aktywności **dopelnacza 5a** (antagonista C5aR1),
- hamowanie aktywności **kinaz tyrozynowych (terapia antyfibrotyczna)**,
- hamowanie aktywności **sklerostyny (terapia kościotwórcza)**.

Powyższe leczenie dostępne jest dla pacjentów w następujących wskazaniach klinicznych:

- **RZS**,
- **młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**,
- **ŁZS / ax-ŁZS**,
- **obwodowa SpA**,
- **ZZSK / nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia (nr-ax-SpA)**,
- **choroba Still**,
- **ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA)**,
- **mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)**,
- **olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA)**,
- **eozyfilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)**,
- **śródmiażdżowa choroba płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)**,
- **choroba śródmiażdżowa płuc z postępującym włóknieniem – PF-ILD (RZS, PM, SS, inne)**,
- **TRU**,
- **osteoporoza pomenopauzalna**.

Zgodnie ze stanowiskami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, publikowanymi w latach 2022-2025, oraz wspólnymi wystąpieniami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii, dostęp pacjentów do refundowanych terapii w latach 2023-2025 poszerzył się o **nowe substancje czynne w nowych wskazaniach klinicznych** oraz **nowe substancje czynne w dotychczas refundowanych wskazaniach**, a także **nowe wskazania kliniczne dla leków dotychczas refundowanych** (w kolejności alfabetycznej):

- **anifrolumab** (inhibitor interferonów typu I) – SLE/TRU (B.150),
- **awakopan** (antagonista receptora C5a) – GPA/MPA (B.75),
- **bimekizumab** (inhibitor IL-17A/17F) – ŁZS (B.35), ZZSK (B.36) i nr-axSpA (B.82),
- **filgotynib** (inhibitor JAK1) – RZS (B.33),
- **guselkumab** (inhibitor IL-23) – ŁZS (B.35),
- **kanakinumab** (inhibitor IL-1 beta) – postać układowa MIZS i choroba Stilla u dorosłych (B.33),
- **mepolizumab** (inhibitor IL-5) – EGPA (B.75),
- **nintedanib** (inhibitor kinaz tyrozynowych) – choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym z włóknieniem (PF-ILD) w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, w tym RZS (B.135),
- **risankizumab** (inhibitor IL-23) – ŁZS (B.35),
- **romosozumab** (inhibitor sklerostyny) – ciężka postać osteoporozy pomenopauzalnej (B.160),
- **sekukinumab** (Cosentyx) – MIZS (B.33),
- **tocilizumab** (RoActemra, Tylene) – postać dożylna (off-label) – GCA (B.75),
- **tofacytynib** (inhibitor JAK1/JAK3) – MIZS (B.33), ZZSK (B.36).

Powyższe terapie, objęte refundacją w ostatnim okresie, mają istotne znaczenie w ratowaniu zdrowia i zapobieganiu trwałemu kalectwu, ale w części wskazań klinicznych także w bezpośrednim ratowaniu życia pacjentów. Dotyczy to szczególnie pacjentów z ciężkimi postaciami układowych zapaleń naczyń, tocznia rumieniowatego układowego oraz choroby Stilla u dzieci/młodzieży i dorosłych.

W przypadku układowych zapaleń naczyń (B.75) oraz choroby Stilla (B.33), oprócz obejmowania refundacją kolejnych terapii, zgodnie z projektem przedstawionym przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego wraz z konsultantem krajowym w

dziedzinie reumatologii, istotnie zmienione zostały kryteria kwalifikacji oraz oceny skuteczności leczenia ww. chorób w ramach programów lekowych. Umożliwiają one szybsze włączenie leczenia biologicznego w ciężkich postaciach choroby, w tym także praktycznie w pierwszej linii leczenia indukującego remisję. Jednocześnie program leczenia układowych zapaleń naczyń został włączony pod nadzór Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Wszystkie powyższe, korzystne dla pacjentów zmiany są wspólnym sukcesem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i obecnej Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii oraz efektem dobrej współpracy z Ministerstwem Zdrowia, Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz centralą Narodowego Funduszu Zdrowia.

Pomimo stałego zwiększania liczby dostępnych leków, nie wszystkie potrzeby pacjentów są w pełni zaspokojone. Dotyczy to zarówno wskazań i mechanizmów działania już refundowanych leków, jak i nowych wskazań klinicznych oraz leków o nowych mechanizmach działania, jeszcze niedostępnych dla pacjentów w Polsce.

Biorąc pod uwagę aktualne rekomendacje lub wskazania rejestracyjne, dostęp do leczenia powinien poszerzyć się o następujące leki w następujących wskazaniach:

1. **nowe substancje czynne w dotychczas refundowanych wskazaniach**

- **benralizumab** (inhibitor IL-5) – EGPA (B.75),

2. **nowe wskazania kliniczne dla leków dotychczas refundowanych**

- **anakinra** (inhibitor IL-1) – zespół aktywacji makrofagów (MAS) (B.33) (off-label),
- **barycetynyb** (inhibitor JAK2) – MIZS (B.33) (on-label),
- **tocilizumab** (inhibitor IL-6) – postać podskórna – MIZS (B.33) (on-label),
- **tocilizumab** (inhibitor IL-6) – postać dożylna – GCA (B.75) (on-label),
- **upadacytynyb** (inhibitor JAK1) – GCA (B.75) (on-label).

Spośród leków biologicznych należy także rozważyć **refundację rytuksymabu oraz tocilizumabu off-label** w układowych chorobach tkanki łącznej.

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne oraz Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii złożyli w 2025 r. w Ministerstwie Zdrowia propozycję zmian w programach lekowych obejmujących refundację **off-label** zgodnie z aktualnymi rekomendacjami:

- **rytuksymabu** we wskazaniach **PF-ILD i SSc-ILD** oraz **tocilizumabu** we wskazaniu **SSc-ILD** w ramach programu lekowego B.135;
- **rytuksymabu** we wskazaniu TRU w ramach programu lekowego B.150;

- **anakinry** we wskazaniu choroba Stilla u dzieci i dorosłych, obejmującą możliwość zastosowania leku zgodnie z rekomendacjami w odpowiednio większej dawce w przebiegu zagrażającego życiu zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w ramach programu lekowego B.33.

Z uwagi na istotne ryzyko zakażeń, wynikające zarówno z zaburzeń funkcji układu immunologicznego w przebiegu chorób z autoimmunizacji, jak i stosowanego leczenia immunosupresyjnego, pacjenci z ww. chorobami w Polsce, niezależnie od wieku, powinni mieć refundowany dostęp do wszystkich zalecanych szczepień. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczącym konieczności poszerzenia dostępu do zalecanych szczepień ochronnych, od 1 kwietnia pacjenci reumatologiczni zyskali **refundowany dostęp do szczepienia przeciw półpaścowi** (*herpesvirus varicella zoster*, VZV). Przed zmianą kryteriów szczepionka była dostępna dla osób powyżej 65. roku życia z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju półpaśca z odpłatnością 50%. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem, od 1 kwietnia szczepionka Shingrix będzie refundowana zgodnie ze wskazaniem:

- **profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej, u pacjentów:**

- w wieku 18–64 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (refundacja 50%);
- w wieku  $\geq 65$  lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (szczepionka bezpłatna).

Zwiększone ryzyko zachorowania na półpasiec, zgodnie z kryteriami refundacyjnymi, obejmuje wskazania reumatologiczne, takie jak RZS, ŁZS, ZZSK oraz TRU, ale także, niezależnie od rozpoznania klinicznego, wszystkich pacjentów z zapalnymi chorobami stawów lub układowymi chorobami tkanki łącznej, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne, mogące istotnie zwiększać ryzyko zachorowania na półpasiec. Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej powinna być w szczególności zalecana pacjentom reumatycznym w przypadku stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów oraz osobom kwalifikowanym do leczenia biologicznego, w tym rytuksymabem i anifrolumabem, a także inhibitorami JAK.

Kryteria programów lekowych zostały istotnie i korzystnie zmienione w 2017 roku, a następnie w 2021 i 2022 r. W większości odpowiadają one aktualnym rekomendacjom EULAR/ACR. Korzystne zmiany obejmują zarówno kryteria kwalifikacji, jak i oceny skuteczności leczenia w chorobach zapalnych stawów. Spośród dalszych koniecznych zmian należy wymienić:

- obniżenie progu kwalifikacji do programu lekowego dla pacjentów z RZS do umiarkowanej aktywności choroby (DAS 28 >3,2) (B.33);
  - skrócenie czasu nieskutecznego leczenia dwoma niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi u pacjentów z axŁZS/ZZSK/SpA do 4 tygodni łącznie (B.35, B.36, B.82);
  - dostosowanie kryteriów programu lekowego w części obejmującej leczenie MIZS do aktualnych rekomendacji (B.33);
  - w szczególnych przypadkach **umożliwienie kwalifikacji pacjentów niespełniających części kryteriów programu lekowego za zgodą Zespołu Koordynacyjnego** – leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (B.75), chorobą śródmiąższową płuc (B.135) oraz toczeniem rumieniowatym układowym (B.150).

Poprawa dostępu do leków klasycznych w aptekach ogólnodostępnych powinna obejmować przede wszystkim następujące substancje czynne w następującym zakresie (proponycja poszerzenia dotyczy leków lub kryteriów refundacyjnych w stosunku do aktualnej dostępności):

- **hydroksychlorochina** – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) oraz zapalenia stawów o innej etiologii (M13.0, M13.9);
  - **chlorochina** – zapalenia stawów o innej etiologii (M13.0, M.13.9);
  - **metotreksat – postać doustna** – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL,
  - **leflunomid** – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
  - **sulfasalazyna** – zapalenia stawów o innej etiologii (M13.0, M.13.9);
  - **mykofenolan mofetilu** – choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu RZS oraz innych układowych chorób tkanki łącznej (J.99.0, J99.1).

Poszerzanie dostępu do leków biologicznych oraz inhibitorów JAK powinno się także odbywać poprzez sukcesywne przenoszenie wskazanych terapii do leczenia ambulatoryjnego w optymalnym dla pacjentów modelu. Nadrzędnym celem zmian systemowych powinna być realna korzyść dla pacjentów, oznaczająca łatwiejszy dostęp do skutecznego leczenia.

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne we współpracy z Konsultant Krajową w dziedzinie reumatologii będzie nadal podejmowało aktywne działania skutkujące poprawą dostępności do leczenia chorób reumatycznych w Polsce.

---

# Miejsce ultrasonograficznej multispektrometrii częstotliwości radiowej (REMS) w diagnostyce osteoporozy

Dr n. med. Przemysław Borowy, Prof. Bogdan Batko

---

## Wprowadzenie

Od 1994 r. badanie densytometryczne z wykorzystaniem absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA) jest rekomendowaną metodą oceny tkanki kostnej i podstawą rozpoznawania osteoporozy. Jednak technika ta posiada liczne ograniczenia, które w pewnych sytuacjach klinicznych utrudniają jej praktyczne zastosowanie. Nawet najlepiej wykonane badanie densytometryczne, przeprowadzone w optymalnych warunkach technicznych, prognozuje ryzyko złamania z zaledwie 60-70% czułością. Stąd konieczność poszukiwania innych metod obrazowania kości. Jedną z alternatywnych technik jest ultrasonograficzne badanie REMS (*radiofrequency echographic multispectrometry* – ultrasonograficzna multispektrometria częstotliwości radiowej). REMS jest szybką i niewykorzystującą promieni rentgenowskich techniką oceny zaburzeń kostnych. Został zwalidowany pod kątem zgodności z DXA. Liczne publikacje udowodniły jego przydatność w rozpoznawaniu osteoporozy, monitorowaniu postępu choroby i jej leczenia oraz w ocenie ryzyka złamania<sup>1</sup>. REMS okazał się przydatny jako alternatywna technika obrazowania kości u kobiet w ciąży oraz pacjentów, u których DXA nie może być wykonana z przyczyn technicznych (np. z powodu choroby zwyrodnieniowej, przebytego złamania, zawnosowanej miażdżycy itp.). Na ostatnim kongresie International Osteoporosis Foundation (IOF; kwiecień 2025, Rzym) grupa robocza ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) uporządkowała stan wiedzy, wskazując dwie najistotniejsze cechy tej metody<sup>2</sup>:

- REMS stanowi bezpieczną i dostępną alternatywę dla DXA w postępowaniu w osteoporozie, szczególnie w warunkach ograniczonej dostępności DXA;
- Jego precyzja, brak ekspozycji na promieniowanie jonizujące, mobilność oraz możliwość korekty artefaktów zwyrodnieniowych sprawiają, że REMS jest odpowiedni dla specyficznych populacji oraz do przewidywania ryzyka złamań.

Dotychczas jednak nie uznano REMS za badanie wystarczające do rozpoznania i monitorowania leczenia osteoporozy.

### **Zasada działania metody REMS**

Ultrasonograficzna multispektrometria częstotliwości radiowej jest rodzajem badania ultrasonograficznego. Głowica aparatu emituje wiązkę ultradźwięków w kierunku badanej struktury kostnej (np. kręgosłupa lub szyjki kości udowej). Odbite fale, ulegające rozproszeniu wstecznemu na granicach tkanki kostnej, generują echo, które jest rejestrowane przez odbiornik. Odebrane sygnały są przetwarzane na obrazy ultrasonograficzne, umożliwiające wizualizację anatomicznych struktur (*B-mode image reconstruction*). Specjalistyczne przetwarzanie widmowe zarejestrowanych sygnałów z wykorzystaniem techniki spektrometrii multispektralnej pozwala na ich analizę, umożliwiając identyfikację granic kości (np. powierzchni korowej) oraz ocenę mikroarchitektury kości beleczkowej (gąbczastej), która – ze względu na wysoką aktywność metaboliczną – stanowi kluczowy wskaźnik osteoporozy. W procesie tym widma pacjenta porównywane są z modelami referencyjnymi (dopasowanymi pod względem wieku, płci, BMI i lokalizacji anatomicznej) dla zdrowych i osteoporotycznych pacjentów. Specjalny algorytm zajmuje się obliczaniem parametrów ilościowych (np. gęstości mineralnej kości) i jakościowych (np. ocena mikroarchitektury). Otrzymywany wynik prezentowany jest tak, jak w badaniu densytometrycznym – w postaci wartości BMD (ang. *bone mineral density*, gęstość mineralna kości), *T-score* (odchylenie od szczytowej masy kostnej osób młodych) i *Z-score* (porównanie do osób w tym samym wieku). Wartości BMD określone są dla: poszczególnych kręgów lędźwiowych (L1–L4), szyjki kości udowej (*neck*), całego bliższego końca kości udowej (*total*) i krętarza większego (*troch*). Operator, poza prawidłowym przyłożeniem głowicy, ma wpływ na dwa parametry: głębokość pomiaru (*depth*) i ogniskowanie (*focus*). Celem jest taki dobór parametrów, by powierzchnia ocenianej kości znajdowała się w strefie ogniskowania ultradźwięków, a jednocześnie była jak najbliżej połowy głębokości obrazu. Kombinacja ilościowej (BMD) i jakościowej (*Fragility Score*) oceny kości pozwala oszacować 5-letnie ryzyko złamania.

### **Dlaczego REMS? Analiza zalet metody w porównaniu z DXA**

- a. zwalidowana czułość i swoistość w stosunku do badania DXA

Wyniki REMS – BMD i *T-score* – wykazują silną korelację z DXA zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), jak i w szyjce kości udowej ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ) we wszystkich opublikowanych badaniach porównawczych<sup>3,4,5</sup>.

b. zwalidowany w osteoporozach wtórnych

Liczne publikacje dokumentują jego przydatność w ocenie BMD i ryzyka złamania w osteoporozie kobiet ciężarnych i karmiących, osteogenesis imperfecta, przewlekłej chorobie nerek, cukrzycy itp<sup>4</sup>.

c. stanowi naukowe narzędzie oceny metabolizmu tkanki kostnej w wybranych sytuacjach klinicznych – ciąża i laktacja<sup>6</sup>.

d. zapewnia automatyczną weryfikację zgodności widm z badanego obszaru z modelem kości beczkowej.

Jeśli dany obszar zostanie uznany za niediagnostyczny lub jakość sygnałów nie spełni wymagań technicznych, operator nie otrzymuje wyniku badania, lecz informację o konieczności jego powtórzenia. Uzyskanie wyniku REMS dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa wymaga prawidłowej oceny gęstości mineralnej (BMD) co najmniej dwóch kręgów. Pozwala to na wyeliminowanie błędu operatora na etapie pozycjonowania pacjenta, będącego istotnym ograniczeniem metody DXA. Wynik uzyskany metodą REMS zawsze nadaje się do interpretacji klinicznej, w przeciwieństwie do DXA, którego rezultat – bez uwzględnienia kontekstu klinicznego (np. złamań w miejscu pomiaru) – może być błędnie interpretowany.

e. oferuje wysoką powtarzalność wyników w kolejnych badaniach.

Błąd precyzji metody REMS to 0,32% dla *neck* i 0,38% dla *spine*<sup>3</sup>. Dla DXA ten błąd wynosi 0,5-2% w zależności od pracowni. Dzięki temu pomiary REMS mogą być wykonywane częściej, co umożliwi lepszą niż w przypadku DXA ocenę skuteczności terapii.

f. zapewnia automatyczną korekcję artefaktów<sup>7</sup>.

REMS identyfikuje i wyklucza obszary zakłócające pomiar BMD (zwapnienia, osteofity, złamania kręgów, implanty metalowe, miażdżycę), unikając błędów związanych z ręczną interpretacją, pojawiających się w DXA. Ma to konkretne skutki kliniczne, np. w badaniu japońskim REMS wykrył 35,1% przypadków osteoporozy w grupie z artefaktami kręgosłupa, podczas gdy DXA – tylko 9,3%<sup>7</sup>. REMS wykazał też niższe wartości BMD niż DXA u pacjentów z wieloma złamaniami kręgów i zwapnieniami aorty.

g. pozwala oceniać zmiany w strukturze kości już po 6 miesiącach leczenia.

Np. u pacjentów z rakiem piersi leczonych denosumabem<sup>8</sup> lub w chorobach z szybką przebudową kości beczkowej (osteoporoza ciężarnych i karmiących), REMS pozwala mierzyć niewielkie, ale klinicznie istotne zmiany.

- h. oferuje dobrą predykcję ryzyka złamania.

Aby REMS mógł być skutecznie stosowany w praktyce klinicznej, nie wystarczy, aby wykazywał korelację z DXA; powinien również wiarygodnie prognozować ryzyko złamań. Zbadano to w populacji 1 516 białych kobiet w wieku 30–90 lat, które były obserwowane średnio przez 3,7 roku. Na podstawie badań odcinka lędźwiowego kręgosłupa REMS zidentyfikował pacjentów ze złamaniami z czułością 65,1% i swoistością 57,7% (współczynnik szans (OR) = 2,6; 95% CI: 1,77–3,76;  $p < 0,001$ ), podczas gdy DXA wykazał niższą czułość (57,1%) i swoistość (56,3%) (OR = 1,7; 95% CI: 1,20–2,51;  $p < 0,01$ ). W przypadku szyjki kości udowej czułość i swoistość REMS wynosiły odpowiednio 40,2% i 79,9% (OR = 2,81; 95% CI: 1,80–4,39;  $p < 0,001$ ) przy podobnej czułości i swoistości DXA, wynoszącej odpowiednio 42,3% i 79,3% (OR = 2,68; 95% CI: 1,71–4,21;  $p < 0,001$ )<sup>9</sup>. Podobną skuteczność REMS w przewidywaniu złamań potwierdziło 5-letnie badanie obserwacyjne 1 989 mężczyzn i kobiet rasy białej<sup>10</sup>.

- i. prognozowanie 5-letniego ryzyka złamania (*major* i *hip*)

Wskaźnik *Fracture Score*, będący kombinacją ilościowej (BMD) i jakościowej oceny kości, wykazał lepszą skuteczność w przewidywaniu złamań w porównaniu do wyniku *T-score* DXA. Wynik *Fracture Score* wiarygodnie określa prawdopodobieństwo złamania w ciągu 5 lat, co jest krótszą perspektywą w porównaniu do FRAX czy skali Garwana<sup>9</sup>. Ten krótkookresowy sposób oceny ryzyka złamania jest preferowany przez wiele towarzystw naukowych<sup>11</sup>.

## Ograniczenia metody REMS

- a. trudności w wykonywaniu pomiarów u pacjentów otyłych

Regulowana parametrem *depth* maksymalna głębokość oceny wynosi 210 mm dla części lędźwiowej kręgosłupa i 150 mm dla biodra. Jest to największa odległość, jaka może dzielić głowicę aparatu od powierzchni ocenianej kości. Wśród pacjentów otyłych odległość ta bywa niewystarczająca, zwłaszcza do uwidocznienia kręgów przez powłoki brzuszne.

- b. błędy zależne od operatora

- c. problemy z wizualizacją kręgów u pacjentów wkrótce po spożyciu posiłku<sup>12</sup>

- d. niewystarczająca walidacja w określonych populacjach pacjentów, w tym osób z wysokim BMI, osteoporozą związaną z unieruchomieniem oraz u osób starszych z podwyższonym BMI

- e. mała grupa referencyjna w badaniach *core*<sup>13</sup>  
W podstawowych publikacjach opisujących metodę liczebność grup kontrolnych nie przekraczała 100 osób w każdym z przedziałów wiekowych. W latach 2019-2022 pojawiło się jednak dużo nowych publikacji walidacyjnych obejmujących populacje liczące od 1 900 do 4 300 osób<sup>3,5</sup>.
- f. większość badań dotyczyła kobiet, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na populację mężczyzn.
- g. przekrojowy charakter wielu badań ogranicza możliwość oceny długoterminowej przydatności klinicznej REMS.
- h. dominacja włoskich publikacji  
Ponad 90% publikacji pochodzi od włoskich autorów, co wynika z dostępności urządzeń – producentem oraz właścicielem patentu na technologię REMS oraz urządzenie Echo Station Hum jest firma Echolight S.p.A. z siedzibą w Lecce we Włoszech.

#### Miejsce REMS w aktualnych ścieżkach diagnostycznych osteoporozy<sup>4</sup>

Obecny stan wiedzy **nie pozwala na jednoznaczne uznanie REMS za równoważną alternatywę dla DXA** jako narzędzia do rozpoznawania i monitorowania osteoporozy. Dotychczas nie opublikowano również zaleceń, które wprost wskazywałyby na możliwość podejmowania decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii osteoporozy wyłącznie na podstawie wyniku REMS. Wystąpienia grupy roboczej ds. REMS podczas kongresu IOF-ESCEO w Rzymie sugerują jednak, że technologia ta może znaleźć zastosowanie w ocenie osteoporozy – zwłaszcza w sytuacjach, gdy wykonanie badania DXA jest niemożliwe lub znacznie utrudnione. REMS umożliwia ocenę BMD w szczególnych warunkach klinicznych, takich jak ciąża, osteoporoza wtórna z szybkim obrotem kostnym, zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, miażdżycy aorty brzusznej, złamania kręgów i inne czynniki zakłócające wiarygodność pomiaru DXA. Dostępne publikacje wskazują, że REMS może być rozważany jako **narzędzie wspomagające lub alternatywne względem DXA** w wybranych ścieżkach diagnostycznych. Technologia ta uzyskała również status **przydatnego narzędzia przesiewowego** przy podejrzeniu osteoporozy – np. na oddziałach ortopedii, rehabilitacji czy w szpitalnych oddziałach ratunkowych – ze względu na mobilność, łatwość obsługi, brak promieniowania jonizującego oraz możliwość zastosowania u pacjentów unieruchomionych.

## Ultrasonograficzna multispektrometria częstotliwości radiowej w Polsce – przegląd rekomendacji i literatury

Dotychczas żadne polskie towarzystwo naukowe nie uwzględniło REMS w oficjalnych rekomendacjach dotyczących diagnostyki osteoporozy. Dostępne krajowe publikacje – obejmujące sześć pozycji – to prace oryginalne i przeglądowe, które opisują samą metodę lub porównują jej wynik z badaniem DXA (Tab. 1).

Tabela 1. Polskie prace przeglądowe i oryginalne

Autorzy	Tytuł publikacji	Czasopismo / Rok	Charakterystyka publikacji	Najważniejsze wyniki	Ograniczenia publikacji
Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. <sup>14</sup>	Densytometria kości metodą ultrasonograficznej multispektrometrii częstotliwości radiowej (REMS) w rozpoznawaniu osteoporozy	Forum Reumatol. 2019; 5(2): 89–96	Pierwsze polskie opracowanie poświęcone REMS	Opis metody REMS, przegląd literatury światowej, wskazanie potencjału w diagnostyce osteoporozy	Brak danych klinicznych, brak analizy skuteczności w praktyce
Głuszko P. <sup>15</sup>	Diagnostic agreement between radiofrequency echographic multispectrometry and dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of osteoporosis in a Polish group of patients	Pol Arch Intern Med. 2021; 131(9): 840–847	Porównanie REMS i DXA u polskich pacjentów	Wysoka zgodność pomiarów REMS z DXA w zakresie BMD; REMS nieco zawiązał <i>T-score</i>	Ograniczona liczebność próby, brak danych długoterminowych
Rolla M, Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A et al. <sup>16</sup>	Bone densitometry by radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) in acromegaly patients	Endokrynol Pol. 2020; 71(6): 524–531	Ocena gęstości kości metodą REMS u pacjentów z akromegalią	U pacjentów z akromegalią REMS wykazał niższe wartości BMD niż DXA – wskazanie możliwego wpływu przebudowy kości	Mała liczebność grupy, specyficzna populacja (akromegalia)
Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Płaza M. et al. <sup>17</sup>	Diagnostic agreement between radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) and DXA for the assessment of bone density in the proximal femur and lumbar spine in a Polish group of patients	Polish Annals of Internal Medicine, 2021; 131: 840-847	Porównanie REMS i DXA w obrębie bliższego odcinka kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa	Dobra zgodność REMS i DXA w pomiarach BMD w odcinku lędźwiowym i bliższym udzie	Brak danych dotyczących predykcji złamań; ograniczona liczba pacjentów

### Wnioski

a. **Obecnie brak jest jednoznacznych dowodów pozwalających na uznanie REMS za samodzielne narzędzie diagnostyczne w rozpoznawaniu osteoporozy.** Publikacja krajowych rekomendacji, w których REMS byłby zalecany jako metoda diagnostyczna w szczególnych sytuacjach klinicznych – takich jak ciąża, choroby metaboliczne u dzieci, stan po wvertebroplastyce czy osiowe spondyloartropatie – mogłaby stanowić pierwszy istotny krok w

kierunku jego szerszego zastosowania. Taki dokument z pewnością spotkałby się z dużym zainteresowaniem i szerokim odzewem środowiska medycznego.

**b. REMS to narzędzie diagnostyczne o udokumentowanej czułości i swoistości, szczególnie w przypadku osteoporozy wtórnej.** Umożliwia ocenę parametrów takich jak BMD, *T-score* oraz tzw. *Fracture Score*, co czyni go przydatnym w ocenie ryzyka złamań.

**c. W pomiarach w obrębie kręgosłupa REMS jest mniej podatny na zakłócenia niż DXA,** co zwiększa jego wiarygodność w przypadku zmian zwyrodnieniowych lub innych artefaktów ograniczających dokładność pomiaru DXA.

**d. REMS cechuje się wyższą użytecznością w krótkoterminowym monitorowaniu leczenia osteoporozy (6–12 miesięcy)** w porównaniu z DXA dzięki większej precyzji powtarzalnych pomiarów oraz braku ekspozycji na promieniowanie.

## Podsumowanie

REMS wykazuje potencjał jako uzupełniające narzędzie diagnostyczne w wybranych grupach pacjentów z osteoporozą, zwłaszcza tam, gdzie zastosowanie DXA jest ograniczone. Choć obecnie brak jest jednoznacznych rekomendacji dopuszczających REMS jako podstawę rozpoznania osteoporozy, jego udokumentowana czułość i swoistość, odporność na zakłócenia pomiaru oraz przydatność w krótkoterminowym monitorowaniu leczenia wskazują na zasadność dalszych badań i możliwe przyszłe włączenie do krajowych wytycznych.

## Piśmiennictwo

1. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(10):1375-1389.
2. Chairpersons: Jean-Yves Reginster, Nicholas C. Harvey. REMS early diagnoses as effective strategies for fracture prevention. IOF-ESCO Congress. Rome. 11.04.2025. Oral session.
3. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporosis Int.* 2019;30(2):391–402.

4. Fuggle NR, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) in the diagnosis and management of osteoporosis: state of the art. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):135.
5. Cortet B et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone.* 2021;143: 115786.
6. Zegarra R, Degennaro V, Brandi ML, et al. Longitudinal changes of the femoral bone mineral density from first to third trimester of pregnancy: bone health assessment by means of non-ionizing REMS technology. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36:31.
7. Ishizu H, Shimizu T, Sakamoto Y, et al. Radiofrequency Echographic Multispectrometry (REMS) can Overcome the Effects of Structural Internal Artifacts and Evaluate Bone Fragility Accurately. *Calcif Tissue Int.* 2024;114(3):246-254. doi: 10.1007/s00223-023-01167-z. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38127125.
8. Ciardo D et al. REMS technology for short-term monitoring of denosumab therapeutic effect in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors based therapy. *Osteoporos Int.* 2020;31:133–621.
9. Adami G et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: a 5-year follow-up study. *Bone.* 2020;134:115297.
10. Pisani P et al. Fragility score: a REMS-based indicator for the prediction of incident fragility fractures at 5 years. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35:763–773.
11. DGOU. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Ver2.1. 06.09.2023.
12. Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. Bone densitometry by radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) in the diagnosis of osteoporosis. *Rheumatology Forum.* 2019;5(2):81-88.
13. Greco A, et al. Ultrasound fragility score: an innovative approach for the assessment of bone fragility. *Measurement.* 2017;101:236–242.
14. Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. Densytometria kości metodą ultrasonograficznej multispektrometrii częstotliwości radiowej (REMS) w rozpoznawaniu osteoporozy. *Forum Reumatol.* 2019; 5(2): 89–96.
15. Głuszko P. Diagnostic agreement between radiofrequency echographic multispectrometry and dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of osteoporosis in a Polish group of patients. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(9): 840–847.

16. Rolla M, Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Bone densitometry by radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) in acromegaly patients. *Endokrynol Pol.* 2020; 71(6): 524–531.
17. Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Płaza M, Sudoł-Szopińska I, Głuszko P. Diagnostic agreement between radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) and DXA for the assessment of bone density in the proximal femur and lumbar spine in a Polish group of patients. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 840-847.

---

# Leczenie bólu w chorobach reumatycznych – miejsce opioidów

Prof. Maria Maślińska

---

## Wprowadzenie

Obecne cele terapeutyczne w chorobach reumatycznych obejmują nie tylko osiągnięcie remisji, rozumianej jako ustąpienie objawów klinicznych i normalizacja wskaźników zapalenia, ale też zniesienie dolegliwości bólowych. Te ostatnie są osiowymi objawami zapalenia, mogą też wynikać z innych przyczyn, nie zawsze związanych bezpośrednio z procesem zapalnym – np. przewlekły ból neuropatyczny i nocycplastyczny. Często też ból w zapalnych chorobach reumatycznych z dominującym zajęciem stawów – jak np. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) czy inne spondyloartropatie (SpA) – związany jest nie tylko bezpośrednio z chorobą podstawową, ale też ze współistniejącą fibromialgią (FM)<sup>1</sup>. Aby uzyskać pełną poprawę funkcjonowania i utrzymanie dobrej jakości życia, w tym możliwość udziału w życiu społecznym i zawodowym, w postępowaniu terapeutycznym w przypadku chorób reumatycznych powinno się brać pod uwagę różne przyczyny bólu, rozważyć postępowanie nefarmakologiczne (np. rehabilitację, techniki relaksacyjne, psychoterapię) oraz farmakologiczne ukierunkowane na proces zapalny i ewentualne inne przyczyny bólu. W ostatnich latach multimodalne podejście do leczenia bólu oraz poszerzenie wiedzy o centralnej i obwodowej sensytyzacji i o typach bólu spowodowało, że chcemy sięgać po leki z różnych grup, wykorzystywać ich synergistyczne lub addycyjne działanie, przy – co oczywista – dążeniu do ograniczenia działań niepożądanych. Na tle tej wiedzy należy jednak zwrócić uwagę na szczególną sytuację bólu w procesie zapalnym oraz na problem opioidów, które z jednej strony są lekami pożądanymi w leczeniu bólu o istotnym stopniu nasilenia, z drugiej jednak wiążą się z problemem uzależnień i kombinacji opioidów, który w ostatnich latach został szczególnie uwidoczniiony w niektórych obszarach świata.

## **Ból w chorobach reumatycznych**

Ból definiowany jest jako nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne, związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane jako takie uszkodzenie. Ból jest znaczącym składnikiem wielu chorób reumatycznych. Jest efektem złożonej fizjologicznej interakcji sygnalizacji ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, która skutkuje wysoce zindywidualizowanym zespołem objawów. Nieprawidłowa kontrola procesu zapalnego i problem przewlekłego bólu mają znaczący wpływ na pogorszenie stanu pacjenta, zwiększając ryzyko polipragmazji i jej konsekwencji w chorobach reumatycznych. Leczenie bólu powinno więc uwzględniać choroby współistniejące, zwłaszcza ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych u chorych z chorobami reumatycznymi<sup>2</sup>.

## **Typy bólu i ich przyczyna**

Częstym typem jest **przewlekły ból receptorowy** (punkt uszkodzenia, odbiór bodźca), którego przyczyną może być choroba nowotworowa, choroba zwyrodnieniowa stawów, zespoły bólowe kręgosłupa czy osteoporoza (złamania).

**Przewlekły ból neuropatyczny** (uszkodzenie, degeneracja, nowe wypustki nerwowe) może być spowodowany uszkodzeniem obwodowej, rdzeniowej lub ośrodkowej części somatosensorycznego układu nerwowego, spontaniczną aktywnością neuronalną, degeneracją dystalnej części nerwu, uwolnieniem czynników wzrostu i cytokin, powstaniem nowych wypustek nerwowych, pobudzeniem obszarów nie uczestniczących w przewodzeniu bodźca bólowego lub sensytyzacją ośrodkową<sup>3</sup>.

**Ból nocyplastyczny (dysfunkcyjny)** jest szczególnym typem bólu, powstającym bez wyraźnych dowodów na rzeczywiste albo zagrażające uszkodzenie tkanek lub dowodów na chorobę czy też uszkodzenie somatosensorycznego układu nerwowego, które mogłyby powodować ból (np. fibromialgia, zespół jelita drażliwego, bóle krocza). Ten typ bólu powstaje w wyniku zaburzonych procesów nocycepcji (nieadaptacyjna plastyczność neuronalna) w ośrodkowym układzie nerwowym (sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa); jego przyczyną mogą być też niewydolne zstępujące układy kontroli bólu lub aktywacja układu immunologicznego (głównie mikroglej).

## **Mechanizmy wzmacniające i hamujące odczucie bólu**

Dla zrozumienia bólu przewlekłego, a szczególnie dla zrozumienia odbioru bodźców bólowych, znaczenie mają sensytyzacja obwodowa oraz ośrodkowa. **Sensytyzacja obwodowa** związana jest ze zbyt dużą odpowiedzią z receptorów lub nadmiernym przekazywaniem

nerwów obwodowych. Jej przyczyną może być np. stan zapalny, którego mediatory lokalnie obniżają próg bólu. **Sensytyzacja ośrodkowa** natomiast polega na zwiększonej pobudliwości neuronów ośrodkowych, związanej z obwodowym uszkodzeniem lub wzmożonym poziomem bodźca z receptorów. Sensytyzacja ośrodkowa może objawiać się poprzez a) spadek progów bólowych, b) wzrost wielkości powierzchni odbierającej bodziec, c) występowanie bólu bez konkretnego bodźca.

Dla zahamowania sensytyzacji korzystne są mechanizmy uruchamiające pobudzenie receptorów zmniejszających ból: gabaergicznych, opioidowych, serotoninowych oraz endokannabinoidowych, które hamują wstecznie wydzielanie neurotransmiterów. Z kolei środowisko zapalne, np. w RZS, sprzyja nasileniu odczuwania bólu. Cytokiny prozapalne i inne czynniki, takie jak TNF, IL-6, IL-1, chemokiny, tlenek azotu czy oxyLDL, wpływają na nocyceptory, a także zwiększają sensytyzację obwodową i ośrodkową. Może to prowadzić do powstania zjawiska allodynii czy hiperalgezji<sup>2</sup>.

## Opioidy

Grupa opioidów obejmuje wszystkie substancje działające na receptory opioidowe: naturalne opiaty, półsyntetyczne alkaloidy maku, ich syntetyczne pochodne oraz endogenne peptydy.

Opioidy ze względu na budowę dzielą się na:

- **naturalne:** kodeina, morfina, oripawina, pseudomorfina, tebaina;
- **półsyntetyczne:** oksykodon, hydromorfon, oksymorfon, hydrokodon i heroina;
- **syntetyczne** są modyfikowane chemicznie w taki sposób, aby odtworzyć naturalnie występujące substancje i obejmują tramadol, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol, metadon, leworfanol, propoksyfen, loperamid i petydynę;
- **endogenne:** endorfiny, kefaliny, dynorfiny i endomorfiny.

Opioidy różnią się powinowactwem do trzech typów receptorów opioidowych ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), rodzajem interakcji z receptorami opioidowymi (agoniści, częściowi agoniści, antagoniści), właściwościami fizykochemicznymi cząsteczki (wielkość, lipofilność), okresem półtrwania i charakterystyką farmakokinetyczną oraz oddziaływaniem na zstępujące układy kontroli bólu (tramadol, tapentadol) i receptory N-metylo-D-asparaginianowe (np. metadon).

Receptory opioidowe zlokalizowane są w strukturach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Należą one do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G. W następstwie aktywacji, po przyłączeniu ligandu, receptor opioidowy zmienia swoją

konformację, efektem czego jest przyłączenie swoistego białka błonowego związanego z GTP – białka G<sup>4</sup>. W przypadku opioиду jego oddziaływanie z receptorem zlokalizowanym w błonie komórkowej powoduje zmianę właściwości związanego z nim białka G (pierwszy układ sygnałów) i zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej w komórce (drugi układ sygnałów). Powoduje to zamknięcie kanałów wapniowych oraz aktywację transportu jonów potasu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a w efekcie hiperpolaryzację błony komórkowej. W następstwie tych zmian zostaje wstrzymane uwalnianie pronocyceptywnych neuroprzekaźników oraz zwolnione lub zahamowane przewodzenie impulsów we włóknach nerwowych.

Ze względu na siłę działania opioidy dzielimy na:

- słabe opioidy, klasyfikowane na drugim stopniu drabiny analgetycznej, charakteryzujące się efektem pułapowym (tzn. powyżej pewnej dawki nie obserwujemy nasilenia działania analgetycznego, a zwiększa się ryzyko działań niepożądanych). W Polsce stosowane są kodeina, dihydrokodeina i tramadol.

- silne opioidy, z których do stosowanych w naszym kraju należą: morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon, tapentadol, oksykodon oraz połączenie oksykodonu z naloksonem.

Należy pamiętać, że są także dostępne opioidy bez recepty w preparatach takich jak: antidol, solpadeine, syrop sosnowy (aflofarm), thiocodin, nurofen plus czy neoazarina. Ich składnikiem opioidowym jest kodeina.

Ze względu na zastosowanie i pochodzenie opioidów można też przyjąć następującą klasyfikację:

- **endogenne** opioidy, czyli naturalne substancje (produkowane w mózgu człowieka), które regulują fizjologiczną aktywność neuroprzekaźnikową układu opioidowego, np. zapobiegają bólowi;

- **zastosowanie medyczne** opioidów naturalnych, półsyntetycznych i syntetycznych głównie w celach przeciwbólowych (morfina, fentanyl, metadon, buprenorfina, oksykodon, tramadol), czasem przeciwkaszlowych (kodeina) i przeciwbiegunkowych (immodium, dawniej preparaty opium);

- **stosowanie pozamedyczne**, czyli wykorzystanie efektu ubocznego, jakim jest doznanie błogostanu (euforii). Efekt ten nie ma większego znaczenia klinicznego, jest jednak bardzo pożądany przez pozamedycznych użytkowników opioidów. Doznawanie błogostanu jest na początku używania opioidów głównym celem, a po rozwinięciu się uzależnienia jednym z głównych, obok zapobiegania objawom abstynencyjnym oraz zaspakajania głodu opioidów.

Opioidy poza działaniem przeciwbólowym (analgetycznym) mogą wywoływać też depresję ośrodkowego układu nerwowego, depresję oddechową, senność, euforię; tłumić kaszel, powodować zwężenie źrenic, nudności i wymioty, zaparcia, zwiększone wydzielanie z dróg oddechowych, a także zwiększać potliwość i wywoływać świąd.

### **Miejsce opioidów w leczeniu bólu zapalnego**

Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. Centers for Disease Control and Prevention; CDC) opracowały wytyczne dotyczące leczenia przewlekłego bólu i odpowiedniego stosowania opioidów w populacji ogólnej.

Według CDC nie było dowodów na długoterminowe korzyści ze stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego, zalecono także niestosowanie rutynowo leków opioidowych w leczeniu przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa i braku skuteczności. Podkreślano, że analgetyki opioidowe w większości nie są skuteczne w leczeniu bólu zapalnego. Mogą być składnikiem analgezji multimodalnej w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i/lub glikokortykosteroidami w bólu o natężeniu powyżej 4 punktów w numerycznej skali (Numerical Rating Scale, NRS), jednak krótkoterminowo i z odpowiednią ostrożnością.

Łagodzenie bólu było historycznie najwyższym priorytetem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Lekarze leczący pacjentów z zapalną chorobą reumatyczną stoją przed trudnym zadaniem zidentyfikowania przyczyny bólu u każdej osoby z procesem zapalnym jak i niezapalnym oraz starania się o poprawę komfortu pacjenta za pomocą połączenia terapii niefarmakologicznej i ograniczonej liczby opcji farmakologicznych. Priorytetem jest zahamowanie stanu zapalnego poprzez leczenie modyfikujące przebieg choroby, zapobieżenie destrukcji i uszkodzeniu, a tym samym zniwelowanie/usunięcie podstawowych przyczyn bólu. Jeśli u pacjenta występuje komponent fibromialgii lub inne przyczyny bólu przewlekłego, leczenie powinno być ukierunkowane na usunięcie przyczyny bólu, a także na hamowanie mechanizmów bólu neuropatycznego i nocyplastycznego – zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, z zastosowaniem zarówno metod farmakologicznych, jak i niefarmakologicznych.

Szczególny problem w leczeniu RZS powstaje, gdy choroba zapalna jest powiązana z fibromialgią; chociaż pacjenci z samą FM zgłaszali wyższy poziom intensywności bólu niż pacjenci z RZS, to jednak współistnienie tych problemów klinicznych potęguje ból i utrudnia rzeczywistą ocenę aktywności RZS. Jak wynika z badań, pacjenci z FM zgłaszali również wyższy poziom stresu psychologicznego. Podczas oceny aktywności choroby u pacjentów z

RZS szczególnie ważne jest wykluczenie wtórnych zespołów bólowych – w tym choroby zwyrodnieniowej stawów, FM, zespołu cieśni nadgarstka, depresji i zmęczenia. W przypadku ich współistnienia należy natomiast wziąć je pod uwagę przy dokonywaniu oceny aktywności RZS i leczeniu bólu<sup>5</sup>.

Niestety, mimo wytycznych dotyczących opioidów, przekrojowe badanie National Ambulatory Medical Care Survey (2011–2016) wykazało, że jedna czwarta wizyt w gabinecie lekarskim w USA z powodu RZS obejmowała przepisanie właśnie opioidów, a przepisywanie opioidów na wizytach ambulatoryjnych z powodu RZS wzrosło w ostatnim okresie z 15% do 34% ( $p < 0,0001$ ). Leki te były najczęściej przepisywane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, a więc poza gabinetem reumatologa.

Wśród reumatologów w USA występuje prawdopodobnie znaczna zmienność w schematach przepisywania leków, co oznacza, że pacjenci z RZS leczeni przez tego samego lekarza mogą mieć różne prawdopodobieństwo stosowania opioidów — w zależności od przyjętej przez danego reumatologa praktyki terapeutycznej.

Wykazano też, że pacjenci leczeni z powodu FM rozpoczynający długotrwałe przyjmowanie opioidów byli narażeni na większe ryzyko depresji i zaburzeń snu w porównaniu z tymi, którzy rozpoczynali krótkotrwałe przyjmowanie opioidów. W grupie stosującej opioidy długotrwałe obserwowano też tendencję do zwiększonego ryzyka myśli samobójczych. Warto podkreślić, że aktualne rekomendacje dotyczące leczenia fibromialgii jednoznacznie odradzają stosowanie opioidów w tym wskazaniu. Dowody nie potwierdzają celowości ich stosowania, a wytyczne praktyki klinicznej zalecają unikanie opioidów w leczeniu bólu związanego z FM. Nadal jednak stosowanie opioidów w tym wskazaniu jest powszechne w praktyce klinicznej: w badaniu prowadzonym w USA tramadol był przepisywany jako terapia początkowa ponad czterem na pięciu pacjentów z FM. Zgodnie ze stanowiskiem EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology, dawniej The European League Against Rheumatism) opioidy nie są rekomendowane w leczeniu FM ze względu na wykazany brak skuteczności i ryzyko uzależnienia<sup>6</sup>.

### **Zapalenie stawów a stosowanie opioidów**

Na chwilę obecną brak jest dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania opioidów w leczeniu RZS. W latach 2013–2015 w klinikach podstawowej opieki zdrowotnej ds. weteranów przeprowadzono badanie randomizowane, dotyczące przewlekłej terapii opioidowej w przypadku umiarkowanego do ciężkiego przewlekłego bólu pleców albo choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych lub

kolanowych. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej przeciwbólne leki opioidowe lub nieopiodowe. Wyniki wykazały brak znaczącej różnicy w funkcjonowaniu związanym z bólem w ciągu 12 miesięcy, a intensywność bólu była znacząco niższa w grupie nieopiodowej, charakteryzującej się także mniejszą liczbą objawów niepożądanych związanych z lekami. Chociaż wyniki tego badania mogą nie w pełni odzwierciedlać wyniki leczenia opioidami u pacjentów z zapaleniem stawów, uderzające jest to, że przewlekła terapia opioidowa wiązała się z większym natężeniem bólu bez poprawy funkcjonowania związanego z bólem, co potwierdza pogląd, że opioidów nie należy rutynowo stosować w przypadku przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego.

Badanie oceniające pacjentów z RZS z komercyjnymi planami ubezpieczeniowymi lub planem leków na receptę Medicare Advantage wykazało, że stosowanie opioidów wiązało się z niższym stosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh)<sup>7</sup>. Wynik ten sugeruje, że wcześnie zastosowane opioidy mogą łagodzić ból w krótkim okresie, co skutkuje opóźnioną terapią LMPCh lub rzadszym stosowaniem LMPCh, co z punktu widzenia leczenia RZS jest błędem. Ponadto szereg badań wykazał, że stosowanie opioidów zmniejszyło się tylko nieznacznie po rozpoczęciu terapii biologicznych, co może potwierdzać efekt zależności od opioidów. Wykazano też, że chociaż stosowanie opioidów znacząco zmniejszyło się 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia biologicznego u pacjentów z RZS, ogólna częstość stosowania opioidów pozostała wysoka, na poziomie 40%. Nie było jasne, czy pacjenci stosowali opioidy po rozpoczęciu leczenia biologicznego z powodu:

- utrzymującej się aktywności choroby zapalnej, która nie była wystarczająco kontrolowana przez terapię;
- utrzymującego się bólu niespowodowanego aktywnym RZS;
- niechęci pacjenta do zaprzestania stosowania opioidów (element uzależnienia?);
- braku inicjatywy lekarza w zakresie stopniowego odstawiania opioidów po rozpoczęciu terapii biologicznej.

Opisano także czynniki predysponujące do częstszego, długotrwałego stosowania opioidów:

- niepełnosprawność;
- otyłość; zmniejszenie wskaźników otyłości może być jedną z potencjalnych interwencji, mających na celu zmniejszenie niepełnosprawności, bólu i przewlekłego stosowania opioidów wśród pacjentów z RZS (dane FORWARD z lat 1999–2019);

- wykazano, że pacjenci z RZS, którym zalecono dłuższy początkowy okres przyjmowania opioidów, mieli większe ryzyko przewlekłego przyjmowania opioidów w porównaniu z pacjentami, którym zalecono początkowy okres przyjmowania 0–7 dni.

Jednym z możliwych wyjaśnień opisanej powyżej obserwacji jest założenie, że u pacjentów, którym zalecono krótkotrwałe stosowanie opioidów, spodziewano się szybkiego ustąpienia ostrego bólu. Dłuższe leczenie mogło natomiast dotyczyć pacjentów z przewlekłym bólem, co wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem skutecznej terapii.

Dłuższy okres przyjmowania opioidów może zwiększać ryzyko uzależnienia od tych leków. Częściej i dłużej stosowane są opioidy u chorych z współistniejącą FM, lękiem, stosujących leki przeciwdepresyjne i palących tytoń; u osób z wcześniejszymi zaburzeniami psychicznymi czy historią uzależnień. U pacjentów z RZS stosowanie opioidów wiązało się ze zwiększonym ryzykiem złamania. Ryzyko to może być wynikiem działań niepożądanych o charakterze poznawczym, większej liczby upadków lub zaburzeń endokrynologicznych wywołanych opioidami. Wskazuje się również, że hospitalizacje pacjentów z RZS wiążą się z wyższym ryzykiem pierwotnego rozpoznania zatrucia opioidami w porównaniu z ogólną populacją.

Natomiast badanie przeprowadzone w ramach Danish Skin Cohort wykazało, że pacjenci z łuszczycą i ŁZS stosują opioidy częściej niż populacja ogólna (18–25% pacjentów z ŁZS, 13–15% pacjentów z łuszczycą i 9% pacjentów w grupie kontrolnej stosowało opioid w ciągu roku)<sup>8</sup>.

Wskaźnik przepisywania pacjentom z łuszczycą lub ŁZS opioidów ambulatoryjnie wzrósł w ostatnim czasie w USA z szacowanych 4,9% wizyt ambulatoryjnych w latach 2006–2011 do 16,3% wizyt ambulatoryjnych w latach 2012–2016. Również u pacjentów, którym przepisano terapię biologiczną, obserwuje się wysoki wskaźnik stosowania opioidów. Pacjentom z ŁZS przyjmujących inhibitor TNF lub inhibitor interleukiny-12/23 często (17%) przepisywane były leki opioidowe. Co więcej, Hunter i wsp., na podstawie analizy danych dotyczących roszczeń z lat 2013–2019 wykazali, że stosowanie opioidów zmniejszyło się tylko nieznacznie (38,1% w porównaniu z 33,8%,  $p = 0,013$ ) po rozpoczęciu leczenia biologicznego.

Wytyczne ASAS/EULAR odnotowują również brak formalnych dowodów na skuteczność opioidów w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

## **Kryzys opioidowy**

Ostatnie lata przyniosły coraz więcej doniesień na temat pozamedycznego stosowania opioidów, jak i nadużywania leków opioidowych przepisywanych na receptę. To właśnie

nadmierne przepisywanie leków opioidowych w celach przeciwbólowych uważa się za jedną z głównych przyczyn kryzysu opioidowego w Stanach Zjednoczonych. Od 2015 roku na rynku w Stanach Zjednoczonych zaczęły pojawiać się syntetyczne opioidy, które są bardzo mocne i bardzo tanie. W ostatnich latach sięga się też po substancje obecne na czarnym rynku, np. fentanyl i jego pochodne.

Obecnie, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, głównym celem stało się leczenie zaburzeń związanych z używaniem opioidów (*opioid use disorder*, OUD) – schorzenia istotnie obniżającego jakość życia pacjentów i przyczyniającego się do powszechnie uznanej epidemii opioidowej. W 2021 r. około 60 milionów osób na całym świecie, w tym 9 milionów osób w Stanach Zjednoczonych, zgłosiło nadużywanie opioidów. W USA u 2,5 miliona osób stwierdzono OUD, z czego tylko około jedna trzecia otrzymuje jakiegokolwiek leczenie uzależnienia. Nadal emocje budzi stosowanie tzw. *Flakka*, nazywanej „narkotykiem zombie”. Jest to substancja psychoaktywna, której podstawę stanowi  $\alpha$ -Pirolidynopentiofenon (alfa-PVP) z podobieństwem do amfetaminy. Nie ma możliwości bezpiecznego stosowania tej substancji, która w krótkim czasie wywołuje objawy uzależnienia zarówno fizycznego, jak i psychicznego. Jest 10 razy silniejsza niż kokaina; już nawet 0,1 grama *Flakki* może spowodować przedawkowanie. Substancja ta nie została uznana za wyrób medyczny. Drugim preparatem, który pojawił się w USA, jest *Tranq* – substancja złożona zawierająca ksylazynę, weterynaryjny środek uspokajający stosowany u zwierząt, oraz fentanyl – silny syntetyczny opioid. Co istotne, ksylazyna nie jest zatwierdzona do stosowania u ludzi; jest ona agonistą receptorów alfa-2 adrenergicznych, powoduje silne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi i tętna. Fentanyl natomiast wywołuje silne działanie przeciwbólowe i euforyczne. Połączenie tych dwóch substancji może prowadzić do głębokiej sedacji i utraty przytomności oraz martwicy tkanek.

Szacuje się, że liczba problemowych użytkowników opioidów w Polsce wynosi około 15 tysięcy, co przekłada się na wskaźnik 0,55 osoby na 1 000 mieszkańców. Skala problemu opioidowego w naszym kraju należy zatem do najmniejszych w Europie – co, w kontekście pogłębiającego się od kilku lat kryzysu opioidowego na świecie, stanowi pewien powód do optymizmu<sup>9</sup>. Od 26 marca 2024 r. w Polsce obowiązuje nowa ustawa regulująca zawody medyczne, wprowadzająca m.in. zawód instruktora terapii uzależnień. Zmiana ta stanowi odpowiedź na globalny kryzys związany z uzależnieniami i może być jednym z istotnych kroków w kierunku poprawy systemu leczenia i wsparcia osób zmagających się z tym problemem. Pomimo stosunkowo korzystnych statystyk w porównaniu z innymi krajami, również w Polsce obserwuje się wzrost liczby przepisanych leków opioidowych zarówno w

obrocie refundowanym, jak i nier refundowanym. Przykładowo, liczba jednostek oksykodonu refundowanego wzrosła z 165 482 w 2019 roku do 201 630 w 2023 roku, natomiast oksykodon nier refundowany zwiększył się z 7 760 do 54 496 jednostek w tym samym okresie. Podobny wzrost dotyczy fentanylu, zwłaszcza w obszarze nier refundowanym<sup>9p</sup>.

Nadużywanie opioidów wiąże się z szeregiem czynników sprzyjających, takich jak:

- czynniki kulturowe, np. „moda” sięgania po substancje zmieniające świadomość; nacisk środowiska i tradycje;
- czynniki środowiskowe, między innymi przebywanie w sytuacjach o znacznym nasileniu stresu (np. stres bojowy); dostępność do opioidów, aktywność dilerska i mała akceptacja społeczna;
- czynniki psychologiczne; predysponujące cechy osobowości takie jak skłonność do eksperymentowania (*novelty seeking*), małe obawy przed konsekwencjami (*harm avoidance*), dys socjalne cechy osobowości (nieprzestrzeganie norm społecznych), nieumiejętność radzenia sobie ze stresem i mała asertywność (nieumiejętność nieobrażającego odmawiania).

## Podsumowanie

Dostępne dowody wskazują na potencjalne działania niepożądane opioidów u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym zwiększone ryzyko złamań, zwiększoną liczbę hospitalizacji z powodu przedawkowania opioidów, a także na opóźnione lub zmniejszone stosowanie odpowiedniej terapii LMPCh. Zalecenia EULAR dotyczące kontroli bólu w zapaleniu stawów i chorobie zwyrodnieniowej stawów skupiają się na podejściu skoncentrowanym na pacjencie, w którym leczenie obejmuje połączenie stosowania ortez, interwencji psychospołecznych; edukacji w zakresie higieny snu, aktywności fizycznej i kontroli masy ciała oraz terapii farmakologicznych, w pierwszej kolejności uwzględniających leczenie aktywnego stanu zapalnego za pomocą LMPCh, aby zapobiec kumulacji uszkodzeń.

Przed rozpoczęciem podawania opioidów pacjentom z zapalnymi chorobami reumatycznymi lekarz powinien wziąć pod uwagę pochodzenie bólu pacjenta, aby odpowiednio leczyć chorobę podstawową (np. niedoleczone aktywne zapalenie stawów, nieodwracalne uszkodzenie stawów, FM lub inny zespół bólowy itp.), zachowując opioidy na ostry ból i dążąc do zminimalizowania rutynowego długotrwałego stosowania.

Cel terapeutyczny – niezależnie od tego, czy dotyczy poprawy funkcjonowania, jakości życia czy innego aspektu – powinien zostać jasno określony przed rozpoczęciem leczenia. Należy przy tym uwzględnić fakt, że obecnie brak jest dowodów na skuteczność długotrwałego

stosowania opioidów w zakresie łagodzenia bólu lub poprawy funkcji u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi.

## Piśmiennictwo

1. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, Abd-Elsayed A. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(9). doi:10.1007/s11916-021-00973-0
2. Kocot-Kępska M. Ból – definicja, rodzaje, mechanizmy powstawania. In: Olesińska M, Maślińska M, editors. *Ból w chorobach reumatycznych. Diagnostyka i leczenie. Cz. 1.* Warszawa: PZWL; 2022.
3. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419838383.
4. Lambert DG. Opioids and opioid receptors; understanding pharmacological mechanisms as a key to therapeutic advances and mitigation of the misuse crisis. *BJA Open.* 2023;6:100141. doi: 10.1016/j.bjao.2023.100141.
5. Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):e54. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211587
6. Scheidt CE, Mueller-Becsangèle J, Hiller K, Hartmann A, Goldacker S, Vaith P, et al. Self-reported symptoms of pain and depression in primary fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Nord J Psychiatry.* 2014;68(2):88–92. doi:10.3109/08039488.2013.782566.
7. Huang Y, Rege S, Chatterjee S, Aparasu RR. Opioid prescribing among outpatients with rheumatoid arthritis. *Pain Med.* 2021;22(10):2224–34.
8. Loft N, Nguyen TT, Kristensen LE, et al. Disease burden, symptoms, and use of analgesics in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 24:S0190–9622(21)02174–5.
9. Malczewski A, Schmidt J. Sytuacja dotycząca opioidów w Polsce. *Serwis Informacyjny Uzależnienia.* 2024;(3):107.

---

# Bezpieczeństwo inhibitorów kinaz Janusowych (JAK) w chorobach reumatycznych – aktualny stan wiedzy

Prof. Bogdan Batko

---

## Wprowadzenie

Inhibitory kinaz Janusowych (JAK) stanowią przełomową klasę leków w terapii chorób reumatycznych, oferując nowe możliwości terapeutyczne dla pacjentów z różnymi chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym. Ta grupa leków małocząsteczkowych, podawanych doustnie, obejmuje obecnie cztery główne substancje czynne: tofacitinib, barycytinib, upadacytinib i filgotynib, z których każda wykazuje różne profile selektywności względem poszczególnych kinaz JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) oraz posiada zatwierdzone wskazania w różnych jednostkach chorobowych<sup>1</sup>.

Tofacitinib, będący inhibitorem JAK1, JAK3 i JAK2, został zatwierdzony do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), radiograficznej osiowej spondyloartropatii (r-axSpA), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS). Barycytinib, hamujący JAK1 i JAK2, znalazł zastosowanie w RZS, atopowym zapaleniu skóry (AZS), łysieniu plackowatym, MIZS oraz COVID-19. Upadacytinib, charakteryzujący się selektywnością względem JAK1, jest wskazany w RZS, ŁZS, MIZS, radiograficznej i nieradiograficznej axSpA, AZS oraz WZJG i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Filgotynib, będący selektywnym inhibitorem JAK1, został zatwierdzony do stosowania w RZS<sup>1</sup>.

Pomimo niewątpliwej skuteczności terapeutycznej inhibitorów JAK, ich profil bezpieczeństwa wskazuje na konieczność stratyfikacji ryzyka. Kluczowym momentem w ocenie bezpieczeństwa tej grupy leków były wyniki badania ORAL Surveillance, które zmieniły postrzeganie ryzyka związanego z terapią inhibitorami JAK i wpłynęły na zalecenia międzynarodowych organizacji regulacyjnych<sup>2</sup>.

## **Geneza badania ORAL Surveillance i jego znaczenie kliniczne**

Badania rejestracyjne inhibitorów JAK, przeprowadzone w kontrolowanych warunkach klinicznych, nie wykazały zwiększonego ryzyka ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych (MACE), żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), nowotworów złośliwych ani poważnych zakażeń w porównaniu z biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bDMARD). Jednak badania te obejmowały głównie pacjentów z RZS bez istotnych chorób współistniejących i bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co powodowało, że wyniki nie były reprezentatywne dla typowej populacji pacjentów z RZS spotykanych w praktyce klinicznej<sup>2</sup>.

Obawy o bezpieczeństwo pojawiły się wskutek obserwacji wzrostu stężeń lipidów w badaniach tofacitinibu oraz zwiększonej liczby nowotworów, szczególnie chłoniaków, u biorców przeszczepów nerek leczonych wyższymi dawkami tego leku<sup>3</sup>. W odpowiedzi na te sygnały Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zleciła przeprowadzenie dużego badania bezpieczeństwa po rejestracji, porównującego tofacitinib z inhibitorami TNF, z głównymi punktami końcowymi obejmującymi MACE i nowotwory złośliwe. Tak powstało badanie ORAL Surveillance (A3921133; NCT02092467)<sup>2</sup>.

## **Metodologia i wyniki badania ORAL Surveillance**

Badanie ORAL Surveillance zostało zaprojektowane jako randomizowane, otwarte badanie non-inferiority, mające na celu ocenę bezpieczeństwa tofacitinibu w porównaniu z inhibitorami TNF u pacjentów z RZS w wieku  $\geq 50$  lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Badanie objęło 4 362 pacjentów z medianą obserwacji wynoszącą 4 lata. Schemat randomizacji obejmował tofacitinib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy dziennie versus inhibitory TNF (adalimumab/etanercept) w skojarzeniu z metotreksatem<sup>2</sup>.

Wyniki badania ORAL Surveillance okazały się istotne dla oceny bezpieczeństwa inhibitorów JAK. W zakresie ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) odnotowano częstość występowania na poziomie 3,4% w grupie tofacitinibu w porównaniu z 2,5% w grupie inhibitorów TNF, co przekładało się na współczynnik ryzyka (HR) wynoszący 1,33 (95% CI: 0,91–1,94). Chociaż różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, badanie nie spełniło kryteriów non-inferiority, co oznaczało, że nie można było uznać tofacitinibu za równoważny inhibitorom TNF pod względem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego<sup>2</sup>.

Bardziej niepokojące były wyniki dotyczące nowotworów złośliwych, gdzie częstość występowania wyniosła 4,2% w grupie tofacitinibu wobec 2,9% w grupie inhibitorów TNF (HR 1,48; 95% CI: 1,04–2,09), co stanowiło statystycznie istotną różnicę. Analiza liczby

potrzebnej do wystąpienia szkody (NNH) wykazała, że na każdym 567 pacjentów leczonych tofacitinibem 5 mg dwa razy dziennie przez rok dodatkowy przypadek MACE wystąpi u jednego pacjenta, podczas gdy dla dawki 10 mg NNH wynosiła 312. W przypadku nowotworów wartość NNH oscylowała wokół 276-275 pacjento-lat<sup>3</sup>.

Badanie ujawniło również zwiększone ryzyko innych działań niepożądanych charakterystycznych dla inhibitorów JAK. Półpasiec występował u 12,4%/12,2% pacjentów otrzymujących tofacitinib w porównaniu z 4,0% w grupie inhibitorów TNF. Gruźlica była diagnozowana u 2,7%/3,0% pacjentów leczonych tofacitinibem wobec 1,4% w grupie kontrolnej. Nowotwory skóry niebędące czerniakiem wystąpiły u 2,1%/2,3% pacjentów otrzymujących tofacitinib w porównaniu z 1,1% w grupie inhibitorów TNF.

### **Stratyfikacja ryzyka na podstawie analiz post hoc**

Analizy post hoc badania ORAL Surveillance dostarczyły kluczowych informacji pozwalających na identyfikację grup pacjentów szczególnie narażonych na działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów JAK. Okazało się, że ryzyko ciężkich działań niepożądanych nie jest równomiernie rozłożone we wszystkich grupach pacjentów, a istotne różnice obserwuje się zwłaszcza u osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka<sup>4</sup>.

Analiza pozwoliła zidentyfikować grupę wysokiego ryzyka jako pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat i/lub palących tytoń, u których obserwowano wyraźnie wyższe ryzyko MACE, nowotworów, VTE oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. W przeciwieństwie do nich, w grupie pacjentów poniżej 65. roku życia, którzy nigdy nie palili tytoniu, nie odnotowano zwiększonego ryzyka stosowania inhibitorów JAK w porównaniu z inhibitorami TNF<sup>4</sup>.

Szczególne znaczenie dla praktyki klinicznej miała analiza stratyfikacji ryzyka MACE względem wyjściowego ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). U pacjentów z przebytą historią ASCVD odnotowano współczynnik ryzyka wynoszący 1,41 (95% CI: 0,93–2,15) dla MACE, 1,92 (95% CI: 0,92–4,00) dla zawału serca oraz 2,24 (95% CI: 1,20–4,19) dla śmiertelności całkowitej. Co istotne, wśród pacjentów bez przebytej ASCVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ryzyko MACE nie różniło się istotnie w przypadku tofacitinibu w dawce 5 mg dwa razy dziennie w porównaniu z inhibitorami TNF<sup>4</sup>.

### **Znaczenie statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego**

Jednym z najważniejszych odkryć analiz post hoc badania ORAL Surveillance było zidentyfikowanie kluczowej roli statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów

leczonych tofacitinibem. Analiza wykazała, że tylko 53% pacjentów z ASCVD i 27% z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymywało statyny na początku badania, a niewielu pacjentów stosowało statyny o wysokiej intensywności, mimo jasnych zaleceń klinicznych<sup>5</sup>.

U pacjentów z ASCVD leczonych tofacitinibem statyny zmniejszały ryzyko MACE o około 50% (HR 0,49; 95% CI: 0,25–0,95), podczas gdy brak stosowania statyn wiązał się z 4-krotnie wyższym ryzykiem MACE w porównaniu z inhibitorami TNF (HR 4,07; 95% CI: 1,20–13,82). Co szczególnie istotne, przy jednoczesnym stosowaniu statyn różnice w ryzyku MACE między tofacitinibem a inhibitorami TNF ulegały zatarciu (HR 1,17; 95% CI: 0,48–3,00)<sup>5</sup>.

### **Dane z badań obserwacyjnych i rejestrów**

Wyniki badania ORAL Surveillance, choć przełomowe, reprezentowały specyficzną populację pacjentów wysokiego ryzyka, co skłoniło badaczy do analizy danych z szerszych populacji, obejmowanych przez rejestry i badania obserwacyjne. Te analizy przyniosły częściowo uspokajające wyniki, sugerując, że ryzyko obserwowane w ORAL Surveillance może być specyficzne dla określonych grup pacjentów.

Retrospektywne badanie kohortowe TriNetX, obejmujące dane z bazy 85 milionów pacjentów z USA, porównywało pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz JAK z powodu RZS między 2005 a 2017 rokiem<sup>6</sup>. Po zbilansowaniu cech klinicznych za pomocą propensity score matching przeanalizowano 3 076 pacjentów z każdej grupy. Badanie nie wykazało statystycznie istotnych różnic w zakresie ryzyka VTE, zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej między obiema grupami terapeutycznymi<sup>6</sup>.

Podobne wnioski płynęły z dwóch niezależnych meta-analiz systematycznych, które oceniały ryzyko VTE związane ze stosowaniem inhibitorów JAK. Wyniki obu analiz wskazywały na brak wystarczających danych potwierdzających zasadność ostrzeżeń dotyczących ryzyka VTE związanego ze stosowaniem tej grupy leków<sup>7,8</sup>.

Rejestr RABBIT z Niemiec dostarczył dodatkowych dowodów sugerujących, że ryzyko MACE przy stosowaniu inhibitorów JAK może być niższe niż obserwowane w badaniu ORAL Surveillance, a także że nie różni się istotnie względem ryzyka związanego ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podobnie, badanie STAR-RA obejmujące 102 000 pacjentów nie wykazało różnic w częstości MACE i VTE między tofacitinibem i inhibitorami TNF, niezależnie od wieku, płci, przebytej ASCVD czy wcześniejszego stosowania bDMARD<sup>9</sup>.

## Międzynarodowy konsensus ekspertów 2024

W odpowiedzi na rosnącą liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów JAK, międzynarodowa grupa ekspertów opublikowała w 2024 roku zaktualizowane stanowisko konsensusowe dotyczące leczenia chorób zapalnych o podłożu immunologicznym za pomocą tej grupy leków. Konsensus ten, opublikowany w *Annals of the Rheumatic Diseases*, stanowi kompendium aktualnej wiedzy i praktycznych zaleceń dla klinicystów<sup>10</sup>.

Jedną z kluczowych konkluzji konsensusu było stwierdzenie, że obecnie nie ma bezpośrednich dowodów z badań porównawczych head-to-head, które potwierdzałyby wyższość skuteczności lub bezpieczeństwa jednego inhibitora JAK nad innymi. Ta obserwacja podkreśla potrzebę indywidualizacji terapii w oparciu o charakterystykę pacjenta oraz profile działań niepożądanych poszczególnych leków<sup>10</sup>.

Konsensus zaleca rozważenie dostosowania dawki inhibitorów JAK u pacjentów w podeszłym wieku, z istotnym upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, innymi chorobami współistniejącymi i/lub narażonych na interakcje lekowe. Szczególną uwagę zwrócono na fakt, że inhibitory JAK, metabolizowane przez wątrobowy układ cytochromu P450, mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami. Ryfampicyna przyspiesza metabolizm tofacitinibu i upadacytinibu, co może wymagać zwiększenia dawki, podczas gdy ketokonazol, hamując metabolizm, może powodować zwiększenie stężenia i wymagać redukcji dawki<sup>10</sup>.

## Przeciwwskazania i ostrzeżenia

Aktualizacja konsensusu z 2024 roku wprowadza istotne zmiany w zakresie przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania inhibitorów JAK. W odniesieniu do ryzyka zakrzepowo-zatorowego zmieniono zapis z "nawracających VTE" na "przebyte zdarzenia zakrzepowo-zatorowe", obejmując zarówno zdarzenia tętnicze, jak i żyłne. Ta zmiana odzwierciedla rosnące zrozumienie, że ryzyko zakrzepicy wzrasta wraz z dawką inhibitorów JAK w porównaniu z inhibitorami TNF, a aktywne zapalenie również sprzyja zakrzepicy<sup>10</sup>.

Konsensus podtrzymuje ostrożność wobec ciężkich aktywnych lub nawracających zakażeń, w tym gruźlicy i zakażeń oportunistycznych. Podkreśla się jednak, że przeciwwskazania nie zawsze są bezwzględne, a decyzja zależy od indywidualnej oceny stanu pacjenta i chorób współistniejących. Szczególnie wysokie ryzyko płuca obserwuje się u pacjentów azjatyckich, podczas gdy gruźlica i zakażenia oportunistyczne są częstsze przy wyższych dawkach i u osób starszych<sup>10</sup>.

Jeśli chodzi o nowotwory złośliwe, konsensus 2024 dodaje odniesienie do przebytego nowotworu jako czynnika wymagającego szczególnej ostrożności, bazując na wynikach badania ORAL Surveillance. Podkreśla się jednak, że rejestry nie wykazują wzrostu ryzyka nowotworów układu chłonnego ani guzów litych, poza nowotworami skóry niebędącymi czerniakiem, w porównaniu z metotreksatem i placebo<sup>10</sup>.

### **Wpływ na parametry laboratoryjne i monitorowanie**

Inhibitory JAK wywierają znaczący wpływ na parametry laboratoryjne, co ma istotne implikacje dla monitorowania pacjentów i oceny odpowiedzi na leczenie. Szczególnie problematyczny jest wpływ na wskaźniki ostrej fazy, gdzie CRP i OB mogą ulegać obniżeniu pod wpływem inhibitorów JAK niezależnie od rzeczywistej poprawy klinicznej lub w przebiegu infekcji<sup>10</sup>.

Mechanizm tego zjawiska polega na blokowaniu sygnalizacji interleukiny-6 przez inhibitory JAK, co prowadzi do zmniejszenia produkcji CRP i innych białek ostrej fazy. Może to fałszywie sugerować remisję lub niską aktywność choroby, dlatego zaleca się stosowanie narzędzi oceny aktywności choroby niezawierających CRP, takich jak Clinical Disease Activity Index (CDAI). Co więcej, efekt ten może maskować toczącą się infekcję, gdyż CRP może być przytłumione nawet przy obecności zakażenia<sup>10</sup>.

Inne zmiany laboratoryjne charakterystyczne dla inhibitorów JAK obejmują częsty wzrost kinazy kreatynowej (CPK), zwykle bez objawów klinicznych, oraz wzrost kreatyniny niepowiązany z niewydolnością nerek ani nadciśnieniem. W zakresie morfologii krwi może występować limfopenia, neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość, przy czym niedokrwistość najczęściej występuje przy hamowaniu JAK2 ze względu na sygnalizację erytropoetyny przez homodimer JAK2<sup>10</sup>.

### **Znaczenie kontroli aktywności choroby w redukcji ryzyka zakażeń**

Jedno z odkryć dotyczących bezpieczeństwa bDMARDs i inhibitorów JAK dotyczy związku między aktywnością choroby podstawowej a ryzykiem poważnych zakażeń. Badanie kohortowe obejmujące ponad 20 000 pacjentów z RZS wykazało, że częstość występowania poważnych zakażeń u tych pacjentów była o 50% wyższa niż u pacjentów z niereumatycznymi schorzeniami mięśniowo-szkieletowymi (NIRMD)<sup>11</sup>.

Co szczególnie istotne, ryzyko zakażeń było istotnie wyższe u pacjentów z RZS o umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby, ale podobne do ryzyka u pacjentów z NIRMD w przypadku pacjentów z niską aktywnością choroby lub w remisji. Skorygowany wskaźnik

poważnych zakażeń był o 69% wyższy u pacjentów z utrzymującą się niską aktywnością choroby w porównaniu z pacjentami w utrzymującej się remisji<sup>12</sup>.

Te obserwacje podkreślają fundamentalne znaczenie leczenia ukierunkowanego na cel ("*treat to target*") i dążenia do osiągnięcia remisji, a nie tylko niskiej aktywności choroby. Skuteczna kontrola stanu zapalnego nie tylko poprawia rokowanie stawowe, ale również znacząco redukuje ryzyko powikłań infekcyjnych, co jest szczególnie istotne u pacjentów otrzymujących terapię immunosupresyjną<sup>11,12</sup>.

### **Reakcje organów regulacyjnych**

Wyniki badania ORAL Surveillance wywołały szybkie reakcje organów regulacyjnych na całym świecie. Europejska Agencja Leków (EMA) w latach 2019-2023 potwierdziła zależność dawka-ryzyko dla VTE w przypadku tofacitinibu i zmieniła zalecenia dotyczące dawkowania, ograniczając maksymalną dawkę do 5 mg dwa razy dziennie. Od 2021 roku EMA zaleca stosowanie inhibitorów JAK tylko w przypadku braku alternatywy u pacjentów wysokiego ryzyka, definiowanych jako osoby w wieku  $\geq 65$  lat, obecni lub byli palacze oraz pacjenci z przebytą ASCVD lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub onkologicznego<sup>13</sup>.

FDA w latach 2019-2021 wydała ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku MACE, VTE, nowotworów i zgonu przy stosowaniu inhibitorów JAK w porównaniu z inhibitorami TNF, rozszerzając te ostrzeżenia na barycetynyb i upadacytynyb. FDA zaleca obecnie stosowanie inhibitorów JAK dopiero w przypadku nieskuteczności inhibitorów TNF<sup>14</sup>.

EULAR w swoich zaleceniach z 2023 roku wskazuje, że inhibitory JAK mogą być rozważane u pacjentów z RZS, jednak z uwzględnieniem czynników ryzyka<sup>15</sup>.

### **Praktyczne dylematy kliniczne**

Implementacja nowych zaleceń regulacyjnych w praktyce klinicznej napotyka na szereg dylematów interpretacyjnych. Brak badań analogicznych do ORAL Surveillance dla innych inhibitorów JAK, inhibitorów TNF czy innych bDMARD powoduje, że lekarze nie mają jasnych danych porównawczych mimo nowych zaleceń EMA dotyczących stosowania inhibitorów JAK tylko w przypadku braku innych opcji terapeutycznych<sup>13</sup>.

Główne wątpliwości kliniczne obejmują interpretację pojęcia "inne opcje terapeutyczne" (czy oznacza to wszystkie inhibitory TNF i bDMARD?), praktyczną interpretację historii palenia tytoniu (czy każdy epizod ma znaczenie? czy istnieje różnica

między jedną paczką 20 lat temu a 40 papierosami dziennie przez 20 lat?), oraz to, jak praktycznie i sensownie ocenić ryzyko nowotworów<sup>13</sup>.

### **Perspektywy przyszłych badań**

Aktualna agenda badawcza w zakresie bezpieczeństwa inhibitorów JAK obejmuje szereg niezaspokojonych potrzeb klinicznych. Kluczowe pytania dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa przełączania między różnymi inhibitorami JAK u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją; tego, czy inhibitory JAK mogą redukować ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez wpływ na stan zapalny mimo wyników ORAL Surveillance, oraz tego, czy VTE jest efektem całej klasy leków czy też jest specyficzny dla hamowania JAK2<sup>10</sup>.

Istotne pytania dotyczą również bezpieczeństwa inhibitorów JAK u pacjentów z obecnym lub przebytym nowotworem, skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych wywołanych terapią inhibitorami punktów kontrolnych u pacjentów onkologicznych oraz bezpieczeństwa u pacjentów z zakażeniami HBV/HCV i innymi wirusami. Pilnie potrzebne są również dane dotyczące bezpieczeństwa w ciąży i podczas karmienia piersią<sup>10</sup>.

### **Podsumowanie i implikacje kliniczne**

Analiza aktualnego stanu wiedzy dotyczącego bezpieczeństwa inhibitorów JAK prowadzi do kilku fundamentalnych wniosków, mających kluczowe znaczenie dla praktyki klinicznej. Po pierwsze, stratyfikacja ryzyka jest kluczowa – ryzyko działań niepożądanych zależy bardziej od charakterystyki pacjenta niż od samego leku. U pacjentów niskiego ryzyka, definiowanych jako osoby poniżej 65. roku życia, które nigdy nie paliły tytoniu, bezpieczeństwo inhibitorów JAK jest porównywalne z inhibitorami TNF.

U pacjentów wysokiego ryzyka, obejmujących osoby w wieku 65 lat i starsze, palaczy tytoniu oraz pacjentów z przebytą ASCVD, konieczna jest szczególna ostrożność i optymalizacja prewencji. Szczególnie istotne jest znaczenie kontroli chorób współistniejących – statyny u pacjentów z ASCVD znacząco redukują ryzyko MACE, co podkreśla wagę kompleksowego podejścia do pacjenta.

Kluczowe znaczenie ma również indywidualizacja terapii i podejmowanie świadomych decyzji przez pacjenta po pełnej informacji o ryzykach i korzyściach. Nie należy zaniechać leczenia pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z inhibitorów JAK, ale konieczna jest dokładna ocena profilu ryzyka przed rozpoczęciem terapii, regularne monitorowanie i edukacja pacjentów.

Przyszłość terapii inhibitorami JAK będzie prawdopodobnie charakteryzowała się jeszcze większą personalizacją leczenia, opartą na biomarkerach ryzyka i lepszym zrozumieniu mechanizmów działań niepożądanych. Rozwijające się badania nad nowymi przedstawicielami tej klasy leków, takimi jak selektywne inhibitory tyrozynowej kinazy TYK2, mogą oferować korzystniejsze profile bezpieczeństwa przy zachowaniu skuteczności terapeutycznej.

## Piśmiennictwo

1. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71–87.
2. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316–26.
3. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib vs TNF inhibitors in RA patients aged 50 years or older with one or more cardiovascular risks: results from a phase 3b/4 randomized safety trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9):Abstract 0831.
4. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):119–29.
5. Kremer JM, Buch MH, Tanaka Y, et al. Use of statins during ORAL Surveillance and occurrence of MACE with tofacitinib vs TNF inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(Suppl 10):Abstract 0454.
6. Gau SY, Chang HC. Janus kinase inhibitor and the risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients—A global federated health network analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;65:152369.
7. Bilal J, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Janus kinase inhibitors and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1861–73.
8. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):779–88.

9. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):798–804.
10. Nash P, Kerschbaumer A, Konzett V, et al. Expert consensus statement on the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(5):664–79.
11. Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000935.
12. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):679–84.
13. European Medicines Agency. EMA advises against use of JAK inhibitors in patients at high risk of blood clots. EMA/PRAC/348405/2023. London: EMA; 2023.
14. US Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. *Drug Safety Communication*. 2021 Sep 1.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18.

---

# Odmienności w przebiegu chorób reumatycznych u kobiet

Prof. Magdalena Krajewska-Włodarczyk

---

## Wprowadzenie

Wiele autoimmunizacyjnych chorób reumatycznych występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Dodatkowo, u kobiet czas trwania objawów do postawienia diagnozy jest dłuższy niż u mężczyzn, co może być spowodowane odmiennściami w obrazach klinicznych i radiologicznych. Jednocześnie kobiety leczone z powodu chorób autoimmunizacyjnych osiągają ogólnie niższe odsetki remisji i niższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby niż mężczyźni, a przerwy w leczeniu są u kobiet częstsze niż u mężczyzn. Różnice biologiczne między kobietami a mężczyznami, obejmujące różnice genetyczne i hormonalne, różnice w wielkości i funkcji narządów, w budowie ciała oraz procesach fizjologicznych, mogą wpływać zarówno na przebieg chorób reumatycznych zapalnych, jak i na ich leczenie.

Obecne cele terapeutyczne w chorobach reumatycznych obejmują nie tylko osiągnięcie remisji rozumianej jako ustąpienie objawów klinicznych i normalizacja wskaźników zapalenia, ale także poprawę funkcjonowania i utrzymanie jakości życia, w tym możliwość udziału w życiu społecznym i zawodowym.

## Różnice w występowaniu chorób reumatycznych

W większości chorób reumatycznych wśród pacjentów obserwuje się wyższy odsetek kobiet. Choroby autoimmunizacyjne, takie jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy (TRU) czy twardzina układowa, ale także reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), występują częściej u kobiet, podczas gdy w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) rozkład płci jest wyrównany. Spondyloartropatie osiowe do niedawna uznawane były za choroby dotyczące głównie mężczyzn. Jednak po rozszerzeniu kryteriów klasyfikacyjnych o postacię bez widocznych zmian radiograficznych stosunek płci w całej grupie spondyloartropatii osiowych wyrównał się, podczas gdy spondyloartropatia osiowa z towarzyszącymi zmianami radiograficznymi nadal częściej rozpoznawana jest u mężczyzn.

## **Różnice w czasie potrzebnym do postawienia diagnozy**

Czas trwania objawów do postawienia diagnozy może znacznie różnić się między płciami. U kobiet z osiową spondyloartropatią i łuszczycowym zapaleniem stawów czas trwania objawów do ustalenia rozpoznania jest znacznie dłuższy niż u mężczyzn. Trudno jest taki stan wyjaśnić jedynie różnym nasileniem objawów. Możliwą przyczyną są różnice w prezentacji klinicznej: u mężczyzn chorujących na spondyloartropatię osiową częściej i wcześniej pojawiają się zmiany radiograficzne oraz podwyższona aktywność wykładników stanu zapalnego, podczas gdy u kobiet częstsze są manifestacje obwodowe choroby. Jednak nawet w przypadkach o podobnym przebiegu lekarze rzadziej szukają uzasadnienia dolegliwości w rozpoznaniu spondyloartropatii osiowej u kobiet. W hiszpańskim badaniu, w którym kobiety i mężczyźni zgłaszali porównywalne objawy, lekarze znacznie częściej opisywali w historiach choroby bóle pleców u mężczyzn, podczas gdy u kobiet były one pomijane w dokumentacji (odpowiednio 82% vs 44%), natomiast objawy obwodowe częściej opisywano u kobiet (56% vs 18% u mężczyzn). W przypadku ŁZS u mężczyzn częściej występuje zajęcie niewielu stawów, podczas gdy u kobiet częściej rozpoznawana jest postać wielostawowa, trudniejsza do odróżnienia od RZS. Dodatkowo, u mężczyzn częściej występuje ciężka postać łuszczycy, co ułatwia postawienie diagnozy.

Trudności diagnostyczne obserwowane są nawet w przypadkach chorób wybitnie kojarzonych z płcią żeńską. Chociaż kobiety znacznie częściej chorują na twardzinę układową, czas do postawienia diagnozy u kobiet trwa średnio o rok dłużej niż u mężczyzn. Może to być spowodowane wyższą aktywnością choroby w początkowej fazie u mężczyzn niż u kobiet, częstszą obecnością specyficznych przeciwciał anti-Scl-70 oraz zajęciem mięśni i płuc. W hiszpańskim badaniu kohortowym dotyczącym występowania tocznia rumieniowatego układowego – który dotyka głównie kobiety w proporcji 8-9:1 – diagnoza była stawiana szybciej u mężczyzn. Możliwym wyjaśnieniem jest częstsze występowanie w przebiegu TRU ciężkiego zajęcia narządów wewnętrznych u mężczyzn, obserwowane w tym badaniu.

## **Różnice w korzystaniu z opieki reumatologicznej**

Opóźnienia w diagnozowaniu chorób reumatycznych u kobiet mogą być tym bardziej zaskakujące, że zachowania zdrowotne kobiet powinny raczej sprzyjać wcześniejszej diagnozie. W kanadyjskim badaniu kohortowym kobiety w ciągu trzech lat przed diagnozą RZS, ŁZS lub spondyloartropatii osiowej częściej konsultowały się z reumatologiem i miały częściej wykonywane badania laboratoryjne i obrazowe. Również po diagnozie kobiety pozostawały częściej pod opieką reumatologiczną niż mężczyźni. Co ciekawe, w innej

kanadyjskiej analizie okazało się, że rodzinni lekarze-mężczyźni później kierowali pacjentów do reumatologa niż ich koleżanki. Zatem płeć lekarza może również przyczyniać się do różnic w opiece medycznej.

### **Różnice w manifestacji narządowej i chorobach współistniejących**

Śródmiąższowa choroba płuc (*interstitial lung disease*, ILD) jest manifestacją narządową wielu układowych chorób reumatycznych, która często wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Chociaż kobiety, zwłaszcza w fazie aktywności hormonalnej, częściej chorują na twardzinę układową, mężczyźni mają ogólnie wyższe ryzyko wystąpienia ILD. Twardzina układowa u mężczyzn często przebiega bardziej agresywnie niż u kobiet (z wyższą aktywnością choroby, częstszym występowaniem owrzodzeń palców i nadciśnienia płucnego) i wiąże się z dwukrotnie wyższym ryzykiem zgonu. W analizie post hoc dwóch randomizowanych badań klinicznych pojemność życiowa płuc i obrazy radiologiczne u mężczyzn leczonych cyklofosfamidem lub mykofenolanem pogarszały się bardziej niż u kobiet, co wiązało się z podwyższonym ryzykiem zgonu. W płukaniu oskrzelowo-pęcherzykowym u mężczyzn stwierdzono wyższe stężenia czynników profibrotycznych, podczas gdy u kobiet obserwowano wyższe stężenia mediatorów prozapalnych. Podobnie u mężczyzn z TRU częściej występuje – i odznacza się gorszym przebiegiem i rokowaniem – toczniowa choroba nerek.

Choroby współistniejące w chorobach reumatycznych wpływają często na wybór terapii, odpowiedź na leczenie oraz rokowanie. Kobiety i mężczyźni różnią się spektrum chorób współistniejących. Podczas gdy u kobiet z RZS częściej diagnozuje się osteoporozę, depresję, autoimmunizacyjne choroby tarczycy i nadwagę, u mężczyzn częściej występują choroby układu krążenia, cukrzyca, dna moczanowa i niewydolność nerek. Główną przyczyną zgonów pacjentów z chorobami reumatycznymi są choroby układu krążenia, dla których również obserwuje się różnice związane z płcią. Mężczyźni chorujący na RZS, w porównaniu do kobiet, narażeni są na wyższe ryzyko zarówno rozwoju niewydolności serca, jak i gorszego przebiegu oraz wyższej śmiertelności w przypadku istniejącej niewydolności serca. Jednak badania echokardiograficzne we włoskiej kohorcie RZS pokazują, że u kobiet częściej niż u mężczyzn występował przerost lewej komory serca, co było związane z wysokimi wykładnikami stanu zapalnego. Ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet jest prawdopodobnie niedoceniane – w holenderskim badaniu kohortowym u 36% kobiet i tylko u 10% mężczyzn z RZS, którzy doznali incydentu sercowego, ryzyko sercowo-naczyniowe zostało wcześniej ocenione jako niskie.

## **Różnice w obciążeniu chorobowym**

Obciążenie chorobą w przypadku ŁZS – równie często występującego u obu płci – jest u kobiet bardziej wyraźne niż u mężczyzn. U kobiet częściej obserwuje się wyższą aktywność choroby, więcej bolesnych stawów i bardziej nasilone bóle, częstsze zmęczenie oraz większe ograniczenia funkcjonalne niż u mężczyzn. Większe ograniczenia są również widoczne w jakości życia i uczestnictwie zawodowym. Wpływ hormonów płciowych na odczuwanie bólu oraz różnice w centralnym przetwarzaniu bólu są dyskutowane jako czynniki wpływające na zgłaszane przez pacjentów dolegliwości. Ponad połowa kobiet z RZS, radiograficzną spondyloartropatią osiową lub ŁZS ocenia swoją aktywność choroby wyżej niż lekarze reumatolodzy.

## **Skuteczność terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby**

Dane z holenderskiej kohorty łuszczycowego zapalenia stawów pokazują, że przy podobnej początkowej strategii terapeutycznej, kobiety były leczone metotreksatem krócej niż mężczyźni (196 vs 306 dni) i otrzymywały niższą skumulowaną dawkę (543 mg vs 757 mg). Ponadto biologiczne leki modyfikujące przebieg chorób reumatycznych były u mężczyzn wprowadzane wcześniej niż u kobiet. Po roku terapii kobiety w tej kohorcie znacznie rzadziej niż mężczyźni osiągały cel terapeutyczny minimalnej aktywności choroby (36% vs 58%) lub remisji (11% vs 28%). W innym randomizowanym badaniu dotyczącym łuszczycowego zapalenia stawów mężczyźni reagowali lepiej na inhibitor TNF (etanercept) niż kobiety, niezależnie od używanych wskaźników oceny. W kolejnym badaniu, również w przypadku radiograficznej spondyloartropatii osiowej, kobiety gorzej reagowały na pierwszy inhibitor TNF niż mężczyźni. Co ciekawe, w przypadku inhibitorów JAK wstępne badania wskazują na brak różnic między płciami w odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, nadwaga u kobiet bardziej niż u mężczyzn może zmniejszać skuteczność terapii ukierunkowanych na TNF-alfa i IL-6.

## **Aspekty bezpieczeństwa**

Kobiety mają prawie dwukrotnie wyższe ryzyko działań niepożądanych niż mężczyźni we wszystkich klasach leków. Kobiety z holenderskiej kohorty łuszczycowego zapalenia stawów w pierwszym roku choroby, podczas terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, częściej zgłaszały działania niepożądane niż mężczyźni (58% vs 42%). Płeć żeńska była również czynnikiem ryzyka wcześniejszego przerwania terapii biologicznej w przypadku RZS. W grupie chorych na RZS stwierdzono wyższy klirens adalimumabu i rytuksymabu u mężczyzn niż u kobiet. U kobiet występuje 2,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich skórnych

reakcji polekowych po allopurinolu. Podczas leczenia nintedanibem u kobiet częściej obserwowane są działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty i wzrost transaminaz. Prowadzi to częściej do redukcji dawki lub przerwania terapii niż u mężczyzn.

### **Terapia u kobiet i mężczyzn planujących posiadanie dzieci**

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni z chorobami reumatycznymi powinni planować ciążę oraz konsultować się z reumatologiem w sprawie możliwego wpływu choroby i leków na płodność i przebieg ciąży. U kobiet planujących posiadanie dzieci teratogenne leki, takie jak metotreksat, mykofenolat i cyklofosfamid, muszą być odstawione około trzy miesiące przed planowaną koncepcją. Terapię leflunomidem również należy zakończyć i ewentualnie przeprowadzić terapię eliminującą lek. Kontynuacja terapii inhibitorami TNF alfa jest możliwa i zalecana w zależności od indywidualnej sytuacji. Hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna i glikokortykoidy w niskich dawkach mogą być stosowane w ciąży i podczas karmienia piersią. Dla apremilastu i inhibitorów JAK dane są niewystarczające, dlatego obecnie zaleca się unikanie ich stosowania w ciąży.

### **Podsumowanie**

Częstość występowania zapalnych chorób reumatycznych jest ogólnie większa u kobiet, co związane jest przede wszystkim z uwarunkowaniami hormonalnymi i genetycznymi. Przebieg chorób reumatycznych również może różnić się w zależności od płci pacjenta. Co istotne, u kobiet częściej opóźnione jest rozpoznanie, szczególnie w przypadku spondyloartropatii osiowej; różna może też być odpowiedź na leczenie. W monitorowaniu choroby zapalnej istotną rolę, szczególnie u kobiet, odgrywa ból rezydualny i profil psychofizyczny. Istotne jest więc czasem w ocenie aktywności wyłączenie tych aspektów. Szczególnie ważna jest wiedza w zakresie planowania i przebiegu ciąży u pacjentki z chorobą reumatyczną. W kontekście planowania ciąży i profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowanymi u pacjenta lekami należy też uwzględnić mężczyzn, co często jest pomijane.

### **Piśmiennictwo**

1. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699.
2. Stovall R, et al. Sexual dimorphism in the prevalence, manifestation and outcomes of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022. doi:10.1038/s41584-022-00833-0

3. Redeker I, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology*. 2019;58(9):1634-1638.
4. Passia E, et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):22.
5. Jovani V, et al. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):174-183.
6. Jovani V, et al. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205751.
7. Theander E, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407-413.
8. Coates LC, et al. Sex-specific differences in patients with Psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2022. doi:10.3899/jrheum.220386.
9. Carreira PE, et al. Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113(4):68-75.
10. Riveros Frutos A, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706.
11. Tarannum S, et al. Understanding sex-related differences in healthcare utilisation among patients with inflammatory arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2022. doi:10.1136/ard-2022-222779.
12. Barber CEH, et al. System-level performance measures of access to rheumatology care: a population-based retrospective study of trends over time and the impact of regional rheumatologist supply in Ontario, Canada, 2002-2019. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):86.
13. Widdifield J, et al. Access to rheumatologists among patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in a Canadian universal public healthcare system. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003888.
14. Buschulte K, Hoffmann-Vold AM, Dobrota RD, et al. Treatment of lung fibrosis in systemic rheumatic diseases (new treatment). *Z Rheumatol*. 2021;80(8):743-754.

15. Volkman ER, et al. Sex differences in clinical outcomes and biological profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a post-hoc analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e668-e678.
16. Luque Ramos A, et al. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to questionnaire survey. *J Rheumatol.* 2019;46(6):564-571.
17. Giollo A, et al. Sex-specific association of left ventricular hypertrophy with rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:676076.
18. Rohrich DC, et al. Younger age and female gender are determinants of underestimated cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):2.
19. Gossec L, et al. Women with psoriatic arthritis experience higher disease burden than men: findings from a real-world survey in the United States and Europe. *J Rheumatol.* 2022. doi:10.3899/jrheum.220154.
20. Lindstrom Egholm C, et al. Discordance of global assessments by patient and physician is higher in female than in male patients regardless of the physician's sex: data on patients with rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis from the DANBIO registry. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1781-1785.
21. Fernandez-Carballido C, et al. Female sex, age, and unfavorable response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: results of statistical and artificial intelligence-based data analyses of a national multicenter prospective registry. *Arthritis Care Res.* 2023;75(1):115-124.
22. Maranini B, et al. Focus on sex and gender: what we need to know in the management of rheumatoid arthritis. *J Pers Med.* 2022;12(3):499. doi:10.3390/jpm12030499.
23. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):32.
24. Souto A, et al. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology.* 2016;55(3):523-534.
25. Shehab M, et al. Relationship between patient sex and serum tumor necrosis factor antagonist drug and anti-drug antibody concentrations in inflammatory bowel disease; a nationwide cohort study. *Front Med.* 2021;8:801532.
26. Keller SF, et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1187-1193.

27. Veenstra F, et al. Sex differences in response to allopurinol and benzbromarone in gout: a retrospective cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5(1):rkab002.
28. Hoffmann-Vold AMV, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with interstitial lung diseases in subgroups by sex: a post-hoc analysis of pooled data from four randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e679-e687.
29. Rüegg L, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(6):910.

---

# Spondyloartropatie młodzieńcze

Prof. Zbigniew Żuber

---

## Wprowadzenie

Spondyloartropatie (SpA) to szeroka grupa chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, charakteryzujących się swoistymi objawami, odróżniającymi je od innych form zapalenia stawów. Odrębnymi aspektami SpA są predyspozycje genetyczne, etiopatogeneza, objawy kliniczne oraz przebieg choroby. Spondyloartropatie to choroby o podłożu autoimmunologicznym, dotyczące zarówno dorosłych, jak również dzieci i młodzieży. Ich klasyczne objawy kliniczne to: zapalny ból kręgosłupa, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz zapalenie stawów obwodowych i/lub osiowych, a także objawy pozastawowe: oprócz zapalenia przyczepów ścięgniastych to także zapalenie błony naczyniowej oka (ZBNO), zmiany skórne i paznokci oraz zapalenia jelit.

SpA dotyczą szacunkowo 0,9-1,4% dorosłych, a zachorowania pojawiają się w młodszym wieku niż zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Generalnie częściej chorują mężczyźni<sup>1,2</sup>.

Spondyloartropatia osiowa (SpA) jest główną postacią przewlekłego zapalenia stawów dotykającego szkielet osiowy; obejmuje postać radiograficzną – dawniej zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – i nieradiograficzną osiową SpA (NrSpA). SpA charakteryzuje się zapalnym bólem pleców, nadmiernym kościotworzeniem w zakresie kręgosłupa oraz wysoką częstością występowania ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA–B27). Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykazania zmian zapalnych w badaniu RTG. W nieradiograficznej osiowej SpA nie występują zaawansowane uszkodzenia stawów krzyżowobiodrowych i zeszywnienie kręgosłupa. Nasilenie bólu stawów, sztywności i ograniczonej ruchomości jest bardzo zróżnicowane pomiędzy pacjentami oraz w przebiegu osiowej SpA.

Osiowa SpA może nakładać na pacjentów znaczne obciążenie fizyczne i społeczne oraz zakłócać pracę i naukę. Celem leczenia jest złagodzenie objawów, poprawa funkcjonowania, utrzymanie zdolności do pracy, zmniejszenie powikłań choroby i jak największe zapobieganie uszkodzeniom szkieletu<sup>1,2</sup>.

Młodzieńcze spondyloartropatie (MSPA) definiuje się jako heterogenną grupę chorób rozpoczynających się przed 16. rokiem życia, które charakteryzują się:

- zajęciem stawów obwodowych (szczególnie dużych stawów kończyn dolnych),
- zajęciem szkieletu osiowego (kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych),
- zapaleniem przyczepów ścięgniastych,
- obecnością HLA-B27,
- nieobecnością czynnika reumatoidalnego (RF)<sup>1,2</sup>.

Obraz kliniczny MSpA z reguły jest niespecyficzny, a przebieg choroby indywidualny, co często wydłuża proces diagnostyczny i opóźnia rozpoznanie. Badania laboratoryjne zazwyczaj dają niejednoznaczne wyniki; nie u wszystkich chorych mogą wskazywać na przewlekły stan zapalny. U części pacjentów obecny jest HLA-B27.

Nowoczesne techniki obrazowania – klasyczne RTG, ultrasonografia układu mięśniowo-szkieletowego (MSUS) oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) – odgrywają kluczową rolę w procesie diagnostycznym i późniejszym monitorowaniu pacjentów z rozpoznaniem SpA.

Wykorzystanie zaawansowanych technik diagnostyki obrazowej pozwala na znaczne podniesienie trafności rozpoznania i podkreśla potrzebę wieloaspektowego podejścia w celu skutecznej, wczesnej identyfikacji i leczenia tego złożonego stanu chorobowego.

## **Klasyfikacja MSpA**

Kryteria klasyfikacyjne MSpA stwarzają poważne wyzwania w populacjach pediatrycznych, w odróżnieniu od klasyfikacji ustalonych dla dorosłych.

Większość MSpA jest obecnie klasyfikowanych jako część kategorii klinicznych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), zespołu chorobowego grupującego najczęstsze postaci artropatii wieku dziecięcego. MSpA posiadają unikalne cechy kliniczne, wymienione powyżej, które wymagają szczególnej uwagi w okresie zgłaszania przez pacjentów dolegliwości, przed postawieniem rozpoznania. Należy pamiętać, że z reguły reumatolog nie jest pierwszym specjalistą, do którego zgłaszają się chorzy z dolegliwościami kostno-stawowymi.

Aktualnie stosowane są różne systemy klasyfikacji zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci z SpA. Łączy je uwzględnienie wspólnych cech SpA, pozwalające na wczesne rozpoznanie choroby. Wczesna diagnoza umożliwi skuteczne leczenie, w tym ukierunkowane terapie, a także systematyczne monitorowanie przebiegu choroby<sup>3-5</sup>.

Różne klasyfikacje stosowane u dzieci i młodzieży podkreślają heterogenną naturę MSpA, zwracając uwagę na znaczenie wczesnej diagnozy oraz konieczność indywidualnego podejścia terapeutycznego u pacjentów w wieku rozwojowym. MSpA obejmują głównie

młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (MZZSK, JAS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (MIZS-ERA), młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) i niezróżnicowane zapalenie stawów (NZ MIZS) oraz reaktywne zapalenie stawów (ReA); zapalenie stawów związane z chorobą zapalną jelit, a także entezopatię seronegatywną i zespół artropatii (SEA)<sup>2</sup>.

Pacjenci zdiagnozowani przed ukończeniem 16. roku życia, którzy spełniają zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla axSpA (AS), kryteria Europejskiej Grupy Badawczej Spondyloartropatii (European SpA Study Group, ESSG), kryteria Amora dla niezróżnicowanego zapalenia stawów albo kryteria Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) dla osiowego lub obwodowego zapalenia stawów, są również klasyfikowani jako część kohorty MSpA<sup>3,5,6</sup>.

Zgodnie z kryteriami ASAS, dorosłe SpA są klasyfikowane jako formy obwodowe i osiowe; zmodyfikowane kryteria nowojorskie dodatkowo udoskonalają tę klasyfikację, uwzględniając zarówno cechy kliniczne, jak i radiologiczne.

U dzieci i młodzieży do określenia rodzaju artropatii powszechnie stosowane są kryteria ILAR. Zgodnie z kryteriami klasyfikacji ustalonymi przez ILAR 2004, MIZS-ERA, MŁZS i NZ MIZS wchodzi w zakres młodzieńczych spondyloartropatii (Tab. 1).

Tabela 1. Klasyfikacja MIZS wg ILAR

1. MIZS o początku uogólnionym	Postać z dominującymi objawami układowymi
	Postać z dominującymi objawami stawowymi
2. MIZS o początku nielicznostawowym	Postać przetrwała
	Postać rozszerzająca
3. MIZS o początku wielostawowym z obecnym czynnikiem reumatoidalnym (RF +)	
4. MIZS o początku wielostawowym bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF -)	
5. Łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)	
6. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (MIZS-ERA)	
7. Niezróżnicowane zapalenie stawów (NZ MIZS)	

U dzieci MIZS-ERA jest uznawana za analogiczną do dorosłej axAS (tab. 2); MŁZS w pełni odpowiada rozpoznaniu ŁZS (tab. 3), natomiast NZ-MIZS jest kategorią kliniczną, w obrębie której mogą znaleźć się chorzy nie spełniający kryteriów innych kategorii MIZS lub

spełniający kryteria dwóch lub więcej kategorii MIZS, np. pacjent z obrazem klinicznym MŁZS z dodatnim Ag HLA-B27 (tab. 4).

Tabela 2. MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, enthesitis-related arthritis)

Zapalenie stawów i zapalenie przyczepów ścięgniastych,
ewentualnie: 1 z powyższych objawów oraz 2 spośród poniższych:
a. zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych,
b. obecny antygen HLA-B27,
c. chłopiec > 6. roku życia,
d. ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka,
e. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, autoimmunologiczne zapalenie jelit lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (STK-B) w rodzinie (1. stopień pokrewieństwa).

Tabela 3. Młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów (juvenile psoriatic arthritis)

Zapalenie stawów i łuszczyca,
ewentualnie: 1 z powyższych objawów oraz 2 spośród 3 poniższych:
a. zapalenie palców (dactylitis),
b. łuszczyca paznokci,
c. łuszczyca w rodzinie (1. stopień pokrewieństwa).

Tabela 4. Niezróżnicowane zapalenie stawów (NZ-MIZS)

Postać niezróżnicowana MIZS:	spełnia kryteria więcej niż jednej wymienionych wyżej postaci klinicznych
	nie spełnia kryteriów żadnej z powyższych

Obecnie dla poprawy skuteczności diagnostyki i wykorzystania możliwości terapeutycznych w przypadku dzieci i młodzieży, oprócz powszechnie stosowanych kryteriów ILAR, używane są także wytyczne ustalone przez Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO 2019) w różnych grupach wiekowych<sup>5</sup>.

W obrębie MSpA wyraźnie dominuje postać obwodowa, co znajduje wyraz w codziennej praktyce; postać osiowa jest rzadziej rozpoznawana. W aktualnie obowiązujących

klasyfikacjach MSpA osiowa nie jest rozważana jako odrębna jednostka, jak to ma miejsce w kryteriach klasyfikacji spondyloartropatii dorosłych<sup>1,5</sup>.

Ze względu na brak konkretnych kryteriów dla MSpA w klasyfikacji ILAR, często stosowana jest ekstrapolacja kryteriów klasyfikacji dorosłych zaproponowana przez ESSG<sup>3</sup>. W klasyfikacji tej koniecznym warunkiem rozpoznania jest obecność zapalnego bólu kręgosłupa lub zapalenie błony maziowej w stawie obwodowym (asymetryczne, głównie w kończynach dolnych) oraz co najmniej jeden z następujących objawów: dodatni wywiad rodzinny, łuszczyca, zapalna choroba jelit, zapalenie cewki moczowej lub ostra biegunka, naprzemienny ból pośladków, entezopatia lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych określone na podstawie badania radiograficznego regionu miednicy.

Klasyfikacja ESSG odzwierciedla kompleksowy i polimorficzny charakter SpA i jest szczególnie przydatna w grupie młodszych chorych, czyli dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych. Ta grupa chorych ma często wiele wspólnych cech, częściej stwierdzanych przez reumatologów dziecięcych. Główny i podstawowy objaw według ESSG, czyli zapalny ból pleców, rzadko występuje u młodych pacjentów. Jednak kryteria EESG są bardzo przydatne również dla pacjentów z MSpA i są szeroko stosowane przez klinicystów<sup>7,8</sup>.

Klasyfikacja ASAS obejmuje dwa zestawy kryteriów: dla osiowej oraz obwodowej SpA<sup>6,7</sup>. Główne innowacje to nowa definicja zapalnego bólu pleców z określeniem granicy wieku i przedradiograficzne rozpoznanie sacroiliitis za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Ta ostatnia zmiana podkreśla znaczenie wczesnego rozpoznania, co ma istotne implikacje terapeutyczne. U dzieci częściej stosuje się kryteria obwodowej niż osiowej SpA, jednak najczęściej używaną klasyfikacją zapalenia stawów w tej grupie wiekowej nadal pozostaje klasyfikacja MIZS wg ILAR<sup>8-11</sup>.

## **Epidemiologia**

Częstość występowania MSpA nie jest znana, dane są jedynie szacunkowe. Wynika to przede wszystkim z różnic klasyfikacji w porównaniu z dorosłymi. Szacowanie częstości MSpA opiera się głównie na sumowaniu wybranych kategorii MIZS, głównie MIZS-ERA i MŁZS, ale także NZ-MIZS oraz części pacjentów zakwalifikowanych początkowo jako nieliczno- i wielostawowe seronegatywne postaci MIZS (N-MIZS, W-MIZS). Analizując dane epidemiologiczne z różnych krajów, w tym z Polski, można ocenić, że częstość występowania MSpA wynosi od 10% do co najmniej 20% populacji pacjentów z rozpoznaniem MIZS. MSpA częściej dotyczą chłopców we wczesnym okresie dojrzewania; bardzo rzadko opisywane są przypadki u dzieci poniżej 5. roku życia.

W doniesieniu autorów polskich (Żuber i wsp.) sumarycznie grupa MSpA, składająca się z pacjentów z rozpoznaniem MIZS-ERA i MŁZS, wyniosła 12,4%; w podobnych dużych kohortach, analizowanych przez Saurenmann i Consolaro i obejmujących te same kategorie kliniczne, grupa ta stanowiła około 11% całej kohorty<sup>9-13</sup>. Należy zaznaczyć, że w podanych kohortach do MSpA nie zaliczono NZ-MIZS oraz części pacjentów z N-MIZS i W-MIZS. Na podkreślenie zasługuje fakt, że MIZS to w ogromnej większości seronegatywne artropatie; na podstawie doniesienia polskich autorów stanowią one ponad 95% wszystkich postaci MIZS<sup>12-17</sup>.

Szczyt zachorowań na MIZS w dzieciństwie to okres od 2. do 6. roku życia; w tym okresie dziewczęta chorują 3 razy częściej. W pierwszym roku życia zachorowania są rzadkie; w okresie dojrzewania nieznacznie częściej chorują dziewczęta. Zmianom częstości zachorowań w poszczególnych kategoriach wiekowych towarzyszą zmiany w manifestacji klinicznej, z sugestią, że MIZS często może obejmować więcej niż jedną jednostkę chorobową<sup>1</sup>.

Należy podkreślić zauważalną zmienność manifestacji klinicznych w obrębie MIZS w poszczególnych grupach wiekowych. W najmłodszej grupie wiekowej – 2-6 lat – dominuje N-MIZS, stanowiąc ponad 70% wszystkich zachorowań, natomiast w grupie nastolatków wynosi on 39%. Wraz z wiekiem zwiększa się częstość występowania W-MIZS oraz MIZS ERA i MŁZS. W kohorcie polskiej w grupie chorujących na MIZS osób powyżej 13. r.ż. częstość zachorowań na MIZS-ERA wyniosła 22,5%<sup>15</sup>.

## **Obraz kliniczny MSpA**

Objawy związane ze spondyloartropatią to zapalenie przyczepów ścięgnistych, zapalny ból pleców, zapalenie palców, zmiany w obrębie paznokci, łuszczyca, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka i objawy związane z chorobą zapalną jelit.

U pacjentów w wieku rozwojowym choroba zwykle rozpoczyna się od asymetrycznego zapalenia pojedynczych stawów kończyn dolnych. W przebiegu choroby może dojść do zajęcia osiowego układu kostnego, kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych.

MSpA mogą mieć różnorodny obraz kliniczny i fenotyp choroby, od postaci skąpoobjawowych do manifestacji klinicznych powodujących poważne zaburzenia funkcji motorycznych oraz długotrwałe następstwa i ciężkie powikłania. Głównym celem postępowania jest wczesne wykrycie objawów choroby, rozpoznanie MSpA oraz jak najwcześniejsze wdrożenie skutecznego leczenia, mającego na celu szybkie zahamowanie stanu zapalnego i zapobieganie jego odległym następstwom<sup>2-4,18,19</sup>.

W MSpA zapalny ból pleców występuje u mniej niż 1% pacjentów w początkowych latach choroby, podczas gdy w przypadku SpA u dorosłych obecność zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych (STK-B) w badaniu MRI jest kluczowym wskaźnikiem rozpoczęcia terapii.

Początkowy objaw MSpA to najczęściej zajęcie stawów obwodowych – pacjenci zgłaszają zazwyczaj dolegliwości ze strony stawów i przyczepów ścięgniętych kończyn dolnych. Zajęcie osiowe jest stosunkowo rzadkie na tym etapie, często pojawiając się dopiero po wystąpieniu zapalenia stawów obwodowych. Wśród stawów kończyn dolnych często zajęte są: stawy kolanowe i piszczelowo-skokowe, a także śródstopie i stawy biodrowe<sup>20</sup>.

Unikatowym i charakterystycznym dla MSpA objawem jest zapalenie stępu, charakteryzujące się zapaleniem stawów śródstopia oraz otaczających więzadeł i tkanek miękkich. U 77,6% pacjentów z MSpA w momencie rozpoznania występowało zapalenie stawów kończyn dolnych, a u 58,9% z nich zapalenie stawów biodrowych. Zapalenie palców, zapalenie stawów międzypaliczkowych oraz otaczających je więzadeł i tkanek miękkich palca jest charakterystycznym objawem klinicznym łuszczycowego zapalenia stawów<sup>22,23</sup>.

Częstość zajęcia szkieletu osiowego u dzieci z MSpA wynosi 28–48,6%. Zapalenie STK-B należy podejrzewać u pacjentów z przewlekłym zapalnym bólem pleców i krzyża, bólem bioder, sztywnością poranną, wysokim CRP i dodatnim wynikiem badania HLA-B27, tkliwością STK-B w badaniu fizykalnym oraz dodatnim wynikiem badania fizykalnego<sup>21-25</sup>.

### **Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, MIZS-ERA**

Kryteria klasyfikacyjne zostały podane w tabeli 2.

MIZS-ERA występuje u około 5-20% chorych, przy czym 3 razy częściej chorują chłopcy (jest to jedyna postać choroby, która częściej występuje u chłopców). Może objawić się w każdym wieku, a szczyt zachorowań występuje powyżej 8. r. ż, zwykle w okresie nastoletnim.

U większości chorych obecny jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób reumatycznych (RZS, ZZSK, choroba Reitera, zapalenie naczyńówki), a w badaniach laboratoryjnych RF(-) oraz PPJ(-). Antygeny zgodności tkankowej HLA to: HLA-B27 (obecny u 65% chorych) i HLA-DRB1.

Klinicznie MIZS-ERA objawia się zajęciem dużych stawów, zwłaszcza kończyn dolnych – głównie kolanowych, skokowych i stawów palucha, ale także stawów mostkowo-obojczykowych; niekiedy już we wczesnym okresie może wystąpić zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych.

Zapalenie stawów obwodowych może przebiegać z różnym nasileniem, od masywnych obrzęków stawów do postaci skąpoobjawowych.

W przebiegu choroby mogą dominować objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych (entezopatie), klinicznie pod postacią uporczywych dolegliwości bólowych pięt, stóp, kolan, okolicy bioder; najczęstsze lokalizacje to ścięgno Achillesa i rozciągno podeszwowe, a w dalszej kolejności przyczepy ścięgna do guzowatości piszczeli i około-kręgosłupowe.

Entezopatie dość często rozpoznawane są ze względu na występujące dolegliwości bólowe jako tzw. „jałowe martwice kości”; wielokrotnie pacjenci są długotrwale, nieskutecznie leczeni na chorobę Osgood-Schlattera lub Haglunda. U 10-20% chorych może wystąpić ZBNO; częstymi chorobami współistniejącymi są autoimmunologiczne zapalenia jelit.

Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego zależą od aktywności choroby i mogą być w normie lub podwyższone.

W przebiegu choroby, w wieku dorosłym może rozwinąć się pełny obraz kliniczny zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zespół Reitera lub autoimmunologiczne zapalenie jelit.

W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę m.in. urazy, jałowe martwice kości, dyskopatie, nowotwory.

Możliwe powikłania w tym przypadku to przede wszystkim zapalenie wsierdza, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej, przewlekłe zapalenie tęczówki i skrobiawica<sup>27</sup>.

### **Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, MŁZS**

Kryteria klasyfikacyjne zostały podane w tabeli 3.

MŁZS występuje u około 2-15% chorych, z taką samą częstością u chłopców i dziewcząt, w każdym wieku; w tym przypadku nieobecny jest RF i PPJ. Antygeny zgodności tkankowej HLA to charakterystyczne dla łuszczycy HLA-Cw06.

U większości pacjentów z MŁZS zapalenie stawów może o wiele lat wyprzedzać pojawienie się typowych dla łuszczycy zmian skórnych, w związku z czym rozpoznawane są inne kategorie MIZS. Objawy kliniczne takie jak zmiany paznokciowe i palce kielbaskowate (dactylitis) oraz dodatni wywiad rodzinny mogą przesądzać o zmianie wstępnego rozpoznania na MŁZS w kolejnych latach przebiegu choroby.

Zajęcie stawów jest zwykle asymetryczne; dotyczy dużych stawów obwodowych, niekiedy drobnych stawów rąk z charakterystycznym obrazem zapalenia palców opisanym powyżej. Chorobowo mogą być zajęte tylko płytki paznokciowe (objaw naparstka).

Zmiany skórne łuszczycowe mogą nie występować lub być bardzo słabo wyrażone (często sugerują zmiany atopowe). Wskaźniki stanu zapalnego są zmienne w zależności od aktywności choroby.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić różnego rodzaju choroby dermatologiczne, grzybicę, twardzinę, a także inne postaci MIZS.

Możliwe powikłania to skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc, zapalenie kości<sup>4-6,27</sup>.

## Diagnostyka

Postawienie właściwej diagnozy jest możliwe jedynie poprzez szczegółową analizę obrazu klinicznego, przebiegu choroby i dokładnego wywiadu, a także wyników badań laboratoryjnych oraz obrazowych. Niekiedy badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu może okazać się badanie histopatologiczne.

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych z reguły nie odbiegają od normy lub są określane jako miernie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego; nie ma specyficznych biomarkerów dla MSpA. Istotne jest oznaczenie antygenów leukocytarnych zgodności tkankowej, szczególnie HLA-B27<sup>2</sup>.

Wczesne postawienie rozpoznania choroby reumatologicznej u dzieci i młodzieży jest istotne ze względu na coraz większe możliwości zastosowania odpowiedniej formy kompleksowego leczenia, w tym celowanej farmakoterapii dającej możliwość trwałej remisji. Jest to szczególnie ważne u dzieci, ponieważ opóźnienie leczenia choroby reumatycznej może prowadzić do zaburzeń wzrastania i rozwoju oraz trwałej niepełnosprawności<sup>27</sup>.

Badaniami obrazowymi najczęściej stosowanymi w diagnostyce chorób reumatycznych u dzieci pozostają klasyczne zdjęcia rentgenowskie, ultrasonografia stawów, a także rezonans magnetyczny (MRI) układu mięśniowo-szkieletowego. Rezonans magnetyczny układu mięśniowo-szkieletowego jest powszechnym narzędziem w diagnostyce chorób reumatycznych, szczególnie w SpA; w wybranych grupach chorób, np. w miopatiach zapalnych, jest elementem kryteriów diagnostycznych<sup>28</sup>.

MRI ma podstawowe znaczenie w diagnostyce MIZS, przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku (ang. chronic nonbacterial osteomyelitis – CNO) oraz młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych; ma także dużą wartość w rozpoznawaniu i monitorowaniu wszystkich chorób reumatycznych<sup>27,28</sup>.

MRI odgrywa kluczową rolę w ocenie STK-B u dorosłych z zapalnym bólem pleców, co jest szczególnie istotne, ponieważ wczesne wykrycie stanu zapalnego może znacząco

wpłynąć na decyzje dotyczące leczenia<sup>21</sup>. U wszystkich chorych z podejrzeniem MSpA należy wykonać MRI STK-B, niezależnie od tego, czy antygen HLA-B27 jest obecny czy nie; dzięki temu możliwa jest wczesna diagnostyka i skuteczne leczenie postaci osiowej. Taki sposób podejścia diagnostycznego zapobiega wykonywaniu wielu innych badań dodatkowych i niepotrzebnej stracie czasu<sup>1,21,22</sup>.

## Leczenie

MSpA mogą powodować poważną utratę funkcji narządu ruchu i długotrwałe następstwa. Głównym celem leczenia powinno być jak najwcześniejsze zahamowanie stanu zapalnego i zapobieganie jego negatywnym skutkom. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych postaci MIZS, MSpA należy leczyć wielodyscyplinarnie, przy aktywnym udziale reumatologów dziecięcych, fizjoterapeutów, okulistów, ortopedów, psychiatrów dziecięcych, pacjentów i ich przedstawicieli prawnych<sup>14,29,30</sup>.

Pierwszym etapem w leczeniu MSpA są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)<sup>33</sup>, przydatne w hamowaniu stanu zapalnego i łagodzeniu objawów. Preferowanymi w leczeniu dzieci i młodzieży NLPZ są ibuprofen, indometacyna i naproksen. W wytycznych dotyczących leczenia MIZS, wydanych przez American College of Rheumatology (ACR) w 2019 r., zaleca się rozpoczynanie leczenia NLPZ w monoterapii u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub zapaleniem STK-B<sup>33</sup>. NLPZ są dość skuteczne w łagodzeniu objawów u większości pacjentów z MSpA. Niektórzy autorzy zalecają ich stosowanie jako terapii pomostowej lub terapii uzupełniającej, a nie jako długotrwałej monoterapii, ze względu na obawę, że nie zapobiegną one długotrwałym zmianom destrukcyjnym w przebiegu choroby<sup>14,29,30</sup>.

Glukokortykosteroidy (GKS) mają bardzo silne działanie przeciwzapalne. Należy w miarę możliwości unikać ich ogólnoustrojowego i długotrwałego stosowania ze względu na poważne skutki uboczne. Zaleca się stosowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej jako terapii pomostowej do czasu rozpoczęcia działania leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Jako terapię uzupełniającą zaleca się także dostawowe iniekcje GKS, zwłaszcza u pacjentów z chorobą nielicznostawową. W wytycznych ACR dotyczących leczenia MIZS zaleca się stosowanie heksacetonidu triamcynolonu we wstrzyknięciach dostawowych<sup>14,29,30</sup>.

Głównymi konwencjonalnymi LMPCh stosowanymi w leczeniu MSpA są metotreksat (MTX) i sulfasalazylna (SSA). Chociaż MTX jest lekiem najczęściej stosowanym w leczeniu MIZS, jego skuteczność w osiowej SpA jest kontrowersyjna. MTX zaleca się głównie u pacjentów z zajęciem stawów obwodowych bez zajęcia stawów osiowych w MSpA<sup>14</sup>. W

wytycznych ACR dotyczących leczenia MIZS autorzy zdecydowanie nie polecają stosowania MTX w monoterapii u pacjentów z zapaleniem STK-B<sup>29</sup>.

SSA może być stosowana jako alternatywa dla MTX w przypadkach MSpA z zapaleniem stawów obwodowych. W przypadku utrzymującego się zapalenia STK-B pomimo zastosowania NLPZ, SSA zaleca się warunkowo pacjentom z przeciwwskazaniami do stosowania leków anti-TNF lub chorem, u których zastosowanie dwóch lub więcej leków anti-TNF zawiodło. SSA można stosować jako alternatywę dla MTX w przypadkach MSpA z łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i aktywnym obwodowym zapaleniem wielostawowym pomimo stosowania NLPZ<sup>14,29,30</sup>.

Inhibitory TNF (TNFi) stały się jednym z kluczowych elementów leczenia przewlekłego zapalenia stawów. Najczęściej stosowanymi TNFi u dzieci są etanercept (białko fuzyjne receptora TNF p75) oraz adalimumab i infliksymab (przeciwciała monoklonalne).

Wykazano, że TNFi są skuteczne w leczeniu MSpA w obwodowym zapaleniu stawów, zapaleniu przyczepów ścięgniastych i zajęciu szkieletu osiowego<sup>14,29-32</sup>.

W badaniach u dorosłych leczonych z powodu SpA stwierdzono, że wyniki leczenia zmian stawowych tymi trzema lekami są porównywalne; w przypadku ZBNO i autoimmunologicznego zapalenia jelit (AZJ) przeciwciała monoklonalne wykazują wyższą skuteczność<sup>31,32</sup>. Anti-TNF są zalecane u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych utrzymującym się pomimo leczenia NLPZ i LMPCh oraz u pacjentów z aktywnym zapaleniem STK-B i/lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych<sup>14,29,30</sup>.

Badania u dorosłych z SpA wskazują, że MTX nie zapewnia efektu addytywnego w leczeniu skojarzonym z anti-TNF, nie ma natomiast danych na ten temat u dzieci i młodzieży. Skojarzone leczenie lekami anti-TNF i MTX zmniejsza powstawanie przeciwciał przeciwleukowych<sup>14,30-32</sup>.

W ostatnich latach wykazano, że blokada IL-17 i IL-23 może być skuteczna w leczeniu chorych z zajęciem szkieletu osiowego – także u tych chorych, u których nie powiodło się leczenie anti-TNF. Wykazano, że sekukinumab, lek anti-IL-17, jest skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem SpA<sup>33</sup>. Sekukinumab może być stosowany w postaci obwodowej i osiowej MSpA, u pacjentów w wieku rozwojowym, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni anti-TNF. Zaleca się unikanie stosowania inhibitorów IL-17 u pacjentów z AZJ ze względu na kluczową rolę IL-17 w integralności ściany jelita<sup>33</sup>.

Kolejny lek antycytokinowy, ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne IL-12/23, jest skuteczny u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wykazano skuteczność ustekinumabu w leczeniu obwodowej postaci MSpA związanej z AZJ.

W badaniach udowodniono skuteczność abataceptu, apremilastu i tofacytynibu w leczeniu dorosłych z SpA, nie ma jednak dotychczas wystarczających dowodów na efektywność leczenia MSpA tymi lekami<sup>14,32,33</sup>.

Aktualnie trwają badania nad zastosowaniem nowych cząsteczek w leczeniu MSpA. Nadzieje na skuteczne opcje terapeutyczne dają inhibitory IL-17 (A i F) – Brodalumab i Bimekizumab oraz inhibitory IL-23 – Guselkumab, Risankizumab i Tildrakizumab<sup>4,14</sup>.

Liczne doniesienia wskazują, że moment rozpoczęcia leczenia ma kluczowe znaczenie; wcześniejsza interwencja wiąże się z korzystniejszą reakcją terapeutyczną. Podkreśla to znaczenie wczesnej i dokładnej diagnostyki obrazowej w leczeniu zarówno MSpA, jak i axSpA, co ostatecznie pomaga w decyzji terapeutycznej i w zapewnieniu skutecznej opieki dostosowanej do unikalnych prezentacji tych schorzeń w różnych grupach wiekowych.

Zrozumienie dynamiki procesu chorobowego jest niezbędne do poprawy wyników leczenia u pacjentów dotkniętych tymi postaciami zapalenia stawów<sup>3,4,14,21</sup>.

## Podsumowanie

Młodzięcze spondyloartropatie to grupa chorób związanych z HLA-B27, które różnią się od SpA występujących u dorosłych nie tylko wczesnym początkiem, ale także obrazem klinicznym i przebiegiem choroby. Ze względu na niespecyficzne początkowe objawy tej grupy chorób trudno jest je zdiagnozować na wczesnym etapie. W rozpoznaniu postaci osiowej MSpA kluczową rolę pełni badanie MRI. Stwierdzenie zajęcia STK-B procesem zapalnym jest wskazaniem do zastosowania skutecznych opcji terapeutycznych, odmiennych od stosowanych powszechnie w innych postaciach zapaleń stawów w wieku rozwojowym.

Zauważalna jest potrzeba stworzenia nowych kryteriów klasyfikacyjnych, obejmujących wszystkie fenotypy MSpA i umożliwiających podział na poszczególne kategorie kliniczne, które uwzględniałyby zarówno dominujące, charakterystyczne objawy kliniczne, jak i metody diagnostyczne oraz możliwości skutecznego, wczesnego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Nigrovic PA, Colbert RA, Ruperto N, Martini A. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):257–69.
2. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2015;53(3):125-30. doi: 10.5114/reum.2015.53133.

3. Srinivasalu H, Sikora KA, Colbert RA. Recent Updates in Juvenile Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021;47(4):565-583. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.001.
4. Yıldız M, Haşlak F, Adroviç A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Juvenile spondyloarthropathies. *Eur J Rheumatol.* 2022;9:42-49. DOI: 10.5152/eurjrheum.2021.20235
5. Fisher C, Ciurtin C, Leandro M, Sen D, Wedderburn LR. Similarities and Differences Between Juvenile and Adult Spondyloarthropathies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:681621. doi: 10.3389/fmed.2021.681621.
6. Lazăr C, Crişan M, Man OI, Sur LM, Samaşca G, Bolunduţ AC. Juvenile Spondyloarthropathies: Diagnostic and Therapeutic Advances-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2025;14(9):3166. doi: 10.3390/jcm14093166.
7. Prieur AM, Listrat V, Dougados M, et al. Criteria for classification of spondylarthropathies in children. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50:379–85.
8. Weiß A, Minden K, Listing J, et al. Course of patients with juvenile spondyloarthritis during 4 years of observation, juvenile part of GESPIC. *RMD Open.* 2017;3(1):e000366.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25–31.
11. Burgos-Vargas R. The assessment of the Spondyloarthritis International Society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: a critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):14.
12. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1974–84.
13. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(4):255–63.
14. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):84.

15. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska Region (Poland) in the years 2007–2010. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2014 Mar 15.
16. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.
17. Żuber Z, Podwójcic K, Krajewska-Włodarczyk M, Batko B. Epidemiology and comorbidity of juvenile idiopathic arthritis in Poland – a nationwide study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2025;23(1):33.
18. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390.
19. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):477–85.
20. Żuber Z, Smolewska E, Opoka-Winiarska V, et al. Secukinumab in the treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis categories of enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis – the Polish Society for Rheumatology experts’ statement and Section of 19Forum. 2023;9(2).
21. Ożga J, Ostrogórska M, Wojciechowski W, Żuber Z. Single-centre analysis of magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in a paediatric population. *J Clin Med*. 2024;13(23):7147.
22. Akdeniz B, Akyel N, Yildiz M, et al. Comparison of the efficacy of physical examination and radiological imaging in detecting sacroiliitis in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):1021–8.
23. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):675–90.
24. Hofer M. Spondylarthropathies in children – are they different from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):315–28.
25. Alvarez-Madrid C, Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):691–4.
26. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(8):55.
27. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – objawy kliniczne, klasyfikacja, kryteria rozpoznania [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2025-06-20]. Available from:

<https://www.termedia.pl/Mlodziencze-idiopatyczne-zapalenie-stawow-objawy-kliniczne-klasyfikacja-kryteria-rozpoznania,104,37471,1,0.html>

28. Sudoł-Szopińska I, Jurik AG, Eshed I, et al. Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19(4):396–411.
29. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):846–63.
30. Bridges JM, Stoll ML. Treatment of juvenile spondyloarthritis: where we stand. *Paediatr Drugs.* 2020;22(6):603–15.
31. Hugle B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):424–31.
32. Combe B, Behrens F, McHugh N, et al. Comparison of etanercept monotherapy and combination therapy with methotrexate in psoriatic arthritis: results from 2 clinical trials. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1063–7.
33. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):154-160. doi: 10.1136/ard-2022-222849.

---

# Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) w praktyce lekarza reumatologa

Dr n. med. Olga Brzezińska, Prof. Joanna Makowska

---

## Wprowadzenie

Agoniści receptorów dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) to leki naśladujące działanie hormonu inkretynowego o tej samej nazwie, wydzielanego przez komórki endokryne L dalszego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy. Ich historia sięga lat 80. XX wieku, gdy GLP-1 po raz pierwszy opisany został jako czynnik modyfikujący wydzielanie insuliny u szczurów<sup>1</sup>. Pierwszy z leków tej grupy zarejestrowany został do leczenia cukrzycy typu 2 (DM2) w 2005 roku i od tego czasu agoniści receptora GLP-1 (aGLP-1r) cieszą się wciąż rosnącym zainteresowaniem. Poza podstawową funkcją, jaką jest regulowanie poziomu glikemii, wykazują również szerokie działanie przeciwzapalne, regulują łaknienie, wpływają na redukcję masy ciała i przebieg chorób ze spektrum zespołu metabolicznego.

Do podstawowych funkcji GLP-1 należy stymulacja komórek  $\beta$  trzustki do produkcji insuliny w odpowiedzi na spożycie pokarmu wysokowęglowodanowego. Dodatkowo, za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych zarówno w innych częściach przewodu pokarmowego, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, białko to opóźnia opróżnianie żołądka. W efekcie spowalnia procesy trawienia i wchłaniania cukrów, zmniejsza wzrost poziomu glukozy we krwi oraz wywołuje wcześniejsze uczucie sytości. Ponadto hamuje wydzielanie glukagonu, zmniejsza wątrobową produkcję glukozy, hamuje podwzgórzowy ośrodek łaknienia oraz zmniejsza akumulację tłuszczu w wątrobie, zapobiegając jej stłuszczeniu<sup>2</sup>. W literaturze znaleźć można również prace sugerujące, że działa kardioprotekcyjnie, obniża ciśnienie skurczowe krwi, reguluje gospodarkę lipidową, a także redukuje ryzyko rozwoju i postępu choroby Alzheimera i Parkinsona oraz poprawia sprawność pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane<sup>3-8</sup>.

Obecnie w obrocie dostępne są 3 substancje czynne będące agonistami receptorów GLP-1 (liraglutyd, liksisenatyd i dulaglutyd) oraz tirzepatyd, posiadający dodatkowo zdolność stymulacji receptorów dla glukozozależnego peptydu insulinowego (GIP). Szczegóły dotyczące rejestracji oraz dostępnych dawek poszczególnych preparatów przedstawiono w tabeli 1. W najbliższej przyszłości na rynku powinien pojawić się dodatkowo preparat o nazwie

efpeglenatyd, będący agonistą receptora GLP-1, dla którego badania kliniczne III fazy w większości zostały już zakończone, a wyniki opracowane. W badaniach klinicznych I i II fazy znajdują się obecnie podwójni agonści receptorów GLP-1 i glukagonu – kotadutyd i BI 456906.

Tabela 1. Dotychczas zarejestrowane przez FDA preparaty agonistów receptorów dla GLP-1

Preparat	Nazwa handlowa	Data pierwszej rejestracji	Dawkowanie	Szczyt działania	Rejestracja*
<b>Agoniści receptora dla GLP-1</b>					
<b>Eksenatyd</b>	Byetta Bydureon	Marzec 2005 Styczeń 2012	5-10mcg 1 lub 2x dziennie	2,1h	Lek niedostępny
<b>Liraglutyd</b>	Victoza Saxenda	Styczeń 2010 Marzec 2015	0,6/1,2/1,8mg maksymalnie do 3mg 1x dziennie s.c.	8,12h	DM2 Kontrola masy ciała (gdy BMI>30 kg/m <sup>2</sup> lub 27-30 kg/m <sup>2</sup> + zespół metaboliczny**) Dzieci >12 r.ż. z BMI>95 centyla
<b>Liksisenatyd</b>	Lixumia	Lipiec 2016	10mcg na 2 tygodnie 1x dziennie s.c.	1,3-5h	Lek niedostępny
<b>Semaglutyd</b>	Ozempic Rybelsus Wegovy FlexTouch	Grudzień 2017 Wrzesień 2019 Styczeń 2022	0,25/0,5/1mg maksymalnie 1,8mg 1x w tygodniu Lub 3/7/14mg p.o. 1x dziennie	1-3 dni	DM2 Kontrola masy ciała (gdy BMI>30 kg/m <sup>2</sup> lub 27-30 kg/m <sup>2</sup> + zespół metaboliczny**) Dzieci >12 r.ż. z BMI>95 centyla
<b>Dulaglutyd</b>	Trulicity	Listopad 2014	0,75/1,5/3/4,5mg 1x w tygodniu s.c.	2 dni	DM2
<b>Agonista receptorów dla GIP i GLP-1</b>					
<b>Tirzepatyd</b>	Mounjaro/ Mounjaro KwikPen	Wrzesień 2022	2,5/5/7,5/10/12,5/15mg 1x w tygodniu s.c.	8–72 h	DM2 Kontrola masy ciała (gdy BMI>30kg/m <sup>2</sup> lub 27-30 kg/m <sup>2</sup> + zespół metaboliczny**)

\* Stan na czerwiec 2025

\*\* Konieczna jest obecność przynajmniej jednej z następujących chorób współistniejących: zaburzenia gospodarki węglowodanowej – stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa.

### Przeciwpalne działanie aGLP-1r

Zainteresowanie wykorzystaniem agonistów receptorów GLP-1 w reumatologii wynika przede wszystkim z ich plejotropowego działania przeciwpalnego. Obecność receptorów GLP-1 odnotowano między innymi w obrębie błony komórkowej makrofagów, monocytów i

limfocytów<sup>2</sup>. Ich aktywacja prowadzi między innymi do hamowania odpowiedzi zapalnej poprzez zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych takich jak IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$  przez makrofagi oraz promuje za pośrednictwem aktywacji białek STAT ich polaryzację w kierunku formy M2, typowej dla etapu rezolucji zapalenia<sup>9</sup>. Dochodzi również do zmniejszenia akumulacji makrofagów M1 (prozapalnych) w obrębie tkanki tłuszczowej. Ponadto stymulacja receptorów dla GLP-1 hamuje aktywację szlaku czynnika jądrowego kappa-B (NF- $\kappa$ B), powodując tym samym obniżenie poziomu TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$ <sup>2,10,11</sup>. Obserwowane jest również zwiększenie produkcji tlenu azotu oraz przeciwzapalnej IL-10. Również stymulacja eozynofili z lipopolisacharydem i agonistą receptora GLP-1 skutkowało zmniejszeniem produkcji cytokin takich jak IL-4, IL-8 i IL-13, ale nie IL-5<sup>5</sup>. Wykazano także, że aktywacja receptorów GLP-1 powoduje zmniejszenie liczby limfocytów Th17 oraz zwiększa odsetek limfocytów T regulatorowych<sup>2,12</sup>. Opisywane efekty immunomodulujące są w dużej mierze niezależne od redukcji masy ciała i prozapalnego działania adipocytów.

### **Rola GLP-1 w chorobach reumatycznych**

Punktem wyjścia do rozważań na temat przydatności analogów GLP-1 w reumatologii jest analiza bezpieczeństwa stosowania tych leków w populacji pacjentów otyłych oraz cierpiących na cukrzycę typu 2. W analizie kohorty Global Collaborative Network, obejmującej 854 201 osób z DM2 leczonych agonistami GLP-1 i 8 150 973 osób leczonych innymi grupami leków, a także 230 782 osób otyłych leczonych agonistami GLP-1 i 6 162 845 osób nieprzyjmujących tych substancji, w trakcie pięcioletniej obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka rozwoju tocznia rumieniowatego układowego (TRU), twardziny układowej oraz osteoporozy w grupach leczonych zarówno z powodu DM2 jak i otyłości. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) wykazano redukcję ryzyka jedynie w grupie osób otyłych leczonych agonistami GLP-1<sup>13</sup>. Biorąc pod uwagę fakt, że osoby z BMI przekraczającym 30 kg/m<sup>2</sup> obciążone są 1,2-3,4-krotnym ryzykiem rozwoju RZS<sup>14</sup>, prawdopodobnym wyjaśnieniem tej obserwacji jest istotny wpływ samej redukcji masy ciała na zmniejszenie częstości nowych przypadków zapalenia stawów. Z kolei potencjalnie korzystny efekt działania agonistów GLP-1 na przebieg RZS wydaje się potwierdzać badanie *in vitro* prowadzone przez zespół Du i współpracowników. W hodowli komórek maziówki, pobranych od 10 pacjentów cierpiących na RZS ze średnią lub wysoką aktywnością choroby, wykazano niższą produkcję markerów stresu oksydacyjnego, odsetek komórek apoptotycznych i zmniejszoną aktywność metaloproteaz MMP 1-3 w odpowiedzi na stymulację IL-1 $\beta$ , gdy komórki dodatkowo indukowano liksisenatydem<sup>15</sup>. W tym samym badaniu wykazano również

znacząco mniejszą ekspresję TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-8 odpowiednio na poziomie mRNA i białka w komórkach indukowanych łącznie IL-1 $\beta$  i agonistą GLP-1<sup>15</sup>. Podobne obserwacje poczyniono dla eksenatydu, wykazując zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu, ekspresji oksydazy NADPH 4, ekspresji metaloproteaz 3 i 13, cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$ , IL-6 oraz chemokin w synowocytach pacjentów cierpiących na RZS pod wpływem stymulacji TNF- $\alpha$ <sup>16</sup> oraz dla dulaglutynu<sup>17</sup>. Również w badaniach prowadzonych na myszach liraglutyd zmniejszał zapalenie błony maziowej i produkcję cytokin prozapalnych, co skutkowało mniejszą przebudową zmienionych zapalnie stawów<sup>18</sup>. Obecnie nie dysponujemy jednak danymi na temat przydatności agonistów GLP-1r u pacjentów z RZS.

W przypadku seronegatywnych spondyloartropatii (SpA) ilość dostępnych danych jest zdecydowanie mniejsza. W toku analizy literatury nie znaleziono prac dotyczących wpływu agonistów receptorów GLP-1 na przebieg i ryzyko rozwoju SpA, w tym łuszczykowego zapalenia stawów. Istnieją jednak badania wykazujące, że aGLP-1r łagodzi łuszczykę skóry poprzez zmniejszenie liczby skórnych limfocytów T  $\gamma\delta$  i ekspresji IL-17, a obserwowana poprawa była niezależna od redukcji masy ciała<sup>11,19</sup>. W randomizowanym badaniu z użyciem liraglutynu vs placebo wykazano istotny statystycznie spadek punktacji w kwestionariuszu aktywności łuszczycy DLQI oraz spadek ekspresji IL-17, IL-23 i TNF- $\alpha$  w zmienionej chorobowo skórze<sup>20</sup>.

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania aGLP-1r nie są jednoznaczne co do ryzyka rozwoju tocznia. Z jednej strony w ramach przytaczanej wyżej kohorty Global Collaborative Network wykazano redukcję ryzyka wystąpienia TRU w populacjach leczonych, z drugiej jednak w literaturze opisywane są przypadki tocznia polekowego<sup>21,22</sup>, a w analizie badania klinicznego IV fazy prowadzonego dla semaglutynu jego częstość oceniono na 7 / 12 332 osób badanych, czyli 0,06%. To działanie niepożądane występowało najczęściej wśród kobiet w wieku powyżej 60. roku życia, w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia<sup>23</sup>. W ocenie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów chorujących na TRU wykazano jedno łagodne zaostrzenie choroby po ponad pół roku stosowania aGLP-1r, a żaden z pacjentów nie zaprezentował nowych objawów narządowych<sup>24</sup>. Badanie to obejmowało jednak jedynie 24 pacjentów leczonych aGLP-1r. Z kolei w retrospektywnym badaniu obejmującym 5 lat obserwacji ponad 1 000 chorych z TRU, wśród których połowa leczona była aGLP-1r, wykazano dwukrotnie niższe ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek lub konieczności dializoterapii (OR 2,35; 95% CI: 1,39-3,98) u osób leczonych<sup>25</sup>. Być może efekt ten wynikał ze zdolności aGLP-1r do redukcji dobowej albuminurii, co obserwowane było

wśród pacjentów z nefropatią cukrzycową, niezależnie od wpływu leków na poziom glikemii. Obserwacja ta wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Duże nadzieje związane są z potencjalnym zastosowaniem aGLP-1r w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Znany jest fakt korzystnego wpływu redukcji masy ciała zarówno na ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej, jak i na poprawę jakości życia pacjentów<sup>26-28</sup>. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że podawanie liraglutynu redukuje katabolizm macierzy komórkowej chondrocytów, prowadząc do zmniejszenia apoptozy, uwalniania cytokin prozapalnych, markerów stresu oksydacyjnego, produkcji prostaglandyn oraz aktywności metaloproteaz<sup>29-31</sup>. W badaniach z udziałem ludzi wyniki są niestety mniej jednoznaczne. W oparciu o dane zgromadzone za pośrednictwem Collaborative Network Analytics Platform wykazano, że wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i/lub otyłością bez rozpoznania choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych lub biodrowych na początku pięcioletniej obserwacji, przyjmowanie leków z grupy aGLP-1r zwiększało ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej w obu lokalizacjach u pacjentów z cukrzycą zarówno z jak i bez towarzyszącej otyłości. Nie wykazano natomiast tej zależności wśród pacjentów obciążonych wyłącznie otyłością<sup>32</sup>. Odmienny wynik w grupie osób otyłych bez DM2 wydaje się potwierdzać wyniki kohorty szanghajskiej, w której obserwowano niższy odsetek koniecznych zabiegów endoprotezoplastyki stawu kolanowego, wstrzyknięć dostawowych oraz redukcję utraty chrząstki stawowej i lepszy wynik skali WOMAC wśród pacjentów otyłych leczonych aGLP-1r<sup>33</sup>. Z kolei w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, porównujących działanie liraglutynu vs placebo u osób otyłych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, wykazano istotnie większą redukcję masy ciała w grupie leczonej. Nie zaobserwowano jednak poprawy w zakresie aktywności fizycznej ani istotnie lepszego działania przeciwbólowego w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie dietą<sup>34,35</sup>. Bardziej optymistyczne wyniki przyniosło randomizowane badanie interwencyjne z zastosowaniem semaglutynu u osób otyłych z chorobą zwyrodnieniową kolan, w którym wykazano istotnie większą redukcję dolegliwości bólowych oraz poprawę w skali aktywności fizycznej SF-36 w porównaniu z placebo<sup>28</sup>.

Badania na modelach mysich dny moczanowej sugerują, że analogi GLP-1 mogą mieć korzystny wpływ na przebieg napadów tej choroby. Jedno z badań wykazało, że receptor GLP-1 (GLP-1R) jest obecny w makrofagach, szczególnie typu M2, i odgrywa istotną rolę w ich migracji podczas zapalenia wywołanego przez kryształy moczanu sodu – model dny moczanowej. U myszy pozbawionych GLP-1R zaobserwowano osłabione przemieszczanie się makrofagów i zwiększoną produkcję IL-6<sup>31</sup>. Badanie Prestona<sup>36</sup> nie wykazało, że stosowanie

analogów GLP-1 zapobiega wystąpieniu dny moczanowej. Brak jest danych dotyczących przebiegu dny u pacjentów leczonych analogami GLP-1.

Ostatnie publikacje sugerują, że analogi GLP-1 mogą obniżać ryzyko rozwoju osteoporozy<sup>37</sup>. Wykazano, że mają one korzystny wpływ na metabolizm kostny, m.in. poprzez poprawę gęstości mineralnej kości (szczególnie w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej), zwiększenie poziomu markerów kościotworzenia (P1NP, osteokalcyny, b-ALP i 25-OH-D) oraz obniżenie markerów resorpcji kostnej ( $\beta$ -CTX)<sup>13,38,39</sup>. Badanie retrospektywne 1 845 pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazało, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia osteoporozy w porównaniu do osób niestosujących tych leków (HR = 0,69;  $p < 0,05$ ). Efekt ochronny był niezależny od wieku, płci, BMI, palenia tytoniu i stosowania leków przeciwnadciśnieniowych<sup>37</sup>. W analizie 44 randomizowanych badań z udziałem 47 823 pacjentów wykazano, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem złamań (RR = 0,77; 95% CI: 0,61–0,96). Korzyść ta była istotna tylko przy leczeniu dłuższym niż 78 tygodni. W szczególności liraglutyd istotnie redukował ryzyko złamań (RR = 0,42)<sup>40</sup>.

## Podsumowanie

Agoniści GLP-1 wykazują wielokierunkowe działanie przeciwdziałające rozwojowi zespołu metabolicznego oraz właściwości modulujące odpowiedź zapalną. Dzięki efektom przeciwzapalnym, nefroprotekcijnym i kardioprotekcijnym stanowią potencjalnie nową klasę leków, która może znaleźć zastosowanie w leczeniu powikłań chorób reumatycznych. Mimo to brakuje jednoznacznych danych potwierdzających korzyści z ich szerokiego stosowania u pacjentów z zapalnymi chorobami tkanki łącznej. Niektóre badania sugerują zwiększone ryzyko rozwoju zapalenia stawów przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia tocznia układowego i twardziny. Coraz więcej doniesień wskazuje również na korzystny wpływ agonistów GLP-1 na redukcję ryzyka osteoporozy. Dodatkowo ich zastosowanie w terapii otyłości może przynosić istotne korzyści u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania oceniające zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania analogów GLP-1 u chorych z różnymi postaciami schorzeń reumatycznych.

## Piśmiennictwo

1. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: Glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest.* 1987;79:616–9.
2. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024;15. <https://doi.org/10.1177/20420188231222367>
3. Sun F, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:26–37.
4. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res.* 2022;186:106550. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106550.
5. Mitchell PD, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:331–8.
6. Sawada N, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Liraglutide Ameliorates the Development of Periodontitis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8843310.
7. Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: A meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:77–82.
8. DeFronzo RA, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2. *Diabetes Care.* 2005;28:1092–100.
9. Shiraishi D, Fujiwara Y, Komohara Y, Mizuta H, Takeya M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induces M2 polarization of human macrophages via STAT3 activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425:304–8.
10. Lee YS, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:2456–68.
11. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Patients with Inflammatory Arthritis or Psoriasis: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol.* 2024;30:26–31.

12. Hadjiyanni I, Siminovitch KA, Danska JS, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells. *Diabetologia*. 2010;53:730–40.
13. Nassar M, Nassar O, Abosheaishaa H, Misra A. Comparative outcomes of systemic diseases in people with type 2 diabetes, or obesity alone treated with and without GLP-1 receptor agonists: a retrospective cohort study from the Global Collaborative Network. *J Endocrinol Invest*. 2024;48:483–97.
14. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoefeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13:981–1000.
15. Du X, et al. The protective effects of lixisenatide against inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105732. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105732.
16. Tao Y, et al. Exenatide ameliorates inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *IUBMB Life*. 2019;71:969–77.
17. Zheng W, Pan H, Wei L, Gao F, Lin X. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105649. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.034.
18. Meurot C, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat*. 2022;32:121–9.
19. Buyschaert M, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal  $\gamma\delta$  T-cell number: A prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171:155–61.
20. Lin L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: a randomized-controlled trial. *J Dermatol Treat*. 2022;33:1428–34.
21. Castellanos V, Workneh H, Malik A, Mehta B. Semaglutide-Induced Lupus Erythematosus With Multiorgan Involvement. *Cureus*. 2024;16(3):e55324. doi: 10.7759/cureus.55324.
22. Nazzicone K, Sidiropoulos M, O’Toole A. From Prescription to Predicament: A Case of Semaglutide-Induced Discoid Lupus Erythematosus in an Adult Male Patient. *Cureus*. 2025;17(4):e81663. doi: 10.7759/cureus.81663.
23. Could Ozempic cause Systemic lupus erythematosus? - a phase IV clinical study - eHealthMe. <https://www.ehealthme.com/ds/ozempic/systemic-lupus-erythematosus/>.

24. Carlucci PM, et al. A retrospective evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*. 2025;64:3085–9.
25. Palmer AK, et al. Risk of End-Stage Renal Disease Among Patients with Lupus Nephritis on GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study - ACR Meeting. *ACR Abstracts*. 2024. <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-end-stage-renal-disease-among-patients-with-lupus-nephritis-on-glp-1-receptor-agonists-a-retrospective-cohort-study/>.
26. Williams PT. Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:1292–7.
27. Reyes C, et al. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1869–75.
28. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: Evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev*. 2014;15:578–86.
29. Berenbaum F, et al. Protective effects of intra-articular formulated liraglutide in osteoarthritis: preclinical studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28:S486.
30. Que Q, et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2019;16:13. doi: 10.1186/s12950-019-0218-y.
31. Chen J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):212. doi: 10.1038/s41419-017-0217-y.
32. Lavu MS, et al. The Five-Year Incidence of Progression to Osteoarthritis and Total Joint Arthroplasty in Patients Prescribed Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *J Arthroplasty*. 2024;39:2433–9.e1.
33. Zhu H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: Findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1218–26.
34. Bartholdy C, et al. Changes in physical activity during a one-year weight loss trial with liraglutide vs placebo in participants with knee osteoarthritis: Secondary analyses of a randomised controlled trial. *Osteoarthr Cartil Open*. 2022;4:100255.
35. Gudbergesen H, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113:314–23.

36. Preston FG, et al. SGLT2 Inhibitors, but Not GLP-1 Receptor Agonists, Reduce Incidence of Gout in People Living With Type 2 Diabetes Across the Therapeutic Spectrum. *Clin Ther.* 2024;46(11):835-840. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.06.021.
37. Chen M, et al. Use of GLP-1 receptor agonist and risk of osteoporosis among patients with type 2 diabetes: a real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16.:1586589. doi: 10.3389/fendo.2025.1586589.
38. Tan Y, Liu S, Tang Q. Effect of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density, bone metabolism markers, and fracture risk in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2025;62(5):589-606. doi: 10.1007/s00592-025-02468-5.
39. Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. The impact of glucagon-like peptide-1 on bone metabolism and its possible mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:255150.
40. Zhang Y, et al. Association of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use with fracture risk in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone.* 2025;192:117338. doi: 10.1016/j.bone.2024.117338.

---

# Choroby reumatyczne w kulturze i mediach

Dr n. o zdrowiu Maria Libura

---

## Wprowadzenie

Badania z zakresu socjologii medycyny pokazują, że to, jak choroba zostanie „osadzona” kulturowo, decyduje o poziomie zainteresowania opinii publicznej, a tym samym o priorytetach systemu ochrony zdrowia<sup>1,2</sup>. Co więcej, jak dowodzą nauki kognitywne, kulturowy, społeczny i medialny obraz choroby wpływa także na zachowania pacjentów. Jeżeli w danej kulturze lub społeczności określone objawy uznawane są za poważne, pacjenci będą bardziej skorzy do poszukiwania pomocy i podjęcia leczenia. Jeśli zaś odczuwane przez nich dolegliwości są bagatelizowane („poczekaj, przejdzie samo!”), będą bardziej skłonni odkładać wizyty u lekarza. Choroby autoimmunologiczne na tle zapalnym są trudnym wyzwaniem ze względu na to, że pacjenci często nie odróżniają ich od chorób zwyrodnieniowych, w związku z czym nie szukają pomocy medycznej na wczesnym etapie choroby, gdy leczenie ma największe szanse na wysoką skuteczność.

Ta grupa chorób pozostaje świetnym przykładem tego, iż komunikacja z pacjentem to nie tylko „transmisja wiedzy”. Skuteczność przekazu wiedzy medycznej kierowanej do laika zależy od rozpoznania przez lekarza i innych profesjonalistów zaangażowanych w opiekę nad pacjentem przekonań, jakie ten ostatni i jego otoczenie żywią na temat jego stanu zdrowia. Ugruntowane kulturowo i podtrzymywane w otoczeniu pacjenta pozostają one często ukryte, a wpływają na decyzje:

- o szukaniu pomocy/diagnozy, gdy pojawiają się objawy choroby;
- o podjęciu leczenia po postawieniu rozpoznania;
- o adherencji, czyli trzymaniu się planu terapii.

Personel medyczny powinien mieć świadomość, że potoczne ujęcie choroby opiera się nie tyle na naukowej definicji takiego czy innego schorzenia, lecz na podobieństwie do „prototypu choroby”<sup>3</sup>. Co więcej, potoczne pojęcie choroby jest w pewnym sensie stopniowalne, w zależności od tego, ile cech dzieli z rzeczonym prototypem. W ujęciu językoznawstwa kognitywnego można opisać potoczne pojęcie choroby jako **kategorię**

**radialną** – sieć znaczeń rozpiętą wokół prototypu – centralnego egzemplarza, który organizuje peryferyjne podkategorie połączone z nim pewnymi wspólnymi cechami. Lakoff<sup>4</sup> pokazuje, że pojęcie **MATKA** obejmuje nie tylko biologiczną matkę, lecz także matkę adopcyjną, zastępczą czy metaforyczne „Matki-Ojczyzny”; wszystkie te rozszerzenia czerpią swoją motywację z prototypu, ale charakteryzują się malejącym stopniem podobieństwa do centralnego wzorca. Istotą struktury radialnej jest więc gradacja: zamiast sztywnych warunków klasycznych definicji, wedle których możemy rozstrzygnąć, czy dany obiekt jest, czy nie jest matką, otrzymujemy rozpiętą wokół jądra sieć znaczeń powiązanych na zasadzie rodzinnego podobieństwa, która elastycznie rozrasta się dzięki mechanizmom metafory i metonimii<sup>5</sup>.

Podobny mechanizm pomaga zrozumieć potoczne myślenie o zdrowiu. Jak zauważają Libura, Libura i Bechler<sup>3</sup>, kulturową wyobraźnię zdominował prototyp **OSTRA CHOROBA** – nagły epizod pogorszenia zdrowia, wymagający natychmiastowej interwencji. Schorzenia przewlekłe, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczyca, pozostają jego peryferyjnymi rozszerzeniami, są więc „słabiej widoczne” zarówno dla samych chorych, jak i dla opinii publicznej. W powszechnym wyobrażeniu grypa stanowi modelowy „wzorzec” choroby, blisko prototypu znajdują się także wszystkie stany nagłe, np. zawał mięśnia sercowego. Im bardziej przebieg schorzenia odbiega od tego schematu (tj. jest długotrwały i nie daje dramatycznych objawów w relatywnie krótkim czasie), tym niżej lokuje się ono w hierarchii subiektywnych zagrożeń.

Usytuowanie niezakaźnych chorób przewlekłych (NCDs – *non infectious chronic diseases*) na obrzeżach radialnej kategorii choroby tłumaczy zarówno ograniczone zainteresowanie mediów, jak i niedoszacowanie związanego z nimi ryzyka przez pacjentów: im dalej od prototypu, tym mniejsze postrzegane zagrożenie i niższa motywacja do profilaktyki. Według World Health Organization, NCDs odpowiadają za 75% zgonów niezwiązanych z pandemią w 2021 r.; pochłonęły one wówczas 43 mln istnień<sup>6</sup>. Mimo to społeczeństwa systematycznie zaniżają postrzegane ryzyko konsekwencji zdrowotnych NCDs: w badaniu reprezentatywnym dla USA i Wielkiej Brytanii uczestnicy bagatelizowali wpływ czynników społecznych i chorób przewlekłych na długość życia<sup>7</sup>. Różnica między obiektywnym ciężarem NCDs a ich percepcją wynika m.in. z rządzącej debatą publiczną logiki spektaklu: spektakularna „nagłość” infekcji wygrywa z „nudną” powolnością procesów degradacji zdrowia w chorobach przewlekłych.

Badania socjolingwistyczne i epidemiologiczne wskazują, że w polszczyźnie potocznej termin „choroby reumatyczne” funkcjonuje jako kategoria zbiorcza, pojemniejsza niż jej techniczne odpowiedniki w reumatologii. W efekcie **choroby pierwotnie degeneracyjne (np.**

**choroba zwyrodnieniowa stawów) oraz choroby o etiologii autoimmunologicznej (np. reumatoidalne zapalenie stawów) są wrzucane do jednego worka i opisywane wspólnym mianownikiem „reumatyzmu”<sup>3</sup>. W komunikacji profesjonalnej wprowadzono co prawda frazę „choroby reumatyczne na tle zapalnym” w celu klarownego odróżnienia jednostek autoimmunologicznych od zwyrodnieniowych<sup>8</sup>, jednak w dyskursie publicznym zabieg ten przyniósł niejednoznaczny efekt: zamiast dwojakiej klasyfikacji utrwalono przekonanie, że **zapalenie jest przyczyną każdej choroby reumatycznej**. Ta nadmiernie rozszerzona interpretacja wpisuje się w szerszy mechanizm „eksportu metafory medycznej” – pacjenci intuicyjnie sięgają po terminologię budzącą silne skojarzenia prototypowe (ból, obrzęk, stan zapalny). Powstaje więc **amalgamat wiedzy potocznej i szczątkowych elementów współczesnej reumatologii**, który utrudnia zarówno profilaktykę, jak i wczesne kierowanie pacjentów do specjalisty<sup>6</sup>.**

### **Reumatyzm i łuszczyca – polski kontekst**

W Polsce co najmniej 10 mln osób żyje z chorobami reumatycznymi i mięśniowo-szkieletowymi, od osteoporozy po reumatoidalne zapalenie stawów<sup>9</sup>. Łuszczyca – choć dotyczy ok. 2% populacji – pozostaje jedną z najbardziej stygmatyzujących dermatoz, co przekłada się na opóźnioną diagnostykę i leczenie. Zarówno choroby reumatyczne, jak i łuszczyca mieszczą się w ramach NCDs, ale rzadko pojawiają się w mainstreamowych przekazach medialnych, co z kolei potwierdza teorię „peryferyjności” chorób przewlekłych. Jednocześnie środowisko reumatologów podjęło szereg działań mających na celu zwiększenie świadomości pacjentów oraz lekarzy innych specjalności na temat chorób reumatycznych na tle zapalnym, co ma służyć przyspieszeniu ich diagnostyki i poprawie skuteczności leczenia.

### **Media – wąskie gardło informacji**

Przekazy medialne są jednym z ważniejszych narzędzi oddziaływania na świadomość społeczną, także w zakresie kompetencji zdrowotnych. Analiza przekazu medialnego wskazuje, że kampanie dotyczące NCDs są relatywnie rzadkie, a ich oddziaływanie niejednoznaczne. Ekspozycja na odpowiednio skonstruowane komunikaty o NCDs w mediach zwiększa skłonność do badań przesiewowych<sup>10</sup>. Coraz częściej jednak do pacjentów trafiają przekazy tworzone przez tzw. twórców internetowych, często bez wykształcenia medycznego. Dla przykładu, łuszczyca jest tematem mało popularnym w mediach, a gdy już trafia do przestrzeni publicznej, bywa przedstawiana w sposób sensacyjny lub humorystyczny: analiza 12 kreskówek opublikowanych online ukazała utrwalanie stereotypu „beznadziejnej” choroby i

brak odniesień do nowoczesnych terapii<sup>11</sup>. W mediach społecznościowych problemem stała się dezinformacja – choć nagrania o łuszczycy na TikToku zdobywają setki tysięcy polubień, większość z nich prezentuje treści niezweryfikowane naukowo<sup>12</sup>.

Podobne wyzwania spotykamy także w Polsce. Badanie z 2015 roku wskazało na praktyczny brak rozróżnienia pomiędzy chorobami zwyrodnieniowymi stawów i chorobami autoimmunologicznymi. Jedynym wyjątkiem były wówczas artykuły pisane przez klinicystów lub we współpracy z nimi. Jednocześnie prasa, w tym dzienniki opinii, rozpowszechniała „domowe sposoby na reumatyzm”, zalecając zakup pierzyny wypełnionej gęsim puchem czy picie syropu sosnowego<sup>3</sup>.

Ostatnia dekada była czasem intensywnych starań środowiska reumatologów o poprawę dostępności diagnostyki i leczenia chorób autoimmunologicznych na tle zapalnym. Starania te objęły zmiany systemowe, takie jak przygotowanie programu opieki koordynowanej, oraz dialog z innymi specjalizacjami, do których trafiają pacjenci na wczesnym etapie choroby (przede wszystkim z lekarzami medycyny rodzinnej), a także z organizacjami pacjentów. Działaniom tym towarzyszyły publikacje i wypowiedzi dla mediów.

Czy po bez mała dekadzie działania te przyniosły efekt, a jeśli tak, to jaki? W celu wstępnej diagnozy zmian obrazu medialnego dokonano analizy przekazów medialnych zawierających słowa klucze: reumatyzm, reumatoidalny, reumatyczny w tekstach znajdujących się w archiwach elektronicznych dwóch dzienników ogólnopolskich, *Gazety Wyborczej* (tab. 1) oraz *Naszego Dziennika* (tab. 2), w roku 2024. Wybór tych tytułów podyktowany był komplementarnością czytelników, do których pisma te są kierowane.

Tabela 1. Konteksty frazy „reumatyzm” w *Gazecie Wyborczej* (2024)

Tematy	Współwystępujące słowa klucze w artykułach	Przykłady
<b>Opis choroby i jej objawów</b>	„reumatoidalne zapalenie stawów”, „ból”, „obrzęk”, „niszczenie stawów”, „układ kostny”, „choroby zapalne”	„Reumatoidalne zapalenie stawów to ból i obrzęk. A potem zniszczenie.”
<b>Nowoczesne leczenie i remisja</b>	„leczenie”, „remisja”, „leki biologiczne”, „wczesna terapia”, „agresywne leczenie”, „funkcja stawów”	„Leczenie RZS polega na dążeniu do remisji choroby.”
<b>Dieta i styl życia</b>	„dieta”, „kwasy omega-3”, „przeciwzapalnie”, „produkty roślinne”, „zdrowie”, „choroby zapalne”	„Dieta w reumatoidalnym zapaleniu stawów może zdziałać cuda.”
<b>Suplementy a ryzyko zdrowotne</b>	„suplementy”, „kurkuma”, „odchudzanie”, „wątroba”, „detoks”, „reumatyzm”	„Sześć suplementów, które mogą uszkodzić wątrobę. Też ich używasz?”

<b>Choroby współistniejące / stany zapalne</b>	„zapalenie zatok”, „stan zapalny”, „choroby reumatyczne”, „układ odpornościowy”	„Zapalenie zatok może mieć związek z chorobami reumatycznymi.”
--	---	--

Tabela 2. Konteksty frazy „reumatyzm” w *Naszym Dzienniku* (2024)

Tematy	Typowe słowa kluczowe w artykułach	Przykłady
<b>Choroby zapalne i zwyrodnieniowe stawów</b>	„reumatoidalne zapalenie stawów”, „choroby zwyrodnieniowe”, „ból”, „stan zapalny”, „autoimmunologiczne”	„Pokonać schorzenia”
<b>Rehabilitacja i fizjoterapia</b>	„rehabilitacja stawów”, „fizjoterapeuta”, „ćwiczenia”, „rozgrzewka”, „rozciąganie”, „kinezyterapia”	„Rehabilitacja stawów”
<b>Aktywny ruch w domu</b>	„skuteczne ćwiczenia”, „pomocne ćwiczenia”, „masażery”, „przyrządy”, „4 ćwiczenia stawów rąk”	„Skuteczne ćwiczenia” „Pomocne ćwiczenia”
<b>Naturalne lub domowe metody</b>	„okłady borowinowe”, „parafina”, „domowe zabiegi”, „zioła”, „masaże”	Wkładka zdrowotna
<b>Wzmianki hagiograficzne</b>	„patron chorych na reumatyzm”, „święty”, „pielgrzymi”, „orędownik”	Cykl „Patron dnia”

Ciekawym zjawiskiem wyłaniającym się z tej analizy jest różnicowanie się znaczeniowe fraz „reumatyzm” i „choroby reumatoidalne”. To pierwsze słowo pozostaje w użyciu w kontekstach historycznych („kochanka generała X cierpiała na reumatyzm”), a także w odniesieniu do choroby zwyrodnieniowej, bywa też używane jako kategoria nadrzędna wobec różnych typów reumatyzmu. W przypadku chorób autoimmunologicznych pojawia się tendencja do opisywania ich skrótami nazw medycznych (np. RZS, reumatoidalne zapalenie stawów). Nie doszło jeszcze do całkowitego rozróżnienia chorób autoimmunologicznych i zwyrodnieniowych na gruncie językowym, niemniej jednak jest to obiecujący trend, którego utrzymanie pozwoliłoby na uporządkowanie pojęć i ułatwiło komunikację z pacjentami. W obu dziennikach widać odwrót od ludowego leczenia na rzecz leczenia farmakologicznego i fizjoterapii, choć więcej takich wzmianek znajdziemy w *Naszym Dzienniku*. W tej gazecie choroba zwyrodnieniowa jest tematem wiodącym, tam też znajdziemy najwięcej odniesień do ćwiczeń fizycznych i leczenia uzdrowiskowego. W *Gazecie Wyborczej* znajdziemy za to więcej wywiadów z klinicystami, co wpływa na częstość informacji o innowacyjnych terapiach i większe ukierunkowanie na choroby autoimmunologiczne. Reumatyzm pojawia się także w tym dzienniku w kontekście diety-lecznictwa i suplementów diety.

## Wnioski i rekomendacje

Choć choroby autoimmunologiczne na tle zapalnym nadal pozostają tematem niszowym, zachodzące zmiany znaczeniowe dają nadzieję na trwałe oddzielenie ich od choroby zwyrodnieniowej stawów, co może pozytywnie wpłynąć na sposób myślenia i decyzje pacjentów.

Trwała zmiana społecznego obrazu chorób autoimmunologicznych na tle zapalnym – z „peryferyjnych” na „prototypowe” – wymaga zarówno korekty dyskursu medialnego, jak i wzmocnienia przekazu instytucji ochrony zdrowia oraz organizacji pacjentów m.in. poprzez następujące działania:

1. **Wczesna edukacja zdrowotna.** Programy szkolne powinny przekazywać uczniom wiedzę o chorobach przewlekłych, akcentując ich długofalowe skutki społeczne i ekonomiczne<sup>6,10</sup>.
2. **Aktywna rola specjalistów w mediach.** Lekarze reumatolodzy i dermatolodzy, we współpracy z organizacjami pacjentów, mogą przeciwdziałać lekceważeniu chorób autoimmunologicznych i ich stygmatyzacji, dostarczając rzetelnych treści w mediach tradycyjnych oraz na platformach społecznościowych, takich jak TikTok czy Instagram<sup>12</sup>.
3. **Monitoring dyskursu medialnego.** Systematyczna analiza narracji o NCDs (np. przy użyciu narzędzi do badania trendów) umożliwi identyfikację luk informacyjnych i projektowanie ukierunkowanych kampanii społecznych. W szczególności istotne jest dotarcie do mediów adresowanych do różnych grup czytelników.

## Piśmiennictwo

1. Bury M. Chronic illness as biographical disruption. *Sociol Health Illn.* 1982;4(2):167–82. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.ep11339939>
2. Conrad P, Barker KK. The social construction of illness: Key insights and policy implications. *J Health Soc Behav.* 2010;51(Suppl):S67–79. <https://doi.org/10.1177/0022146510383495>
3. Libura M, Libura A, Bechler P. Obraz niezakaźnych chorób przewlekłych w dyskursie potocznym i prasowym na przykładzie chorób reumatycznych i łuszczycy. In: Samoliński B, Raciborski F, Gołąb J, editors. *Konstruktywni: Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy.* Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar; 2015. p. 271–318.

4. Lakoff G. *Women, fire, and dangerous things: What categories reveal about the mind*. Chicago: University of Chicago Press; 1987.
5. Evans V, Green M. *Cognitive linguistics: An introduction*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 2006.
6. World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. 2024 Dec 23 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
7. Proctor AS, Holt-Lunstad J. Blind spots in health perception: The underestimated role of social connection for health outcomes. *BMC Public Health*. 2025;25:572. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21554-5>
8. Smolen J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1.
9. Motyl M. Na te choroby cierpi co najmniej 10 mln Polaków [Internet]. Termedia; 2025 Apr 14 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://www.termedia.pl/reumatologia/Na-te-choroby-cierpi-co-najmniej-10-mln-Polakow-,61231.html>
10. Konkor I, Bisung E, Soliku O, Ayanore M, Kuuire V. Exposure to mass media chronic health campaign messages and the uptake of non-communicable disease screening in Ghana. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302942>
11. Walter S. Perception and portrayal: The depiction of psoriasis in dermatology cartoons. *Clin Dermatol*. 2025:S0738-081X(25)00042-2. doi: 10.1016/j.clindermatol.2025.02.008.
12. Hebebrand M. Social media and psoriasis: Addressing misinformation on TikTok [Internet]. *Dermatology Times*. 2024 Jul 26 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://www.dermatologytimes.com/view/social-media-and-psoriasis-addressing-misinformation-on-tiktok>

sponsorzy:

AbbVie

Amgen

AstraZeneca

Janssen

Norax

Novartis

Pfizer

Sandoz

UCB

wydawca merytoryczny:

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

wydawca techniczny:

Unique Work S.A.

# reuma tologia

