

# Farmakoterapia reaktywnego zapalenia stawów

## Pharmacotherapy of reactive arthritis

Edyta Biernat-Kałuża

Carolina Medical Center, Warszawa

### Streszczenie

Reaktywne zapalenie stawów (ReA) jest nieropnym zapaleniem stawów rozwijającym się po przebytych zakażeniu przewodu pokarmowego, układu moczopłciowego lub oddechowego. Czynnikiem etiologicznym są najczęściej Gram (-) pałeczki jelitowe z grupy *Enterobacteriaceae* i *Chlamydia*. Leczenie ReA jest kompleksowe, obejmuje farmakoterapię oraz fizyko- i kinezyterapię. W farmakoterapii stosuje się niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym koksyby, antybiotyki, tzw. leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne oraz sterydy. NLPZ są szeroko stosowane w leczeniu głównie objawów mięśniowo-szkieletowych reaktywnego zapalenia stawów. Większość autorów sugeruje, że antybiotyki nie są skuteczne w leczeniu „jelitowego” ReA w przeciwieństwie do ReA wywołanego przez *Chlamydia*. W przypadku ReA będącego wynikiem zakażenia urogenitalnego największą skuteczność wykazują tetracykliny i makrolidy. Bardzo ważną rolę w leczeniu reaktywnego zapalenia stawów odgrywa Sulfasalazyna EN. W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień o stosowaniu terapii antycytokinowej w leczeniu chorych z reaktywnym zapaleniem stawów. [Acta Clinica 2002 2: 151-158]

**Słowa kluczowe:** reaktywne zapalenie stawów, niesterydowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, sulfasalazyna

Reaktywne zapalenie stawów (ReA) jest nieropnym zapaleniem stawów rozwijającym się po przebytych zakażeniu przewodu pokarmowego, układu moczopłciowego lub oddechowego. Należy do grupy tzw. seronegatywnych spondyloartropatii. (3, 38) W etiopatogenezie ReA zasadniczą rolę odgrywają czynniki: infekcyjny i genetyczny. Czynnikiem etiologicznym są najczęściej Gram (-) pałeczki jelitowe (*Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium* i *enteritidis*, *Campylobacter jejuni*) oraz *Chlamydia trachomatis* i *pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* oraz *HIV*. (4, 18, 36, 42) Ważną rolę odgrywa płć męska oraz antygen HLA B27, który jest odpowiedzialny za cięższy przebieg, częstsze występowanie objawów zajęcia kręgosłupa i narządu wzroku. (16)

### Summary:

Reactive arthritis (ReA) is an aseptic arthritis due to infection of alimentary, genitourinary or respiratory tract. The most important aetiological role play Gram (-) Enterobacteriaceae and Chlamydia. Management of ReA is complex and consists of pharmacotherapy and physico- and kinezytherapy. In pharmacotherapy are used: nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID), antibiotics, disease-modifying antirheumatic drugs-DMARDs, immunosuppressive and steroids. NSAID are widely prescribed to treat musculoskeletal manifestations of ReA. Most authors suggest that antibiotics are not effective in the therapy of so called „enteric ReA” in the contrary to reactive arthritis caused by Chlamydia. In case of CIA (Chlamydia-induced arthritis) tetracyclines and macrolides are the most effective. Sulfasalazine EN play a crucial role in the ReA treatment. There are no published data to present studies of anticytokin therapy in treatment of ReA.

[Acta Clinica 2002 2: 151-158]

**Key words:** reactive arthritis, nonsteroid antiinflammatory drugs, antibiotics, sulfasalazine

ReA występuje najczęściej w formie zapalenia jednostawowego lub asymetryczne-

go zapalenia kilkustawowego dotyczącego przede wszystkim stawów kończyny dolnej, głównie po postacią wysiękowego zapalenia stawów kolanowych i skokowych (18, 36). Inne objawy ze strony narządu ruchu to: wędrujące bóle stawów, entezopatie i bóle krzyża. Entezopatie mogą dawać wiele różnorodnych objawów klinicznych takich, jak: bolesność całego ciała, obrzęk jednego lub wielu palców, entezopatia ścięgna podszwowego, entezopatia ścięgna Achillesa oraz objawy o typie „łokcia tenisisty” i „łokcia golfisty” (4).

Do seronegatywnych spondyloartropatii należą m.in.: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – zzzsk, łuszczycowe zapalenie stawów – łzs, reaktywne zapalenie stawów-ReA, zapalenie stawów towarzyszące enteropatiom (*colitis ulcerosa*, *choroba Crohna*, *by-pass jelitowy*) oraz niesklasyfikowane seronegatywne zapalenie stawów (*mono-oligoarthritis*) (17).

Leczenie ReA jest kompleksowe, obejmuje farmakoterapię oraz fizyko- i kinezyterapię.

W ostrym stadium choroby szczególny nacisk kładzie się na zmniejszenie stanu zapalnego. Z kolei w przypadku stanu przewlekłego dominującą rolę odgrywa utrzymanie remisji oraz zapewnienie jak najlepszej ruchomości stawów (23). Ze względu na zasięg leczenia ReA może być ogólnoustrojowe i/lub miejscowe. W leczeniu ogólnoustrojowym stosuje się: niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) ze szczególnym uwzględnieniem koksycybów, antybiotyki, tzw. leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne oraz sterydy (22). Leczenie miejscowe można prowadzić stosując: kinezy- i fizykoterapię, sterydoterapię oraz leczenie zabiegowe (14).

### Niesterydowe leki przeciwzapalne

NLPZ są szeroko stosowane w leczeniu głównie objawów mięśniowoszkieletowych

reaktywnego zapalenia stawów (27). W terapii ReA wykorzystywane jest przede wszystkim ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, rzadko przeciwgorączkowe. Przed erą wprowadzenia wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX2), stosowano tradycyjne NLPZ, których zalety i wady są powszechnie znane. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień dotyczących efektywności i bezpieczeństwa koksycybów w leczeniu ReA. Można przypuszczać, iż skuteczność i spektrum działań ubocznych koksycybów w ReA nie różnią się od tych występujących w najlepiej poznanej chorobie reumatologicznej – w reumatoidalnym zapaleniu stawów (rzs) (22). Dostępna jest jedynie praca poświęcona celekoksycybi w terapii innej spondyloartropatii – w zzzsk (11).

W Polsce są obecnie zarejestrowane dwa koksycyby: rofekoksycyb – Vioxx i celekoksycyb – Celebrex.

W reumatologii przy stosowaniu zarówno tradycyjnych leków przeciwzapalnych, jak i koksycybów warto pamiętać o dwóch zasadach: w ostrej fazie choroby lek przeciwzapalny stosuje się w maksymalnej dawce dobowej jako monoterapię bez łączenia z innymi lekami przeciwzapalnymi (ewentualne łączenie z innymi NLPZ nie wpływa na zwiększenie działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego, ale na zwiększenie częstotliwości działań niepożądanych – zwłaszcza tzw. gastropatii, nefropatii analgetycznej oraz supresji szpiku). W przypadku konieczności uzupełniania działania przeciwbólowego do określonego tradycyjnego NLPZ lub koksycybu (w jego maksymalnej dawce) należy dołączyć tzw. prosty analgetyk-paracetamol albo tramal lub nawet analgetyki opioidowe np. buprenorfina – np. Bunondol (do stosowania podjęzykowego); druga praktyczna zasada w stosowaniu NLPZ (tradycyjnych, jak i koksycybów) to stosowanie odpowiednio skutecznej dawki na noc w celu zapobiega-

nia tzw. „sztywności porannej” i nocnej bezsenności z powodu bólów nocnych w przebiegu spondyloartropatii. U tych chorych korzystne jest włączenie na noc leku obniżającego napięcie mięśniowe np. z grupy benzodwazepin (np. Myolastan – 1 tab. tuż przed snem) lub Surdalitu czy też od dawna znanego Mydocalmu. Również małe dawki amitryptyliny wywierają korzystny wpływ u chorych z nocnym zapalnym bólem kręgosłupa (24, 27). Poza działaniem myorelaksacyjnym, ważną rolę odgrywa komponent antydepresyjny oraz podwyższenie ośrodkowego progu bólowego (podobny mechanizm jak w rzs).

### Antybiotyki

Przez ostatnie 30 lat antybiotykoterapia była niekwestionowanym sposobem leczenia reaktywnego zapalenia stawów. Dotychczas w Polsce obowiązywały następujące zalecenia terapeutyczne: w przypadku ReA wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* (znane w literaturze jako CIA – *Chlamydia induced arthritis* lub SARA – *sexually acquired reactive arthritis*) kuracja 3-miesięczna z zastosowaniem makrolidów – azitromycyny (np. Summamed 1000 mg jeden raz w tygodniu) lub fluorochinolonów np. ofloksacyny 2 x 200 mg lub ciprofloksacyny 2 x 250 mg albo tetracyklin np. doksykliny 2 x 100 mg. Ważnym aspektem jest leczenie partnera seksualnego (profilaktycznie 3 dawki azitromycyny też 1000 mg tygodniowo) (18, 25). Wydaje się, że poza przeciwbakteryjnym działaniem ww. antybiotyków, niektóre z nich np. tetracykliny i fluorochinolony, wywierają korzystny wpływ na przebieg zapalenia stawów ze względu na właściwości immunomodulujące oraz blokowanie metaloproteaz. Niektórzy autorzy donoszą o immunosupresyjnym działaniu ofloksacyny m.in. ma obniżać poziom IL-6.

Z kolei zalecenia terapeutyczne dotyczące tzw. „jelitowego” reaktywnego zapalenia stawów przedstawiały się następująco: w przypadku *Yersinia enterocolitica* – miesięczna kuracja antybiotykiem z grupy fluorochinolonów-ofloksacyna 2 x 200 mg, a w przypadku *Salmonella enteritidis* i *typhimurium* – ciprofloksacyna 2 x 250 mg.

Zgodnie z krytyczną oceną dotychczasowych metod leczenia w myśl „medycyny opartej na faktach” – *evidence based medicine EBM*, w piśmiennictwie ostatnich lat pojawia się coraz więcej publikacji – wyników badań randomizowanych, z podwójnie ślepej próbą, porównujących skuteczność określonego leku do placebo. Wnioski z doniesień weryfikujących efektywność antybiotykoterapii w leczeniu ReA nie są jednoznaczne. Teoretycznie wczesna eradykacja infekcji powinna zmniejszyć ilość antygeny i/lub zahamować pobudzenie układu immunologicznego. Tym samym powinna modyfikować rozwój objawów reaktywnego zapalenia stawów (27). Powyższe założenia potwierdzają badania Bardina przeprowadzone na populacji Grenlandii, którą charakteryzuje wysoka częstotliwość antygeny HLA B27. U pacjentów z nierzeżączkowym zapaleniem cewki moczowej porównywano wpływ antybiotykoterapii na częstość występowania zapalenia stawów. U chorych leczonych penicyliną, zapalenie stawów występowało u 38%. W grupie leczonej tetracykliną powikłania stawowe odnotowano u 10 % (2). Podobny wynik uzyskali w 1989 Panayi i Clerk. U 10 chorych z zespołem Reitera stosowali tetracyklinę (minocyklinę) przez 3 miesiące uzyskując zmniejszenie sztywności porannej i liczby stawów zajętych procesem zapalnym (34). Przedstawiony pogląd potwierdzają też wyniki podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (Lauhio), w której wykazano skuteczność 3-miesięcznej kuracji tetracykliną u pacjentów z postchlamydialnym zapaleniem stawów w porównaniu

do grupy otrzymującej placebo (26). Wnioski z przedstawionych badań potwierdzają tezę o skuteczności konwencjonalnej antybiotykoterapii w zapobieganiu rozwoju powikłań ReA będącego wynikiem zakażeń urogenitalnych. Pomimo badań mechanizm działania antybiotyków w ReA nadal jest niewyjaśniony (27).

Znacznie więcej rozbieżności dotyczy antybiotykoterapii w leczeniu ReA rozwijającego się po infekcjach jelitowych (*Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*). W międzynarodowym piśmiennictwie za lata 2000–2002 poświęconym leczeniu reaktywnych zapaleń stawów znaleziono jedynie 1 doniesienie przemawiające za skutecznością chinolonów w terapii zapalenia stawów indukowanego *Yersinia enterocolitica*. W randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, grupa holenderskich uczonych (Hoogkamp-Korstanje i wsp.) wykazała skuteczność ciprofloksacyny (w dawce 2 x 500 mg przez 3 m-ce) w porównaniu do placebo. W badanej grupie stwierdzono tendencję do szybszej remisji, zmniejszenia bólu oraz szybszą eliminację *Yersinia enterocolitica* z jelita oraz szybszą i bardziej skuteczną eliminację krążących przeciwciał klasy IgA (21).

Zupełnie inne wnioski można wysnuć na podstawie badań przeprowadzonych przez innych autorów (również randomizowanych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo). Lauhio i wsp. (26) nie wykazali pozytywnego efektu 3-miesięcznego leczenia lymecykliną (tetracyklina) u 11 chorych z pojelitowym ReA wywołanym przez *Yersinia* lub *Campylobacter*. Również Toivannen i wsp. nie uzyskali korzystnego wpływu ciprofloksacyną w grupie 31 chorych z ReA indukowanym zakażeniem *Yersinia*. (39) Powyższe obserwacje potwierdzają też inni badacze zarówno z Europy (Sieper, Yli Kortullo), jak z USA i Kanady (Smieja) oraz z Au-

stralii (Wakefield) (36, 37, 40, 43). Przytoczone doniesienia sugerują, że antybiotyki nie są skuteczne w leczeniu ReA „jelitowego” w przeciwieństwie do ReA wywołanego przez *Chlamydia*. Prawdopodobnie przyczyną jest różna patofizjologia obu typów reaktywnego zapalenia stawów (27). Potwierdzenie tej tezy wymaga bardziej szczegółowych badań nad patomechanizmem choroby.

Reasumując, fluorochinilony wydają się być najbardziej skuteczne w leczeniu infekcji wywołanych przez *Enterobacteriaceae*, zaś tetracykliny i makrolidy tj. azitromycyna są najlepsze w eliminacji *Chlamydia*. Aby definitywnie ocenić skuteczność antybiotykoterapii w leczeniu SARA, konieczne jest przeprowadzenie badań na większej liczbie chorych, z uwzględnieniem techniki PCR (*polymerase chain reaction*), która nie była dotychczas szeroko stosowana w badaniach randomizowanych (35).

### **Leki modyfikujące przebieg choroby**

W leczeniu ReA stosowane są również tzw. leki modyfikujące przebieg choroby-leki wolnodziałające. Nazwa wywodzi się z grupy leków stosowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów – rzs; w odróżnieniu od tzw. leków szybko działających (NLPZ i sterydy). Najważniejszym lekiem z tej grupy zalecanym zarówno w leczeniu ReA, jak i innych spondyloartropatii jest salazopiryryna (sulfasalazyna, salazosulfapiryrydyna). Jest ona połączeniem sulfapiryrydyny i kwasu 5-aminosalicylowego. W Polsce dostępne są preparaty Sulfasalazyna tbl. a 500 mg (KRKA) i rozpuszczającą się w jelicie Sulfasalazyna EN (EN od *enteric*) oraz Salazopiryryn (Pharmacia) tbl. EN i czopki a 500 mg. W jelicie grubym następuje częściowe rozbitcie sulfasalazyny na tworzące ją składowe. Absorbowane są całe cząsteczki i metabolity (kwas

5-aminosalicylowy + sulfapyrydyna). Wszystkie te związki przechodzą do płynu stawowego i uzyskują w nim stężenie podobne do stwierdzonego w surowicy lub wyższe (45).

Stosowanie Sulfasalazyny w ReA opiera się na kilku przesłankach. Po pierwsze w grupie spondyloartropatii seronegatywnych za jeden z czynników patogenetycznych przyjmuje się stan błony śluzowej jelita (enteroartropatie takie jak: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W przebiegu innych (poza wymienionymi) spondyloartropatii stwierdza się subkliniczne zapalenie błony śluzowej jelita (38). Tym samym Sulfasalazyna jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalnych chorób jelit (*inflammatory bowel diseases-IBD*) zwłaszcza z towarzyszącymi objawami zajęcia stawów obwodowych. W latach 70., gdy ileokolonoskopia nie była osiągalna, uważano, że IBD występują jedynie u 4% chorych z zżsk (31). Postępy diagnostyczne w badaniach endoskopowych jelita umożliwiają pogłębienie wiedzy odnośnie zmian zapalnych jelit w przebiegu spondyloartropatii (27). Doniesienia wielu autorów wskazują, że ostre lub przewlekłe zmiany zapalne jelit (histologiczne lub endoskopowe) występują u 50–80% chorych ze spondyloartropatią. (28, 29) Zmiany ostre są najprawdopodobniej wywołane czynnikiem infekcyjnym, natomiast zmiany przewlekłe są przejawem wczesnej, subklinicznie przebiegającej choroby Leśniowskiego-Crohna (31). W przebiegu zapalnych chorób jelit zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdza się u 10% chorych (10), zżsk w 3–7% (19, 20, 41), zaś zapalenie stawów obwodowych u 10–20% (32). Drugą przesłanką do stosowania Sulfasalazyny jest jej działanie przeciwbakteryjne (na hipotetyczny czynnik etiologiczny indukujący ReA). Po trzecie wykazuje też działanie przeciwzapalne, które wynika z obecności kwasu 5-aminosalicylowego.

Po czwarte w terapii Sulfasalazyną wykorzystuje się jej właściwości immunomodulujące, które wynikają m.in. z hamowania lipooksygenazy, zdolności antyoksydacyjnych oraz hamowania migracji neutrofilów (16). Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek – w ciągu 1 tygodnia po 1 tabletkę wieczorem, w drugim tygodniu leczenia 2 x 1, w trzecim tygodniu terapii nadal 1 tab. rano, ale 2 wieczorem, zaś od 4 tygodnia zaleca się pełną dawkę 2 x 2 tab. Jeżeli nie ma poprawy w ciągu 2 miesięcy, dawkę można zwiększyć do 3 g. Stopniowe zwiększanie dawki Sulfasalazyny ułatwia tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Przeciwwskazaniem do włączenia jest uczulenie na salicylany lub sulfonamidy oraz ostra porfiria. Sulfasalazyna upośledza wchłanianie kwasu foliowego prowadząc do niedokrwistości megaloblastycznej. Stąd w przewlekłej terapii Sulfasalazyną wskazana jest suplementacja kwasu foliowego (najczęściej w dobowej dawce 2 x 15 mg, pod kontrolą objętości erytrocyta). Działania uboczne w przebiegu stosowania Sulfasalazyny to objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), uszkodzenie szpiku wyrażające się najczęściej leukopenią, rzadziej trombocytopenią, niekiedy zmiany skórne, przejściowa oligospermia oraz indukowany toczeń rumieniowaty układowy (wskazana kontrola przeciwciał przeciwjądrowych przed włączeniem i w trakcie leczenia Sulfasalazyną). Jest lekiem mało toksycznym, może być stosowana w ciąży i w okresie laktacji (16). Sulfasalazynę stosuje się długo, nawet kilka lat (14). Sulfasalazyna jest najlepiej przebadanym lekiem wolnodziałającym w grupie spondyloartropatii – Dougagos (12, 13), Feltelius (15), Nissilla (33), Clegg (8). Ten ostatni przeprowadził 9-miesięczną ślełą próbę leczenia Sulfasalazyną pacjentów z ReA. Wysnuł wnioski, że Sulfasalazyna jest dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu ReA (7). Również reanaliza du-

zych wieloośrodkowych badań obejmujących 619 pacjentów ze spondyloartropatią (w tym 134 z ReA) wykazała skuteczność Sulfasalazyny (7, 38). Szczególnie u chorych z utrzymującym się zapaleniem stawów obwodowych jest to lek bezpieczny, dobrze tolerowany i skuteczny (14).

Inne leki modyfikujące przebieg choroby są rzadko cytowane w piśmiennictwie dotyczącym leczenia ReA (9). Pojedyncze doniesienia o stosowaniu preparatów doustnych lub domięśniowych soli złota (14). W badaniach stosowano dawki analogiczne jak w rzs, zaś odległy dobry efekt domięśniowych soli złota odnotowano u 20% chorych z SpA (bez podziału na poszczególne jednostki chorobowe) (14). Inne leki tj. D-penicylamina (Cuprenil) czy też preparaty antymalaryczne (Arechin, Plaquenil) nie odgrywają żadnej roli w leczeniu ReA (14).

W przypadku braku skuteczności Sulfasalazyny należy rozważyć możliwość zastosowania leków immunosupresyjnych metotreksatu (Mtx) antymetabolitu kwasu foliowego oraz rzadziej azatiopryny (Imuran) i cyklosporyny (Neoral). W pojedynczych przypadkach stosowano powyższe leczenie w przebiegu „kostniejącego” ReA (22). W praktyce stosuje się dawkowanie Mtx analogiczne do terapii w rzs tzn. zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 10mg/tydzień w dwóch dawkach podzielonych (1x/tygodniowo 5 mg rano i 5 mg wieczorem). Następnego dnia rano zaleca się kwas fioletowy w jednorazowej dawce 15 mg. W przypadku braku skuteczności dawkę zwiększa się do 15 mg, a nawet 30mg/tydzień. Stosując leczenie immunosupresyjne ważne jest jego monitorowanie ze szczególnym uwzględnieniem takich działań niepożądanych, jak obniżenie odporności (subkliniczna infekcja układu moczowego, TBC, zakażenia w obrębie, ewentualne zakażenia oportunistyczne), supresja szpiku (cytopenie we wszystkich liniach komórkowych) oraz działanie hepatotoksyczne (38).

## Sterydoterapia

Sterydy stosowane doustnie odgrywają marginalną rolę w leczeniu reaktywnego zapalenia stawów. Jedynie w przypadku znacznie podwyższonych wskaźników zapalnych i oporności na wcześniej przedstawione metody leczenia, można rozważyć podanie niewielkich dawek sterydów (najczęściej nie przekraczają one dobowej dawki określonego preparatu w przeliczeniu na 15 mg Encortonu). Znacznie częściej stosuje się sterydy miejscowo np jako lek do zabiegów fizykoterapeutycznych (np. jonoforeza hydrocortisonowa czy też fonoforeza) (14, 45). Najważniejszą rolę odgrywają sterydy do podawania miejscowego (do jamy stawowej, pochewki ścięgna czy też kaletki) najlepiej pod kontrolą USG.

## Terapia antycytokinowa

Jak dotychczas w piśmiennictwie nie ma doniesień o stosowaniu tzw. terapii antycytokinowej np. antyTNF alfa (Remicade, Infliximab, Enbrel) w leczeniu reaktywnego zapalenia stawów, chociaż coraz wiele publikacji dotyczy innych spondyloartropatii takich jak zzzk (1, 5, 6, 30) i łzs (44).

## Piśmiennictwo

1. Baeten D., Kruithof E., van den Bosch, Demetter P. i wsp. Immunomodulatory Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor alfa Therapy on Synovium in Spondyloarthropathy – Histologic Findings in Eight patients from an Open-Label Pilot Study Arthritis Rheum 2001, 44, 1, 186 – 195.
2. Bardin T., Enel C., Cornelis F., Salski C. i wsp.: Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. Arthritis Rheum, 1992, 35, 190 – 194.
3. Bernacka K. Spondyloartropatie zapalne. Reumatologia 1999, 37: 82 – 89.
4. Bernacka K. Reaktywne zapalenie stawów w: Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I. (red.) Reumatologia PZWL 1995, 232 – 238.

5. Braun J., Xiang J., Brandt J., Maetzel H. i wsp. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alfa: a first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000, 59 (suppl 1), i85-i89.
6. van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D., Herssens A. i wsp. Randomized Double-Blind Comparison of Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor alfa (Infliximab) Versus Placebo in Active Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 3, 755 – 765.
7. Clegg D., Reda D., Abdellati M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. A Departement od Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 2325 - 2329.
8. Clegg D., Reda D., Weisman H. i wsp. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum*, 1996, 39, 2004 – 2012.
9. Creemers M., van Riel P., Franssen. i wsp. Second-line treatment in seronegative spondyloarthropathies. *Sem Arth Rheum* 1994, 24, 71 – 81.
10. Dekker-Saeyns B., Meuwissen S., van den Berg-Loonen E., de Haas W. i wsp. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1978, 37, 33 – 35.
11. Dougados M., Behier J., Jolchine I., Calin A. i wsp. Efficacy of Celecoxib, a Cyclooxygenase 2-Specific Inhibitor, in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001, 44, No 1, 180 – 185.
12. Dougados M., Bourmier P., Amor B. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J* 1986, 293, 911 – 914.
13. Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. i wsp. Sulfasalazine in spondyloarthritis: a randomized multicentre, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995, 5, 618 – 627.
14. Dougados M., Revel M., Khan M.A. Spondyloarthritis treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation w *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1998, Vol 12, No 4, 717 – 737.
15. Feltelius N., Hallgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 1986, 45, 396 – 399.
16. Filipowicz-Sosnowska A. Zesztywniające zapalenie stawów i inne seronegatywne zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa w Chwaliańska-Sadowska Hanna (red.) *Reumatologia kliniczna dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych i innych specjalnościach*. DOCEO 1995, 141 – 156.
17. Filipowicz-Sosnowska A. Zesztywniające zapalenie stawów i inne seronegatywne zapalenia stawów ze zmianami w kręgosłupie w Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I. (red.) *Reumatologia*. PZWL 1995, 200 – 214.
18. Garwolińska H. Reaktywne zapalenie stawów w Chwaliańska-Sadowska H. (red.) *Reumatologia kliniczna dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych i innych specjalnościach* DOCEO 1995, 157 – 160.
19. Greenstein A., Janowitz H., Sachar D. The extra-intestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976, 55, 401 – 412.
20. Haslock I., Wright V. The musculo-skeletal complications of Crohn's disease. *Medicine* 1973, 52, 217 – 225.
21. Hoogkamp-Korstanje J., Moesker H., Bruyn G. Ciprofloxacin v placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis *Ann Rheum Dis* 2000, 59, 914 – 917.
22. Jackson C., Clegg D. The Seronegative Spondyloarthropathies (Ankylosing Spondylitis, Reactive Arthritis, Psoriatic Arthritis) w *Kelley's Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company 2001, 263 – 273.
23. Klippel J.H., Dieppe P.A., Ferri F.F. *Reumatologia wydanie polskie – Szczepański L. (red.)*, Czelej, Lublin, 2000, 169 – 173.
24. Koh W.E., Pande I., Samuels A., Jones S.D. i wsp. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study *J Rheumatol* 1997, 24, 2158 – 61.
25. Kwiatkowska Brygida – praca doktorska *Udział zakażeń *Chlamydia trachomatis* w obrazie klinicznym seronegatywnych zapaleń stawów z uwzględnieniem zespołu SARA (sexually acquired reactive arthritis)*.
26. Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lachdevirta J., Saikku P. i wsp. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with a special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum*, 1991, 34, 6 – 14.
27. Leirisalo-Repo M. Therapeutic Aspects of Spondyloarthropathies – A Review *Scan J Rheumatol* 1998, 27, 323 – 328.
28. Leirisalo-Repo M., Repo H. Gut and spondyloarthropathies *Rheum Dis Clin North* 1992, 18, 23 – 35.

29. Leirisalo-Repo M., Turunen U., Stenman S., Helenius P. i wsp. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy *Arthritis Rheum* 1994, 37, 23 – 31.
30. Marzo-Ortega H., McGonagle D., O'Connor Ph., Emery P. Efficacy of Etanercept in the Treatment of the Enteseal Pathology in Resistant Spondyloarthropathy *Arthritis Rheum* 2001, 44, 9, 2112 – 2117.
31. Meuwissen S., Dekker-Saeys B., Agenant D., Tytgat G. i wsp. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1978, 37, 30, 30 – 32.
32. Moll J. Inflammatory bowel disease. *Clin Rheum Dis* 1985, 11, 87 – 111.
33. Nissila M., Lehtinen K., Leirisalo-Repo M. i wsp. Sulphasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum* 1988, 31, 1111 – 1116.
34. Panayi G., Clark B. Minocycline in the treatment of patients with Reiter's syndrome *Clin Exp Rheumatol* 1989, 7, 100 – 101.
35. Sieper J., Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *Br J Rheum Vol* 37, No 7, 717 – 720.
36. Sieper J.: Spondyloarthropathies as a paradigm for induction of an autoimmune response by bacteria. *Ann Rheum Dis* 2001, Vol 60, Suppl. 1, 4.
37. Smieja M., MacPherson D., Kean W., Schmuck M. i wsp. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001, 60, 1088 – 1094.
38. Toivanen A., Toivanen P. Reactive arthritis *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12, 300 – 304.
39. Toivanen A., Yli Kerttula T., Luukkainen R., Merilahti Palo R i wsp. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993, 11, 301 – 307.
40. Wakefield D., McCluskey P., Verma M., Aziz K. i wsp. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum* 42, 9, 1894 – 1897.
41. Wright V., Watkinson G. Sacro-iliitis and ulcerative colitis. *Br Med J* 1965, 2, 675 – 680.
42. Wuorela M., Granfors K., Infectious agents as triggers of reactive arthritis. *Am J Med Scien* 1994, 316 (4), 264 – 70.
43. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U., Moettoenen T. i wsp. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000, 59, 565 – 570.
44. Zabraniecki L., Fournier B. TNF alfa inhibition in psoriatic arthritis: cause for hope *J Bone Spine* 2001, 68, 106 – 108.
45. Zimmerman-Górska I. Leczenie farmakologiczne chorób reumatycznych w Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I. (red.) *Reumatologia*. PZWL 1995, 311 – 330.

Adres do korespondencji / Address for correspondence: Edyta Biernat-Kałuża, 01 – 876 Warszawa, ul. Broniewskiego 89, e-mail: [cmc@carolina.pl](mailto:cmc@carolina.pl)