

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA - DIAGNÓZA A LÉČBA

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Revmatoidní artritida je chronické autoimunitní onemocnění kloubů charakterizované nespecifickým zánětem periferních kloubů. V minulosti byla léčba postavena na nesteroidních antirevmaticích a chorobu modifikujících lécích v pozdější fázi onemocnění. Nyní je v léčbě uplatňován agresivnější přístup. Dostupnost biologických léků a leflunomidu umožňuje ještě intenzivněji ovlivnit rozvoj strukturálního poškození a disability pacientů.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, kortikosteroidy, chorobu modifikující léky, biologická léčba.

RHEUMATOID ARTHRITIS - DIAGNOSIS AND TREATMENT

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoimmune disease characterized by nonspecific inflammation of peripheral joints. Historically, the management of RA has been based on treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs and with disease-modifying drugs administered to patients in later phase. Current a more aggressive approach is being recommended. Recently, the availability of biologics agents and leflunomide leads to a more intensive effect on structural damage and patients disability.

Key words: rheumatoid arthritis, corticosteroids, DMARDs, biological treatment.

1. Definice onemocnění

Revmatoidní artritida je chronické zánětlivé onemocnění, charakterizované infiltrací kloubního prostředí zánětlivými buňkami a hypertrofií synoviální membrány, progresivními erozemi kostí a chrupavky a systémovými rysy, zahrnujícími výraznou tvorbu proteinů akutní fáze a produkci autoprotilátek. Klinický obraz je charakterizován symetrickým poškozením kloubů, zvláště končetinových. Současně může docházet i k rozvoji mimokloubních příznaků. Postupně dochází ke zhoršování funkce kloubu, neschopnosti a posléze invalidizaci nemocného. Epidemiologické údaje ukazují, že zkracuje život svých nositelů o asi 10 až 15 let a její prognóza je horší než u některých typů lymfomů.

2. Epidemiologie

Nemoc postihuje ve světě asi 1 % dospělé populace, klinické příznaky se uvádějí asi ve 3–4 %. Vyskytuje se prakticky v každém věku, ženy jsou postiženy 2–3krát častěji než muži (1, 2, 3).

3. Etiopatogeneze

Spouštěcí faktor onemocnění není dosud znám. Pravděpodobná je účast jak dědičných, tak i zevních faktorů. Alely HLA DR 4 a DR 1 lze najít asi u 90 % nemocných. Jako vnější faktor se předpokládá virová či bakteriální infekce, která patrně způsobí počáteční aktivaci imunitního systému (1, 2, 3, 4).

4. Patologická anatomie a patofyziologie

Cílovým orgánem onemocnění je synoviální tkáň, druhotně dochází k patologickým změnám v kloubní tekutině, chrupavce, kosti a periartikulárních strukturách. V kloubu postiženém revmatoidní artritidou dochází zprvu ke kumulaci zánětlivých buněk. Synoviální tkáň je infiltrována T a B lymfocyty, plazmocytů, žírnými buňkami a makrofágy. V synoviální membráně kloubního pouzdra probíhá novotvorba cév. Výsledkem je vaskularizovaná granulační tkáň (panus), která přerůstá chrupavku a eroduje ji. Většina infiltrujících buněk produkuje cytokiny, dochází k in-

dukci syntézy IL 1 a 2. Výrazný stimulační účinek má faktor nekrotizující nádory (TNF alfa a beta), TNF alfa je především protizánětlivým mediátorem. Má pleiotropní účinek, vede k aktivaci řady buněk, m. j. indukuje syntézu IL 1. Cytokiny TGF beta jsou zodpovědné za tkáňovou reparaci a fibrózu, mají jak stimulační, tak i inhibiční vlastnosti. Významnou roli hraje i faktor stimulující kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF), interferon gama a další. Nejčastější autoprotilátkou jsou revmatoidní faktory, které produkují plazmatické buňky v synoviální membráně. Přítomnost revmatoidních faktorů je zachycena v séru u cca 80 % nemocných a je rutinně vyšetřována tzv. latex fixačním testem. Přítomnost revmatoidního faktoru se označuje jako séropozitivita, nepřítomnost jako séronegativita. Séronegativita neznamená zpravidla příznivější průběh nemoci. Revmatoidní faktory se však mohou vyskytovat i u řady dalších onemocnění, např. u viróz, u osob po očkování, u parazitárních a nádorových onemocnění, kryoglobulinémie atd. Za pozitivní se považuje titr latex fixačního testu 1 : 160 a vyšší (1, 2, 3, 4).

5. Klinický obraz

Kloubní poškození

Po různě dlouhém období prodromálních příznaků se začíná rozvíjet mnohočetné poškození kloubů. Typickým obrazem je symetrická polyartritida, nejčastěji postiženy jsou malé ruční (MCP, PIP) klouby, zápěstí a nožní klouby. Postupně může postihovat klouby kolenní a kyčelní. V zásadě může být poškozen prakticky každý kloub, nebývá však postiženy distální interfalangeální klouby. V oblasti páteře má onemocnění tendenci postihovat krční úsek. K celkovým příznakům patří teplota, únava, úbytek na váze, nechutenství. Artritida drobných ručních kloubů se projeví zduřením a zvýšením teploty kloubu, bolestivostí. Zduření je podmíněno přítomností výpotku nebo periartikulárním otokem. Kůže nad kloubem nebývá barevně změněna. Kromě poškození kloubů dochází často k tendinitidám či burzitidám. Postupující destrukce kloubů vedou k rozvoji deformit a omezení hybnosti nemocného. V okolí

postižených kloubů se rozvíjí svalové atrofie (typicky atrofie dorzálních interosseálních svalů). Rotací karpálních kostí radiálně dochází k ulnární deviaci prstů rukou. Jako komplikace onemocnění se někdy objevuje syndrom karpálního tunelu. V oblasti loktů se onemocnění manifestuje jako flekční kontraktura, postižení ramenních kloubů s recidivujícími výpotky či postižením rotátorové manžety. Revmatická koxitida je prognosticky nepříznivým faktorem, manifestace onemocnění v lokalizaci kolenních kloubů se zpravidla projevuje hydropsem, instabilitou, vznikem cysty v popliteální křalině. Prsty dolních končetin mohou vykazovat deformitu kladívkových prstů, častá je valgozita palce. Průběh onemocnění je variabilní (1, 2, 3, 4).

Existuje celé spektrum variant choroby od silně aktivních forem s rychlou progresí kloubních změn až po formy s málo vyjádřenou aktivitou a častými remisemi. Subjektivně pacient udává často v počátečním stadiu pocit zvýšené únavnosti, nechutenství a celkovou nevělu. Postupně se manifestují bolesti kloubů horních končetin – od pohybové či tlakové ke klidové bolestivosti. Typicky se objevuje tzv. ranní ztuhlost, která může přetrvávat i řadu hodin. Její trvání je částečně úměrné aktivitě onemocnění. Laboratorně zachycujeme zvýšenou sedimentaci a elevaci tzv. reaktantů akutní fáze zánětu (CRP). Častá je hypochromní anémie, trombocytóza. Kloubní výpotek je lehce zkalený, s převahou polymorfonukleárů a sníženou viskozitou. Kultivačně je sterilní (1, 4).

Pro diagnózu RA musí být splněna čtyři kritéria, kritéria 1–4 musí být přítomna alespoň šest týdnů.

Mimokloubní postižení

Příznačným mimokloubním projevem jsou revmatoidní uzly. Jedná se o kulovité útvary velikosti hrášku, které se tvoří v podkoží, ale i ve vnitřních orgánech. Mohou působit mechanické obtíže, kolikvovat. Jejich přítomnost v plicním parenchymu někdy vytváří rtg obraz připomínající plicní metastázy.

Plice mohou být postiženy revmatickou alveolitidou či intersticiální pneumonitidou progredující do plicní fibrózy. Caplanův syndrom je kombinace pneumokoniózy a revmatoidní artritidy.

Typická postižení dalších orgánů či systémů

Srdce: endokarditida, myokarditida, perikarditida.

Cévy: vaskulitida.

Nervy: mononeuritis multiplex, neuritidy, neuropatie, cervikální myelopatie, kompresivní syndromy.

Oční projevy: episkleritidy, skleritidy.

Kosti: osteoporóza.

Ledviny: amyloidóza, poškození vlivem léků.

Svaly: svalové atrofie, myopatie.

Krev: anémie, trombocytóza, elevace zánětlivých parametrů (FW, CRP).

6. Léčba

Zcela vyléčit nemocného s revmatoidní artritidou není možné, dosahujeme jen různě dlouhých období remi-

se (kritéria úplné klinické remise – tabulka 3). U většiny nemocných vede rozvoj kloubního postižení k funkčním omezením až invaliditě. Uvádí se, že onemocnění invalidizuje 10–20 % postižených a zkracuje život průměrně o 10 let. Funkční postižení se vyjadřuje zařazením do jedné ze čtyř tříd funkční zdatnosti.

Terapeutické cíle a jednotlivé lékové skupiny používané v terapii revmatických onemocnění

Terapeutický cíl:

1. ovlivnění bolesti
2. potlačení zánětu dokumentované poklesem CRP a klinicky absencí oteklých kloubů
3. zvládnutí běžných denních aktivit
4. snaha o maximální kvalitu života.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Mají analgetický a protizánětlivý efekt. Cílem podání je zmírnění bolesti a otoku, limitem je neúčinnost na rtg progresi onemocnění. Jejich účinky vyplývají z inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX) vedoucí ke snížení produkce prostaglandinů. Nežádoucím důsledkem je gastrointestinální (GIT) a renální toxicita a alterace destičkových funkcí. Všechna klasická NSA mají některé podobné farmakokinetické vlastnosti: dobré vstřebávání, výraznou vazbu na albumin, odlišný je stupeň enterohepatální cirkulace. Obvykle se rozděluje podle chemické struktury anebo podle selektivity vůči izoenzymům COX. Větši-

Tabulka 1. V diagnostice revmatoidní artritidy se uplatňují revidovaná kritéria ARA z r. 1987 (4)

1. ranní ztuhlost trvající alespoň 1 hodinu
2. artritida alespoň 3 kloubních skupin objektivizovaná lékařem
3. artritida kloubů rukou – MCP, PIP, RC
4. symetrická artritida ověřená lékařem
5. podkožní revmatické uzly ověřené lékařem
6. pozitivní revmatoidní faktor
7. rtg změny

Tabulka 2. Třídy funkční zdatnosti u RA (4)

třída a	plná zdatnost, nemocný je schopen všech úkonů a práce
třída b	dostatečná zdatnost pro běžnou činnost, omezení v náročné práci
třída c	omezená zdatnost, zastane lehké práce; obvykle s potížemi, omezena i péče o sebe
třída d	výrazně omezená zdatnost, není schopen samostatné výdělečné činnosti, péče o sebe sama pouze v omezeném rozsahu nebo je odkázán na cizí pomoc

Tabulka 3. Kritéria ACR pro remisi. Nejméně 5 z výše uvedených kritérií musí být splněno nejméně po dobu 2 měsíců (4)

1. ranní ztuhlost nepřesahující 15 minut
2. žádná únavnost
3. žádná pohybová citlivost nebo bolestivost
4. žádné artralgie
5. žádné periartikulární zduření kolem šlachových pochev
6. FW méně než 30 mm za hodinu u žen, méně než 20 u mužů

na starších nesteroidních antirevmatik vykazuje tzv. neselektivní inhibici izoforem cyklooxygenázy COX 1 a COX 2 a z toho plynoucí poměrně značnou GIT toxicitu. Pro to se vývoj nových léčiv zaměřil na hledání látek, které by ovlivňovaly hlavně zánětem indukovanou cyklooxygenázu II. Výsledkem bylo objevení se nejprve tzv. COX 2 preferenčních léků, jejichž představiteli jsou meloxicam a nimesulid, posléze i tzv. selektivních inhibitorů cyklooxygenázy, nazývaných též coxiby. Liší se nejen nižším výskytem gastrointestinálních účinků, ale i některými farmakokinetickými parametry. Celecoxib, nové antirevmatikum, které selektivně inhibuje COX 2, je schváleno k léčbě osteoartrózy a revmatoidní artritidy. Jeho účinnost je srovnatelná s klasickými NSA (naproxen, diclofenac) při nižší toxicitě v GIT. Bezpečnost terapie celecoxibem byla cílem několika endoskopických studií a randomizované, dvojité slepé studie CLASS, která nepotvrdila na základě předchozích studií očekávaný příznivější GIT profil celecoxibu oproti komparatorům (diclofenac, ibuprofen). Běžná dávka je 200–400 mg denně. Rofecoxib je dalším představitelem této skupiny NSA. V dávce 12,5/25 mg denně je velmi dobře tolerován. V léčbě akutní bolesti jsou doporučovány i dávky vyšší, okolo 50 mg. Jeho výhodou je minimální role cytochromového systému během jeho metabolismu. Ve studii VIGOR bylo zkoumáno podání rofecoxibu u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s naproxenem, přičemž v rofecoxibové skupině bylo zjištěno překvapivě 4× více kardiovaskulárních příhod než ve skupině naproxenové. Na základě této skutečnosti upozornilo FDA na potřebu dalšího výzkumu bezpečnostních rizik léčby coxiby (5, 6, 7).

Glukokortikoidy

Používají se ve formě lokální injekce, perorální nebo pulzní intravenózní léčby. Jejich mechanismus účinku je pleiotropní, nejvýznamnější je regulace genové exprese různých působků v buňce. Boumpas a spol. prokázali, že glukokortikoidy inhibují mimo jiné i účinky nukleárního faktoru kappa B, který indukce genovou expresi různých prozánětlivých působků (IL-8, IL-6, IL-2). Cílem lokálního podání je terapie nejvíce postižených kloubů, nízké p. o. dávky mají snížit aktivitu onemocnění nebo překlenout dobu do nástupu účinku choroby modifikujících léků. Potlačení vysoké aktivity onemocnění nereagující na perorální glukokortikoidy je cílem podávání v pulzech. Destrukce kloubů však mohou progredovat i při ovlivnění příznaků onemocnění kortikoterapií. Vzhledem k přítomnosti častých vedlejších nežádoucích účinků mají být kortikoidy podávány v co nejmenších dávkách, co nejkratší dobu. Vhodné je podávání v jedné denní dávce. Známý je ulcerogenní účinek, zejména v kombinaci s NSAID, diabetogenní účinek, indukce osteoporózy, hypertenze, myopatie a další. Při pulzní terapii kortikoidy (500–1 000 mg metylprednisolonu v i. v. infusi 1× denně po dobu 3 dnů) je riziko arytmii, bradykardie, tachykardie, trombózy, hypertenzní krize či možné psychotické reakce nemocného (2, 8).

Chorobu modifikující antirevmatická léčiva (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

Skupinu tvoří léky rozdílné chemické povahy a mechanismu účinku. Chorobu modifikující antirevmatická léčiva nepatří mezi léčiva první volby, nicméně jejich včasné nasazení může výrazně zmírnit progresi onemocnění. V poslední době došlo k radikálnímu přehodnocení původních názorů v léčbě revmatoidní artritidy. Dříve preferovaný tzv. pyramidální přístup, kdy bylo doporučováno začínat terapii s nesteroidními antirevmatiky a postupně přecházet na účinnější, tzv. chorobu modifikující léky, byl nahrazen agresivnějším a podstatně účinnějším přístupem, který je založen na časném podání účinnějších DMARDs. Nástup účinku je s latencí týdnů až měsíců a přetrvává i po jejím ukončení. Podávání DMARDs je provázeno výskytem nežádoucích účinků a vyžaduje pravidelný laboratorní monitoring. Volba léku nebo i kombinace léků vychází z dosavadního průběhu onemocnění a event. i compliance (2, 3).

V současné době je považováno za účelné podávat kombinace chorobu modifikujících látek, což vede ke komplexnějšímu ovlivnění zánětlivého procesu a účinněji zabraňuje jak iniciální, tak i progresivní destrukci kloubů. Celkově došlo v posledních deseti letech k výraznému nárůstu používání metotrexátu a sulfasalazinu, naopak se ustupuje od penicilaminu a soli zlata. Antimalarika si svoje postavení v podstatě udržela. Cyklofosamid (event. azathioprin) je používán spíše u forem onemocnění s vyjádřenou vaskulitidou. V posledních letech se v paletě léčiv objevil cyklosporin a leflunomid (4, 9, 10).

Aplikace chorobu modifikujících antirevmatických léčiv se doporučuje:

1. u chorob trvale pomalu progredujících
2. při zhoršování funkčního stavu pohybového ústrojí nemocného
3. při rentgenologicky patrné progresi změn.

U forem s nižší aktivitou a bez přítomnosti negativních prognostických ukazatelů lze terapii zahájit antimalarikou nebo sulfasalazinem. Při střední aktivitě je vhodným lékem metotrexát, případně sulfasalazin nebo soli zlata. U forem refrakterních na monoterapii jedním DMARDs a s pokračující kloubní destrukcí se aplikují kombinace více DMARDs. Poměrně úspěšná je například trojkombinace bazálních léčiv: metotrexát, sulfasalazin a hydroxychlorochin. Její výhodou je poměrná bezpečnost a vysoká účinnost.

Soli zlata

Terapie solemi zlata je indikována u pacientů ve stadiu kloubních erozí, kteří nereagovali na konzervativní léčbu. Používá se ve formě perorálního auranofinu či jako aurothiomalát sodný, který je určen k i. m. aplikaci. V našich podmínkách dochází ke zřetelnému odklonu od terapie zlatem (4). Asi u 15 % nemocných lze podáváním solí zlata docílit remise onemocnění, až v 80 % případů (u pacientů, kteří terapii solemi zlata tolerují) lze docílit klinického zlepšení. Četné nežádoucí účinky limitují délku podávání.

Jedná se m. j. o alergické kožní reakce (auridy), stomatitidu, modrofialové zbarvení kůže (chryziáza), proteinurie až nefrotický syndrom, pneumonitidu, útlum krvetvorby, hepatotoxicií a poškození spermiogeneze. Dávkování: nitrosvalově 1 × týdně: dospělí: první týden 10 mg, druhý týden 20 mg, třetí a další týdny 50 mg, po navození remise 20 mg nebo 50 mg 1 × měsíčně, při relapsu se přechází opět na dávku 50 mg 1 × týdně, perorálně 3 mg 2 × denně, udržovací dávka je 3 mg denně.

Antimalarika

Antimalarika jsou poměrně slabě účinná DMARDs s dlouhým nástupem účinku, jsou však velmi dobře tolerována. S úspěchem jsou používána v kombináční terapii (3, 4). Efekt nastupuje po 4–6 měsících, účinnost antimalarik je potvrzena u 60–80 % pacientů. Mechanismus účinku antimalarik u autoimunitních onemocnění není přesně znám, je však pravděpodobně dán kumulací antimalarik v lysozomech leukocytů, fibroblastů a polymorfonukleárů. Výhodou je v některých případech i antiagregační efekt antimalarik, například v prevenci tromboembolie při totálních endoprotezách. Zástupci jsou chlorochin a hydroxychlorochin. Nežádoucí účinky: gastrointestinální obtíže s nauzeou, průjemy, exantémy, okulotoxicita (reverzibilní keratopatie nebo závažnější retinopatie). Riziko poškození lze minimalizovat pravidelnými kontrolami u oftalmologa. Výhodou i nevýhodou může být poměrně silný antiagregační účinek.

Dávkování: Obvyklá dávka chlorochinu je 250 mg denně, hydroxychlorochinu 400 mg denně. Oční vyšetření doporučujeme na začátku terapie a dále minimálně po 3–6 měsících.

Penicilamin a sulfasalazin

Penicilamin patří mezi starší DMARDs. Od jeho používání se v poslední době značně ustoupilo, což je způsobeno především závažnými nežádoucími účinky (imunokomplexová glomerulonefritida, indukce autoimunitních onemocnění: systémový lupus erythematosus). Dávkování: udržovací dávka 300–450 mg denně (10). Sulfasalazin je oblíbeným DMARDs, výhodná je dobrá tolerance, nepřítomnost mutagenního a karcinogenního účinku. Je to podvojná sloučenina, která se ve střevě působením bakterií rozkládá na kyselinu 5-aminosalicylovou (mesalazin) a sulfapyridin. Mesalazin se prakticky nevstřebává (terapie ulcerózní kolitidy), zatímco sulfapyridin se vstřebává a má antirevmatický účinek. Sulfasalazin je vhodným lékem do kombinace s ostatními DMARDs. V randomizované studii COBRA autoři porovnávali kombinovanou terapii sulfasalazinem s metotrexatem a prednisolonem s terapií samotným sulfasalazinem. Ačkoliv došlo po šesti měsících k vyrovnání klinických parametrů v obou skupinách, byla ve skupině s kombinovanou léčbou zjištěna signifikantně nižší rentgenová progresse onemocnění.

Dávkování – dospělí: Cílová dávka je asi 2–3 g denně, iniciační dávka 500 mg denně se vždy po týdně zvyšuje.

je o 500 mg, udržovací dávky, obvykle 500 mg 2× denně (3, 4, 9).

Metotrexát se v současné době stal nejpoužívanějším DMARDs. Jedná se o antimetabolit kyseliny listové; v revmatologii se podává p. o. nebo i. m. v týdenních intervalech. Metotrexát (MTX) inhibuje produkci IL 1 s ovlivněním aktivity monocytů a makrofágů. V současné době se MTX může aplikovat u silně aktivních onemocnění jako léčivo první volby. Výhodou je poměrně brzký nástup účinku (2–3 týdny od začátku podávání), dobrý efekt, tolerabilita a cena léčby. Byla prokázána účinnost MTX na rentgenovou progresi onemocnění, výhodné je i jeho podání v kombinaci. Příznivé jsou například výsledky studií s kombinovanou terapií MTX a sulfasalazin nebo MTX s cyklosporinem (2, 3, 4, 11). Přes obavy z toxicity léku je prokázáno, že pacienti léčení MTX zůstávají na léčbě v průměru 2× déle než na ostatních DMARDs. Ze závažných nežádoucích účinků jsou popisovány hematologické poruchy, pneumonitida, vznik plicních infiltrátů, jaterní fibróza nebo vzácně cirhóza (zejména u alkoholiků). U pacientů léčených metotrexátem nebyl zjištěn vyšší výskyt nádorových onemocnění (3).

Dávkování: Podává se 1× týdně buď perorálně nebo nitrosvalově. Perorálně: 2,5 mg 2–3× denně 1 den v týdnu. Dávka 15 mg týdně se považuje za středně vysokou, dávky okolo 50 mg již za vysoké. Je vhodná souběžná terapie kyselinou listovou, například v dávce 2×5 mg týdně, nikoliv v den aplikace MTX.

Cyklofosfamid

Patří mezi alkylující látky, jeho širšímu použití brání jeho toxicita, je léčivem první volby u vaskulitid. Může být podáván perorálně kontinuálně nebo periodicky nebo intravenózně v pulzech. Indikován je u revmatoidní artritidy s vaskulitidou a plicní fibrózou, Nežádoucí účinky: vedle obvyklé možnosti poškození krevetvorby (především neutropenie) může dojít ke vzniku karcinomu močového měchýře či poškození gonadálních funkcí (2).

Azathioprin

Podávaný v dávce 100–150 mg, se slabším účinkem než cyklofosfamid, se stále více používá v kombinaci s jinými DMARDs (nejčastěji s metotrexátem a sulfasalazinem). Podstatou účinku je ovlivnění funkce B lymfocytů s následnou redukcí produkce γ -globulinů a lymfocytů. V buňkách je přeměňován na 6-merkaptopurin. Z hlediska nežádoucích účinků je považován ve srovnání s cyklofosfamidem za lék bezpečnější, a proto cyklofosfamid často nahrazuje v průběhu udržovací léčby. Jedním z klíčových enzymů metabolismu azathioprinu je xantinoxidáza. Její inhibice allopurinolem vede ke kumulaci 6-merkaptopurinu s následným zvýšením rizika nežádoucích účinků. Akutní toxicita azathioprinu se zpravidla manifestuje nauzeou a zvracením, hrozí i suprese kostní dřeně (2).

Cyklosporin A

Je vyhrazen pro léčení závažnějších forem revmatoidní artritidy. Vhodná je kombinace s metotrexátem, kde se

uplatňuje komplementarita jejich mechanismů účinku. Cyklosporin patří mezi látky působící na přenos signálu z receptorů T lymfocytů do jádra, a tím blokuje geny pro produkci cytokinů (IL2, IL1, IL4, interferon γ) (13). Dávkování vychází z hodnoty 2,5 mg cyklosporinu/kg tělesné hmotnosti, postupně lze dávku dle terapeutického efektu zvyšovat až na 5 mg /kg/den. Účinnost léčby se posuzuje po 4–8 týdnech. Jestliže je dosaženo požadovaného účinku, pokračuje se v terapii stejnou dávkou, v opačném případě se dávka zvyšuje o 0,5 mg/kg a den v jednoměsíčních intervalech do maxima 5 mg/kg/den. Jestliže je maximální tolerovaná dávka podávána šest měsíců bez příznivé odpovědi, léčbu ukončíme. Pro lék je charakteristická výrazná variabilita biologické dostupnosti po p. o. podání, která se v průměru pohybuje okolo 30%. Absorpci cyklosporinu zlepšuje mikroemulzní forma (12). Cyklosporin je lékem účinným s vlivem na rentgenovou progresi onemocnění (14, 16). Lék lze s úspěchem kombinovat s metotrexátem u pacientů s těžkou RA, kde terapie samotným MTX nebyla dostatečně účinná. Terapeutické monitorování hladiny cyklosporinu není nutné, u všech pacientů je nutné sledování zejména renálních funkcí (plazm. kreatinin, urea, minerály). Z nežádoucích účinků jmenujeme hlavně hypertenzi a nefrotoxicitu, indukci jaterní léze a hyperplazii dásní. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a plazmatické koncentraci. Azolová antimykotika, verapamil, diltiazem, nifedipin, chinolony, statiny a další látky, jako např. grapefruitový džus, zvyšují biologickou dostupnost, plazmatické hladiny a výskyt některých nežádoucích účinků cyklosporinu (1, 12, 17).

Poměrně nově se na našem trhu objevil preparát **leflunomid**. Jedná se o derivát izoxazolu, mechanismem účinku je inhibice syntézy pyrimidinů v aktivovaných T buňkách. K tomu dochází inhibicí enzymu dihydroorotátdehydrogenázy. Je to prodrug, ve střevu a játrech se metabolizuje na aktivní formu. Eliminační poločas je dva týdny. Po úvodní dávce 100 mg během třech dní zpravidla pokračujeme udržovací dávkou 20 mg denně. Leflunomid ovlivňuje rentgenovou progresi srovnatelně s metotrexátem. V našich podmínkách je použití vyhrazeno pro pacienty s revmatoidní artritidou, kteří byli v minulosti prokazatelně léčeni dvěma léky ze skupiny DMARDs, které neměly dostatečný efekt, přičemž jeden z nich by měl být metotrexát. Leflunomid se tedy v podstatě stal alternativou MTX v monoterapii RA, a to u pacientů, kteří MTX buď nesnášejí, nebo kde nemá dostatečný účinek. Je popisován i příznivý efekt kombinace leflunomidu a MTX, ačkoliv tato kombinace není z důvodů možné hepatotoxicity paušálně doporučována. Leflunomid má i další nežádoucí účinky, také patří mezi teratogeny a je nutná antikoncepce. Vzhledem k dlouhému poločasu se u žen doporučuje dvouletý interval mezi vynecháním terapie a početím a navíc odstranění části metabolitů leflunomidu vazbou na cholestyramin, tzv. wash out (18, 19, 20).

U nejzávažnějších forem RA se uplatňuje tzv. biologická léčba: Strategii biologické léčby je blokovat účinek některých cytokinů. Jedná se v současné době o neefektivnější možnost ovlivnění RA. Fyziologická regulace tvorby cytokinů je řízena na více úrovních, například sekrecí antago-

nistů cytokinových receptorů a tvorbou rozpustných cytokinových receptorů, jako je solubilní receptor pro TNF α (sTNF-R). Monoklonální protilátka proti TNF α byla prvním klinicky hodnoceným typem. Nejvíce je známo o protilátce cA2 (infiximabu). **Infiximab** je chimerická protilátka, která obsahuje 75 % lidského a 25 % myšního proteinu. Její účinek nastupuje velmi rychle (do 14 dnů) a je klinicky zřetelně výraznější než účinek např. metotrexátu či sulfasalazinu. Dochází ke zpomalení až zastavení rentgenové progresy onemocnění (21). Infiximab je používán v léčbě revmatoidní artritidy i v České republice ve specializovaných centrech. Ve Spojených státech je FDA schválena k léčbě revmatoidní artritidy i plně humánní monoklonální protilátka D2E7 (adalimumab) (22). Jinou cestou blokády TNF je jeho neutralizace solubilním receptorem. **Etanercept** je geneticky manipulovaný solubilní receptor pro TNF α , vzniklý spojením rekombinantního TNF receptoru p 75 s lidským IgG 1, který váže a inaktivuje TNF α . Ve dvou multicentrických, placebem kontrolovaných studiích byla prokázána klinická účinnost etanerceptu u refrakterní revmatoidní artritidy a dalších systémových onemocněních pojiva. Klinicky účinná je jak monoterapie, tak i kom-

binace s MTX. V současné době je schválen v ČR k léčbě refrakterní RA, u které došlo v minulosti k selhání léčby nejméně 2 DMARDs (3, 4). Infiximab se podává v dávce 3 mg/kg v intervalu 0–2–6 týdnů a dále po 8 týdnech. Etanercept je podáván subkutánně v dávce 25 mg 2 × týdně. Obě zmíněné látky mohou indukovat vznik protilátek proti DNA, vznik systémového lupusu je popisován jen v ojedinělých případech. Za kontraindikaci podání těchto přípravků jsou považovány závažné infekce jako sepse, abscesy a oportunní infekty. Proto je třeba před léčbou u pacientů podrobně monitorovat infekce včetně tuberkulózy. U všech pacientů se doporučuje před zahájením léčby provedení screeningového vyšetření na TBC. U neaktivní formy tuberkulózy je třeba před zahájením léčby infiximabem začít profylaktickou antituberkulózní terapií (4).

V léčbě revmatoidní artritidy se neobejdeme bez použití řady léků z jiných terapeutických skupin: například antiulceróz, léků k ovlivnění osteoporózy, antibiotik atd. Svoje místo v terapii má též léčba fyzikální, rehabilitační, režimová opatření a edukace pacienta. V některých případech je vhodná chirurgická léčba nebo radiační synovektomie.

Literatura

- Vencovský J. Systémová autoimunitní onemocnění minimum pro praxi. I vyd Praha, Triton 1998.
- Pavelka K, et al. Pokroky v revmatologii. 1 vyd Praha Alter 1996.
- Pavelka K. Terapie revmatoidní artritidy. Remedia 2003; 1: 23–34.
- Pavelka K. Revmatoidní artritida. Practicus 2003; 1: 39–42.
- Olejárková M. Nesteroidní antirevmatika v terapii revmatických onemocnění. Remedia 2002; 12: 349–355.
- Bennet A. Overview of nimesulide. Rheumatology 1999; 38 (suppl 1): 1–3.
- Hallyar J, Bjarnason I. NSAIDs, COX-2 inhibitors, and the gut. Lancet 1995; 346: 521–522.
- Lee JJ, Burckart GJ. Nuclear factor kappa-B: Important transcription factor and therapeutic target. J Clin Pharmacol 1998; 38: 981–993.
- Pavelka K. Sulfasalazin v léčbě revmatických onemocnění. Čes Revmatol 1998; 6: 113–122.
- The multicentre trial group. Controlled trials of D-penicillamine in severe rheumatoid arthritis. Lancet 1973; 1: 275–280.
- Weiblat ME, Kaplan M, Germain BF, et al. Methotrexat in rheumatoid arthritis: a five year prospective multicentre study. Arthritis Rheum 1994; 37: 1492–1498.
- Mařha V, et al. Cyklosporin A. Praha: Avicenum 1994.
- Dostál C. Imunologie revmatických chorob: cyklosporin a FK 506. Medicina 1998; 9: 21.
- Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1990; 335: 1051–1055.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1995; 333: 137–141.
- Pavelka K. Cyklosporin v léčbě revmatoidní artritidy. Čes Revmatol 1997; 7: 120–126.
- Stocley IH. Drug interactions. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1996.
- Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: A review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs 1999; 58: 1137–1164.
- Emery P. Disease modification in rheumatoid arthritis with leflunomide. Scan J Rheumatol 1999; 28 Suppl. 112: 9–14.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double blind, randomized, multicentre trial. European leflunomide Study Group. Lancet 1999; 353: 259–266.
- Carteron NL. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. Molecular Medicine Today 2000; 6: 315–323.
- Salfeld J, et al. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. Arthritis Rheum 1998; 41: (suppl. 9) 57.