

Farmakoterapia zápalových reumatických chorôb

PharmDr. Tatiana Geročová, PhD.

Ústav farmácie Lekárskej fakulty SZU, Bratislava

Zápalové reumatické choroby podľa Deckerovej klasifikácie reumatických chorôb sa sústreďujú v skupine difúzných chorôb spojiva, spondylartritíd a artritíd spojených s prítomnosťou infekčného agensa. Primárnym miestom patologického zápalu je synoviálne tkanivo, hlavným klinickým znakom je artritída. Cieľom farmakoterapie je zasiahnuť do prebiehajúcich zápalových a imunopatologických procesov tak, aby sa dosiahla remisia alebo aspoň zníženie laboratórnej a klinickej aktivity choroby, zabránilo sa rádiologickým zmenám a funkčnému postihnutiu kĺbov a tým vzniku invalidity pacientov. Takýto chorobu modifikujúci efekt majú bazálne lieky syntetické (DMARD: metotrexát, sulfasalazín, antimalariká, leflunomid) a biologické (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, belimumab, ustekinumab). Keďže nástup ich účinku prichádza o niekoľko týždňov až mesiacov, kombinujú sa s nesteroidnými antiflogistikami a glukokortikoidmi ako symptomaticky pôsobiace lieky. Poznanie farmakoterapeutických postupov liečby reumatických chorôb lekárom vydávajúcim lieky pacientovi pomôže zvýšiť *compliance* pacienta k liečbe a možnosť častejších konzultácií ako s lekárom pomôže pacientovi aj z psychickej stránky naučiť sa žiť čo najplnohodnotnejšie so svojou chorobou a jej liečbou.

Kľúčové slová: reumatické choroby, nesteroidné antiflogistiká, glukokortikoidy, chorobu modifikujúce lieky, biologická liečba.

Pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases

Inflammatory rheumatic diseases according to the Decker classification are included in the groups of diffuse connective tissue diseases, spondylarthritis and arthritis associated with the presence of an infections agens. The primary place of pathological inflammation is the synovial tissue, the main clinical sign is arthritis. The aim of pharmacotherapy is to affect the inflammatory and immune pathological processes to achieving remission or at least decreasing the laboratory and clinical disease activity, preventing radiological and functional changes in affected joint sand thus formatting of disability patients. Such disease-modifying effect have the basal drugs, synthetic (DMARD: methorexate, sulfasalazine, antimalarics, leflunomide) and biological (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, belimumab, ustekinumab). Since their effect appear after weeks or months of treatment, there are combined with nonsteroidal antiphlogistics and glucocorticoids asymptotically acting drugs. Knowledge of pharmacotherapies treatment of rheumatic diseases pharmacist issuing medication to a patient, help increase patient *compliance* to treatment and the possibility of more frequent consultations as a doctor helps the patient also mentally learn fully valuable live with their disease and her treatment.

Key words: rheumatic diseases, nonsteroidal antiphlogistics, glucocorticoids, disease modifying antirheumatic drugs, biological therapy.

Via pract., 2014, 11(6): 230–237

Úvod

Skupina reumatických chorôb zahŕňa približne 200 nozologických jednotiek a syndrómov. Základná klasifikácia reumatických chorôb (Deckerova klasifikácia) je uvedená v tabuľke 1 (1). Niektoré reumatické choroby (RCH) majú zápalový pôvod, iné sú nezápalového pôvodu.

Zápalové reumatické choroby sa sústreďujú v skupine difúzných chorôb spojiva, spondylartritií a artritíd spojených s prítomnosťou infekčného agensa. Charakterizuje ich chronický priebeh s pretrvávajúcou alebo kolísavou aktivitou a s tendenciou k progresii klinických a rádiologických znakov vyúsťujúcich do deštrukcie postihnutých štruktúr. Hlavným klinickým znakom týchto chorôb je artritída. Prejavuje sa bolesťou kĺbu spojenou s rannou stuhnutosťou, ktorých intenzita a dĺžka trvania korelujú s aktivitou choroby, ďalej opuchom, zateplením kože nad kĺbom, obmedzením pohybovej funkcie a v určitých prípadoch (septická artritída a akútne dnový záchvat) aj začervenaním kože

nad postihnutým kĺbom. Intenzita bolesti môže kolísat v priebehu dňa, a ak sa artritída nelieči dostatočne efektívne, pretrváva týždne až mesiace. Cieľom farmakoterapie zápalových RCH je znížiť laboratórnu aj klinickú zápalovú aktivitu choroby, zabrániť röntgenovým (rtg) zmenám, a tým zmierniť alebo úplne zabrániť funkčnému postihnutiu kĺbov a vzniku invalidity pacientov. Pre lepšie pochopenie princípov farmakoterapie zápalových RCH **je potrebné poznať patogénnu dejov** pri nich prebiehajúcich.

Hlavným miestom patologického procesu pri zápalových RCH je synoviálne tkanivo kĺbov, šlachových puzdier a búr. V **zápalom postihnutej synoviálnej membráne** sú prítomné aktívované makrofágy, mastocyty, T- a B-lymfocyty, dendritické a ďalšie imunokompetentné bunky, ktoré uvoľňujú cytokín **tumor nekrotizujúci faktor** α (TNF α). TNF α stimuluje tvorbu ďalších zápalových cytokínov, interleukínov (IL-1, IL-6, IL-8), prostaglandínu PGE $_2$ a prostacyklínu PGI $_2$, kyslíkových a hydroxylových radikálov, induku-

je metaloproteinázy, kolagenázy a apoptózu buniek, podporuje uvoľňovanie oxidu dusnatého, umožňuje pôsobenie adhézných molekúl na endotelové bunky a zvyšuje cievnu permeabilitu. Niektoré z vytvorených mediátorov aktivujú kĺbové nociceptory a vyvolávajú **bolesť**, iné znižujú prah nociceptorov na bolesť a spôsobujú ich periférnu senzibilizáciu. Aktivácia kĺbových nociceptorov vedie následne cez synaptické spojenia k aktivácii neurónov zadných rohov miechy. Pri pokračujúcom prúde aktivačných stimulov na nociceptory dochádza postupne k funkčným aj morfológickým zmenám neurónov zadných rohov miechy, čo vedie k viacnásobnému zvýšeniu intenzity aj trvania neuronálnej odpovede, a to aj po skončení trvania stimulácie, čo je základným mechanizmom vzniku centrálnej senzibilizácie, hyperalgie a alodynie. Nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku je príčinou **rannej stuhnutosti** kĺbov. Synoviálna membrána má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupavky v synoviálnych kĺboch.

V dôsledku zápalu synoviálnej membrány sa narúša výživa chrupavky a drenáž kĺbovej dutiny a chrupavka je postupne ničená. V mieste spojenia chrupavky s membránou sa tvorí granulačné tkanivo (pannus), ktoré sa rozširuje na chrupavku a postupne ju nahrádza. Sekundárne bývajú postihnuté aj kĺbové puzdrá, šlachy, ligamenty, labrá a disky. Zápalom zmenená synovia preniká aj do okolitých tkanív a ničí ich. Chronická neliečená synovitída vedie k vzniku **erózií** chrupavky a marginálnej kosti s následnou **deštrukciou kĺbov** a ich **dysfunkciou**. Ak dôjde počas liečby k potlačeniu synovitídy, dochádza k zmierneniu bolesti, stuhnutosť a zlepšeniu funkcie a následne k zníženiu invalidity a mortality pacientov. Poznanie týchto patologických procesov nám umožňuje cielene do nich farmakoterapeuticky zasiahnuť (2 – 5).

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída (RA) je najčastejšou zápalovou RCH. Je to chronická multisystémová autoimunitná choroba, ktorá **postihuje predilekčne synoviálne kĺby** (periférne kĺby na rukách a nohách), ale môže postihnúť aj vnútorné orgány, hlavne cievy, srdce, pľúca. Charakterizuje ju tvorba protilátok proti ľudskému imunoglobulínu IgG, ktoré sa označujú ako reumatoidné faktory (6). Etiológia RA je dosiaľ nejasná, zrejme ju spúšťa exogénny faktor (najčastejšie bakteriálna alebo vírusová infekcia) u geneticky predisponovaných osôb. Podstatný podiel na tejto predispozícii má asociácia s antigénom HLA-DR4 a HLA-DR1 (7). Prezentované antigény sú následne rozpoznané T-lymfocytmi, ktoré sériou interakcií s ďalšími imunokompetentnými bunkami spúšťajú kaskádu dejov opísaných vyššie.

Od aktivity RA závisia funkčné zmeny na kĺboch. Pri potlačení aktivity choroby na jej začiatku sú funkčné zmeny reverzibilné. V neskoršom priebehu choroby funkčný pokles závisí od už vzniknutých morfológických zmien a funkčné zmeny sú reverzibilné už len čiastočne. **Cieľom liečby** RA je preto dosiahnuť remisiu alebo aspoň znížiť aktivitu choroby čo najskôr, keďže sa vie, že rtg zmeny vznikajú veľmi skoro po prepuknutí choroby. Bazálnu liečbu je potrebné nasadiť často ešte pred stanovením definitívnej diagnózy a dôležité je použiť dostatočné dávky liekov na dosiahnutie remisie. Pod bazálnou liečbou rozumieme použitie choroby modifikujúcich liekov (DMARD – *Disease modifying antirheumatic drugs*), ktoré zásahom do imunopatogenetických procesov sú schopné ovplyvniť laboratórnu aj klinickú aktivitu a majú vplyv aj na rtg progresiu choroby. Keďže nástup ich účinku nastáva o niekoľko týž-

Tabuľka 1. Základná klasifikácia reumatických chorôb (Deckerova klasifikácia)

		Reumatoidná artritída Sjögrenov syndróm Systémový lupus erythematosus Polymyozitída a dermatomyozitída Systémová skleróza Difúzna fasciitída Juvenilná idiopatická artritída Vaskulitída a iné vaskulopatie Prekryté syndrómy Polymyalgia rheumatica, panikulitída
I. Celkové (difúzne) choroby spojivových tkanív		
II. Artritídy so spondylitídou (spondylartritídy)	Ankylozujúca spondylitída Reiterov syndróm Psoriatická artritída Enteropatické artritídy	
III. Osteoartróza	Primárna a sekundárna	
IV. Reumatické syndrómy viazané na prítomnosť infekčného agensa	Infekčné artritídy	Gonokoková artritída Tuberkulóza artritída Artritída pri lymsej borelióze Mykotické osteoartikulárne infekcie Vírusové artritídy Reumatická horúčka
V. Metabolické a endokrinné choroby spojené s reumatickými stavmi	Reaktívne artritídy Kryštalické artropatie Artropatie pri endokrinných chorobách	Dna Chondrokalcinóza Hyper- a hypoparatyreóza Hyper- a hypoparatyreóza Akromegália Diabetes mellitus
VI. Nádory spojivového tkaniva		
VII. Neurovaskulárne syndrómy	Charcotov kĺb Útlakové syndrómy Algodystrofický syndróm	Syndróm karpálneho tunela Syndróm rameno-ruka
VIII. Choroby kostí a chrupavky	Osteoporóza, osteomalácia, osteonekróza, difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza, Pagetova choroba kostí	
IX. Mimokĺbový reumatizmus	Fibromyalgia, bolesti chrbta a kostrče, syndróm bolestivého ramena, entezopatie, tendinitída a tenosynovitída, burzitída	
X. Rôzne stavy spojené s kĺbovými prejavmi	Palindromický reumatizmus, reumatické syndrómy vyvolané liekmi, zranenia, sarkoidóza, hypovitaminóza C	

dňov až mesiacov v závislosti od použitého lieku, musí sa kombinovať ich použitie s nesteroidnými antiflogistikami a glukokortikoidmi. Hodnotenie účinnosti liečby sa vykonáva po 3 mesiacoch. V prípade neúčinnosti monoterapie sa pristupuje ku kombinácii DMARD, k výmene lieku za iný DMARD alebo sa použijú biologické DMARD, tzv. biologická liečba (5).

Nesteroidné antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká (NSA) predstavujú taktický prostriedok liečby, ktorého cieľom je zmiernenie bolesti, zníženie prejavov zápalu

(zmenšenie rannej stuhnutosť) a optimalizácia kvality života pacientov do nástupu účinku bazálnych liekov. Ich **účinkom je len symptomatický**, neovplyvňujú laboratórnu aktivitu ani rtg progresiu choroby. Nástup analgetického účinku NSA možno očakávať v priebehu niekoľkých minút až hodín po užití lieku a nástup protizápalového účinku možno očakávať pri kontinuálnom užívaní do 7 – 14 dní. Odpoveď pacientov na liečbu NSA je rôzna. Je potrebné nájsť pre každého pacienta optimálne NSA, spôsob podania a dávkovací režim tak, aby bola znížená bolesť na prijateľnú úroveň pri minimálnych nežiaducich účinkoch

Tabuľka 2. Rozdelenie NSA podľa plazmatického eliminačného polčasu

Krátky polčas	< 4 hod.	ibuprofén, flurbiprofén, ketoprofén, dexketoprofén, kys. tiaprofénová, diklofenak
Stredný polčas	4 – 12 hod.	aceklofenak, celekoxib
Dlhý polčas	> 12 hod.	naproxén, meloxicam, piroxikam, etorikoxib

Tabuľka 4. Rozdelenie NSA podľa selektivity ku COX-2

Neselektívne inhibitory COX	ibuprofén, flurbiprofén, diklofenak, naproxén, indometacín, piroxikam, dexketoprofén
Preferenčné inhibitory COX-2	meloxicam, nimesulid
Vysoko selektívne (špecifické) inhibitory COX-2	koxiby 1. generácie: celekoxib, rofekoxib koxiby 2. generácie: etorikoxib, lumirakoxib, valdecoxib a jeho <i>prodrug</i> parecoxib

(NÚ). O tom, či NSA je účinné, respektíve či sa má zameniť za iné, sa rozhoduje po 2 – 3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky. Nikdy sa nekombinujú rôzne druhy NSA, ani v prípade rozdielnej cesty podania.

NSA majú rôznu chemickú štruktúru, podobné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, podobný mechanizmus účinku a liečebný efekt. Rozdelenie NSA **podľa plazmatického eliminačného polčasu** je uvedené v tabuľke 2. Účinok NSA je komplexný a okrem inhibície enzýmu cyklooxygenázy (COX) sa uplatňujú aj iné **mechanizmy účinku** (tabuľka 3). Rozdelenie NSA **podľa pomeru inhibície COX-1 a COX-2** (podľa selektivity ku COX-2) je uvedené v tabuľke 4. Preferenčné NSA vo vyšších dávkach inhibujú okrem COX-2 aj COX-1 a oproti neselektívnym NSA majú lepšiu gastrointestinálnu (GIT) znášanlivosť a menej ovplyvňujú zrážavosť krvi. **Koxiby** v celej šírke inhibujú iba COX-2, čím majú výhodu nízkeho stupňa gastrototoxicity, neovplyvňujú ani agregabilitu trombocytov a riziko nefrotoxicity je u nich porovnateľné s neselektívnymi NSA. V klinických štúdiách bolo zistené zvýšené riziko kardiovaskulárnych (KVS) NÚ koxibov. Koxiby 2. generácie okrem periférneho analgetického a protizápalového účinku majú aj centrálny analgetický účinok, ktorý sprostredkuje inhibícia COX v zadných rohoch miechy. Pri používaní NSA treba počítať s liekovými interakciami a NÚ, ktoré pacienti často podceňujú. (5, 6, 8).

Tabuľka 5. Rozdelenie GK podľa času celkového pôsobenia

Krátkodobé pôsobiacie	8 – 12 hod.	hydrokortizón, kortizón
Strednodobé pôsobiacie	12 – 36 hod.	prednizón, prednizolón, metylprednizolón, triamcinolón
Dlhodobé pôsobiacie	> 36 hod.	dexametazón, betametazón

Tabuľka 6. Režimy užívania GK

Nepretržitý režim	denná dávka sa podáva niekoľkokrát v priebehu dňa, pričom večerná dávka je najnižšia
Diurnálny režim	podáva sa jedna denná dávka v ranných hodinách s ohľadom na diurnálny rytmus produkcie endogénnych steroidov
Alternatívny režim	dvojitá dávka sa podáva každý druhý deň
Intermitentný režim	podávanie v priebehu 2 – 3 dní a potom 2 – 3 dni pauza

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) patria medzi **najúčinnnejšie symptomaticky pôsobiace lieky** a sú súčasťou imunosupresívnej a protizápalovej liečby RA. Produkujú proteín lipokortín, ktorý inhibuje fosfolipázu A₂, a tým blokuje tvorbu prostaglandínov a leukotriénov. GK tiež blokujú transkripciu génov kódujúcich zápalové IL a cytokíny a inhibujú funkciu a počet lymfocytov (T aj B buniek), neutrofilov, monocytov a makrofágov (9). Pri ich podávaní rýchlo ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy aj systémové prejavy (únava, malátnosť). Môžu sa upraviť aj laboratórne parametre, ale nepreukázal sa jasný účinok liečby na rtg progresiu choroby. Klinický efekt GK sa prejavuje na začiatku choroby a po istom čase sa stráca, preto sa aplikujú len v zmysle **premostujúcej liečby**, t. j. **do nástupu účinku DMARD**. Vzhľadom na ich pleiotropný fyziologický účinok (protizápalový, imunologický, metabolický, spätňoväzobno-inhibičný na funkciu hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovej osi) je potrebné pri liečbe GK riadiť sa určitými zásadami v záujme pacienta. Medzi ne patrí najmä zásada podávať najnižšie účinné dávky GK a podávať ich len čo najkratší čas, aby sa obnovila potlačená funkcia osi. Pri terapeutickom pláne sa treba riadiť obdobím celkového pôsobenia jednotlivých GK (tabuľka 5). Z hľadiska dávkovania sa rozdeľujú terapeutické dávky GK na:

Tabuľka 3. Mechanizmus účinku NSA

- Inhibícia syntézy prostaglandínov (inhibícia COX)
 - Inhibícia syntézy cytokínov, leukotriénov
 - Blokáda membránových enzýmov (NADPH-oxidáza leukocytov, fosfolipáza C makrofágov)
 - Blokáda oxidačnej fosforylácie v mitochondriách
 - Inhibícia uvoľnenia lyzozómových enzýmov
 - Blokáda superoxidových radikálov
 - Inhibícia aktivity polymorfonukleárov
 - Inhibícia syntézy indukovateľného NO-syntázy
- *nízke dávky* – dávka ekvivalentná 7,5 mg/deň prednizónu
 - *stredné dávky* – dávka ekvivalentná 7,5 – 30 mg/deň prednizónu
 - *vysoké dávky* – dávka ekvivalentná 30 – 100 mg/deň prednizónu

V liečbe RA sa najčastejšie používajú dlhodobé nízke dávky GK (do 10 mg/deň), označované ako **liečba malými dávkami** (*low dose steroids*). Pomocou malých dávok sa dá zvládnuť väčšina artritických prejavov, s výnimkou mimokĺbových prejavov, ako sú vaskulitída či serozitída, pri ktorých sa používajú vyššie dávky. GK sa môžu užívať v rôznych režimoch (tabuľka 6).

Jednou z liečebných alternatív je aj použitie vyšších dávok GK na začiatku liečby (40 – 60 mg/deň) s postupnou refrakciou na nízke dávky počas niekoľkých mesiacov.

Pulzná liečba vysokými dávkami GK sa používa pri vysokej aktivite choroby a v prítomnosti mimokĺbových prejavov. Intravenózne (i. v.) sa podávajú 1 – 3 pulzy solubilných GK, najčastejšie metylprednizolónu. Najviac sa osvedčili 3 pulzy po 1 000 mg v režime 2. deň, ale možné je použiť aj menšie dávky (250 – 500 mg). Boli opísané dobré výsledky aj pri sérii tzv. minipulzov, kedy sa podáva 3 – 5 infúzií so 100 mg metylprednizolónu.

Pri intraartikulárnej aplikácii (i. a.) GK sa používajú depotné lieky s pomalým uvoľňovaním liečiva (metylprednizolón, betametazón, triamcinolón) a odporúčané sú pri perzistujúcej synovitíde na ošetrenie aktívnych kĺbov. Ich lokálny účinok je silný a dočasný (3 – 4 týždne). Interval podania ďalšej injekcie GK do toho istého kĺbu by nemal byť kratší ako 3 mesiace a opakovať ho možno 3- až 4-krát ročne.

Pri dlhodobom užívaní majú GK rad **NÚ**, ktoré sú závislé od dávky. Uvedené sú v tabuľke 7. Nielen chronická kortikoterapia, ale aj prítomnosť samotnej zápalovej RCH zvyšuje riziko výskytu osteoporózy. U pacientov liečených GK už od dávky 5 mg/deň prednizónu je preto dôležité **substituovať vápnik a vitamín D**. Nevýhodou dlhobodej liečby GK najmä pri perorálnom (p. o.) užívaní je závislosť a nechota pacientov liečbu prerušiť (4 – 6).

Chorobu modifikujúce antireumatické lieky

Chorobu modifikujúce antireumatické lieky (DMARD) sú **strategickým prostriedkom liečby** zápalových RCH. V súčasnosti sa už nepoužíva podávanie DMARD v prerušovaných kúrach, ale odporúča sa ich dlhodobé kontinuálne podávanie, a to aj vtedy, ak nastane subjektívne aj objektívne zlepšenie stavu pacienta. Jednotlivé DMARD sa navzájom líšia nástupom účinku, toxicitou a NÚ.

V minulosti sa používali ako DMARD dnes už do istej miery obsolentné a hlavne relatívne toxické liečivá: **soli zlata, azatioprin, cyklofosfamid, cyklosporín a D-penicilamin** (ďalej v texte označované ako **imunosupresíva**). Ich úloha v súčasnej reumatológii sa neustále znižuje a ich použitie je vyhradené na zvláštne situácie a závažné stavy, napríklad pri RA komplikovanej systémovými prejavmi.

Klasický algoritmus liečby včasnej aktívnej RA prezentuje **metotrexát ako liek voľby**. V prípade neúčinnosti monoterapie sa pristupuje k výmene za iné DMARD (sulfasalazín, leflunomid) alebo ku **kombinácii DMARD**, pri ktorej sa preukázala lepšia účinnosť. Najviac dôkazov o účinnosti existuje pri kombinácii metotrexátu so sulfasalazínom a hydroxychlorochínom pri nezvýšenej toxicite. Účinná je aj kombinácia metotrexátu s leflunomidom pri dodržaní určitých bezpečnostných zásad. Existujú tri princípy stratégie kombinovanej liečby (tabuľka 8). Rozhodnutie o stratégii liečby je individuálne, závisí od aktivity choroby, výskytu nepriaznivých prognostických znakov a prítomnosti orgánových manifestácií. V súčasnosti sa preferuje agresívnejší prístup k liečbe, ktorého cieľom je čo najskôr dosiahnuť remisiu alebo aspoň nízku aktivitu choroby (5, 6).

Metotrexát. Metotrexát (MTX; **Metoject, Trexan**) tvorí pilier bazálnej liečby a v súčasnosti sa pokladá za jeden z najúčinnnejších bazálnych liekov RA. Používa sa aj pri iných zápalových artropatiách, napríklad juvenilnej idiopatickej artritíde (JIA) a psoriatickej artritíde (PsA).

Z chemického hľadiska je antimetabolitom kyseliny listovej. **Mechanizmus účinku** MTX pri liečbe RA nie je úplne jasný, je rovnako rôznorodý ako mechanizmus samotnej choroby. MTX inhibuje enzýmy podieľajúce sa na metabolizme purínov, čo vedie k hromadeniu adenosínu, ktorý má protizápalové účinky, ďalej inhibuje aktiváciu T buniek, moduluje pôsobenie cytokínov, inhibuje COX a lipooxygenázu, potláča expresiu adhézných molekúl a indukuje apoptózu.

V liečbe autoimunitných chorôb sa aplikuje MTX **vo forme malých pulzov, 1-krát týždenne, v dávke medzi 7,5 – 25 mg**. Môže sa apli-

Tabuľka 7. Nežiaduce účinky GK

Účinky na GIT	dyspepsia, pyróza, gastritída, erózie, ulcerácie, krvácanie
Negatívny vplyv na kosť	GK indukovaná osteoporóza, porotické zlomeniny, osteonekróza
Metabolické a endokrinné účinky	nadváha, steroidný diabetes, hyperlipidémia
Účinky na KVS	hypertenzia, retencia vody, arytmie, akcelerácia aterosklerózy
Účinky na oči	katarakta, glaukóm
Kožné účinky	porucha hojenia rán, strie, hirsutizmus, steroidné akné, papierová koža, ekchymózy
Neuropsychiatrické účinky	bolesti hlavy, výkyvy nálad, psychózy, insomnie

Tabuľka 8. Stratégie kombinovanej liečby DMARD

Paralelná liečba	súčasné podávanie viacerých DMARD
Step down liečba (schéma „obrátenej pyramídy“)	začína sa kombináciou DMARD a po dosiahnutí klinického efektu sa postupne vysadzujú jednotlivé DMARD
Step up liečba	začína sa monoterapiou a v prípade nedostatočného účinku sa postupne pridávajú ďalšie DMARD do kombinácie

kovať p. o., intramuskulárne (i. m.) a subkutánne (s. c.). Liečba sa začína skoro, iniciálna dávka býva 7,5 – 10 mg/týždeň a dva mesiace sa čaká na účink, keďže nástup účinku MTX býva 6 – 8 týždňov. Potom sa zvyšuje dávka o 2,5 – 5,0 mg/týždeň 1-krát mesačne až do dosiahnutia liečebného efektu. Pacient ďalej zostáva niekoľko mesiacov na tejto dávke a potom nasleduje pokus o pomalé zníženie a nájdenie minimálnej účinnej udržiavacej dávky. Tento postup sa používa najmä u ambulantne liečených pacientov a forma liečby je p. o. Druhou alternatívou je začatie liečby vyššími týždennými dávkami (20 – 30 mg) a po dosiahnutí účinku sa dávka zníži na minimálnu účinnú. Tento spôsob sa používa pri hospitalizácii pacienta a MTX sa aplikuje injekčne. Pri p. o. forme MTX sa vyskytuje rôzna biologická dostupnosť liečiva u pacientov a často sa objavujú GIT NÚ (stomatitída, dyspepsia, nauzea, anorexia). Parenterálna aplikácia (i. m., s. c.) znižuje výskyt GIT NÚ, liečba je účinnejšia vzhľadom na vyššiu biologickú dostupnosť a účinok je rýchlejší. Častými NÚ MTX sú aj neutropénie a trombocytopenie, bolesť hlavy a únava, erytém, pruritus, alopecia a pľúcne NÚ, ktoré je potrebné odlíšiť od pľúcneho postihnutia samotnou RA. Často diskutovanou je hepatálna toxicita MTX. Vzhľadom na uvedené NÚ je potrebné počas liečby monitorovať u pacientov krvný obraz, chemicky moč a močový sediment a biochemické parametre (urea, kreatinín a pečeňové transaminázy). **Účinnou prevenciou NÚ MTX je suplementácia kyselinou listovou** v dávke 10 – 30 mg 1-krát týždenne, ale v iný deň ako MTX, pričom sa odporúča taká istá dávka kyseliny listovej ako MTX.

V prípadoch nedostatočného účinku monoterapie MTX alebo kombinovanej liečby viacerými DMARD sa pristupuje k použitiu biologickej liečby. MTX býva súčasťou tejto liečby,

jeho kombinácia s biologickými liekmi má vyššiu účinnosť ako monoterapia a bráni vzniku niektorých NÚ (5, 6).

Sulfasalazín. Sulfasalazín (SAS) je efektívny bazálny liek pri RA, ale aj pri spondylartritídach alebo periférnej PsA.

Je kombináciou sulfapyridínu a kyseliny 5-aminosalicylovej (mesalazínu), na ktoré sa rozkladá pôsobením črevnej mikroflóry. **Mechanizmus účinku** SAS nie je úplne jasný, ide o účinok na komplement, koaguláciu, fibrinolytický a kinínový systém a celkový účinok na začiatočnú imunitnú odpoveď. Narušením funkcie neutrofilov spôsobuje zníženie ich migrácie na miesto zápalu a aj ich funkciu v mieste zápalu. Inhibuje interleukínom-2 indukovanú proliferáciu B buniek a zníženie hladín reumatoidných faktorov a imunoglobulínov poukazuje na účinky aj na samotné B bunky. SAS inhibuje proliferáciu fibroblastov a znižuje tvorbu zápalových cytokínov a metaloproteináz.

Ako **monoterapia** sa používa pri liečbe pacientov s menej aktívnou RA alebo pri nemožnosti použitia MTX pri viac aktívnej chorobe (napríklad chronické uroinfekcie u starších pacientov). Je veľmi výhodným a účinným liekom pri RA v starobe. **V kombinácii** má svoje nezapustiteľné miesto aj pri veľmi aktívnej chorobe s radom nepriaznivých prognostických znakov.

Dávkuje sa vzostupne. Liečba SAS sa začína dávkou 500 mg/deň a približne po týždni stúpa dávka o 500 mg až do konečnej dávky 2-krát 1 000 mg. V prípade nedostatočného efektu sa môže dávka zvýšiť na prechodné obdobie (najviac 2 – 3 mesiace) na 3 000 mg/deň. Postupné dávkovanie má význam hlavne pre GIT toleranciu liečby. Klinický účinok SAS možno očakávať v priebehu 6 – 8 týždňov od začiatku aplikácie. Z NÚ je najzávažnejšia myelotoxicita (leukopénia,

neutropénia) a najčastejšími sú bolesť hlavy, GIT NÚ a z kožných hlavne toxoalergický exantém (reakcia na sulfónamidovú skupinu). V prvých mesiacoch liečby môže dôjsť aj k miernemu vzostupu pečeňových transamináz, preto je dôležité počas liečby SAS monitorovať u pacientov hematologické parametre a pečeňové funkcie (5 – 7).

Antimalariká. Chlorochinfosfát (**Delagil**) a hydroxychlorochinsulfát (**Plaquenil**) sú liečivá, ktoré boli používané v liečbe RA a systémového lupus erythematosus (SLE) už v 50. rokoch minulého storočia.

Presný **mechanizmus ich účinku** nie je dosiaľ známy. Jedným z možných mechanizmov je zníženie koncentrácie niektorých zápalových cytokínov a stabilizácia lyzozomálnych membrán. Znižujú aktivitu reaktantov akútnej fázy, avšak žiadnej z klinických štúdií sa nepodarilo dokázať spomalenie progresie rtg zmien postihnutých kĺbov. Podľa mnohých štúdií majú slabý, chorobu modifikujúci efekt a pomalý nástup účinku v porovnaní s ostatnými DMARD (po troch mesiacoch kontinuálneho denného podávania).

Odporúčajú sa pri liečbe menej alebo stredne aktívnej RA bez nepriaznivých prognostických znakov, skôr s oligoartikulárnym postihnutím a hlavne s autoprotilátkovou aktivitou, ktorá by mohla zodpovedať aj inej zápalovej artropatii (napríklad SLE). V trojkombinácii s MTX a SAS sa využíva synergický účinok hydroxychlorochínu pri aktívnej polyartikulárnej chorobe. Odporúčaná dávka chlorochínu je 250 mg/deň a hydroxychlorochínu 200 – 400 mg/deň. Medzi najčastejšie NÚ antimalarik patria bolesti brucha a dyspepsie, exantém na koži a najzávažnejšia je okulotoxická (retinopatie, poruchy videnia). V priebehu liečby je preto nutné pravidelne vyšetrovať u pacientov ostrosť zraku, farebné videnie, zorné pole a očné pozadie (5, 6).

Leflunomid. Leflunomid (LEF; **Arava**, **Leflon**, **Repsol**) je najnovší bazálny liek pri RA (schválenie Európskou liekovou agentúrou (EMA) v roku 1999).

Z chemického hľadiska je inhibítorom syntézy pyrimidínov. Je to *prodrug*, ktorý je v črevnej submukóze rýchlo konvertovaný, a po prvom prechode pečeňou vzniká jeho **aktívny metabolit** A771726 (teriflunomid) (9). U pacientov s RA inhibuje chemotaxiu periférnych neutrofilov, znižuje koncentráciu interferónu γ a tvorbu metaloproteináz. V poslednom čase je diskutovaný jeho vplyv na potlačenie RANKL aktivácie vnútrobunkových signálov a diferenciaciu osteoklastov, čím dochádza k inhibícii osteoklastogenézy, a tým k udržaniu intaktnej kĺbovej štruktúry priamou inhibíciou osteoklastov.

LEF sa podáva v monoterapii ako alternatíva MTX u pacientov s aktívnou RA a PsA. V kombinácii s MTX má synergický účinok, ale zvyšuje percento výskytu zvýšených pečeňových transamináz. Je možné ho použiť aj v kombinácii s biologickou liečbou. Dávkuje sa 20 mg/deň p. o., dávnejšie používaná sýtiaca dávka 100 mg/deň počas 3 dní nie je potrebná, keďže síce urýchli nástup účinku, ale častejšie vyvoláva NÚ v GIT. Klinický účinok LEF sa dosahuje už koncom prvého mesiaca aplikácie. Medzi hlavné NÚ LEF patrí hepatotoxicita. Ďalšími NÚ sú GIT problémy, bolesť hlavy, parestézie, zhoršenie hypertenzie a kožný raš. Preto je potrebné pred začatím liečby vyšetrit krvný obraz, transaminázy, markery hepatitíd a krvný tlak, a počas liečby je potrebné ich pravidelne kontrolovať. Po ukončení liečby LEF musí pacient absolvovať vymývajúcu fázu spočívajúcu v 11-dňovej liečbe cholestyramínom 3 krát 8 g/deň alebo aktívnym uhlím 4 krát 50 g/deň (5, 6).

Biologická liečba

Pojem biologická liečba sa používa v súčasnosti pre chorobu modifikujúce lieky vyrábané pomocou biotechnológií. V užšom zmysle slova sa tak hovorí o blokátoroch TNFa, inhibítoroch povrchových antigénov B-lymfocytov, inhibítoroch kostimulácie T-lymfocytov, inhibítoroch receptorov pre IL-1 a IL-6 a ďalších (tabuľka 9).

Význam TNFa v patogenéze zápalových RCH je opísaný v úvodnej časti článku. Klinické štúdie ukázali, že **blokáda TNFa** u pacientov s RA, ankylozujúcou spondylitídou (AS) a PsA znižuje aktivitu choroby v klinických znakoch aj v laboratórnych parametroch a zlepšuje kvalitu života rovnako ako rtg progresiu. **Pred začiatkom liečby** anti-TNFA liekmi majú byť pacienti komplexne klinicky vyšetrení, majú mať urobené základné laboratórne vyšetrenia a rtg snímky pľúc, rúk a nôh. Opatrnosť treba u pacientov s cytopéniou a srdcovým zlyhávaním. **Kontraindikáciami liečby** sú napríklad gravidita a dojčenie, prítomnosť akútnej infekcie a vysoké riziko infekcie (močový katéter, vredy, kožné defekty), neadekvátna liečba tuberkulózy v anamnéze a latentná tuberkulóza pri skríningu, sklerosis multiplex a malignita v anamnéze. V klinickej praxi je k dispozícii 5 blokátorov TNFa (5).

Etanercept (Enbrel) je solubilný humánný proteín zložený z dimérneho p75 **receptora pre TNFa** naviazaného na Fc fragment humánneho IgG1. Je kompetitívnym inhibítorom väzby TNFa na receptory na povrchu buniek. Na rozdiel od monoklonových protilátok proti TNFa neindukuje lýzu a apoptózu buniek exprimujúcich TNFa (4, 10).

Infliximab (Remicade), podobné biologické lieky **Remsima**, **Inflextra**) je **chimerická monoklonová protilátka** proti TNFa, ktorá má na Fc fragmente IgG1 naviazaný myšací Fab-fragment (75 % tvorí humánný a 25 % myšací proteín). Viaže sa s veľkou afinitou na solubilnú aj transmembránovú formu TNFa a blokuje jeho účinok. Komplex infliximabu s TNFa viaže komplement a spôsobuje lýzu bunky. Počas liečby môže dochádzať k **tvorbe protilátok proti myšaciemu komponentu**, ktoré môžu byť zodpovedné za alergické reakcie a zníženie účinnosti infliximabu. Súčasné podávanie MTX znižuje tento imunogénny potenciál a umožňuje dosiahnuť trvalejšie sérové koncentrácie infliximabu (5, 6, 10).

Adalimumab (Humira) je **humánná monoklonová protilátka** IgG1 viažuca TNFa, vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka. Neprítomnosť myšacieho proteínu znižuje riziko anafylaxie a tvorby protilátok, a tým zvyšuje bezpečnosť liečby. Viaže solubilnú aj transmembránovú formu TNFa s vysokou afinitou a špecificitou a blokuje interakciu TNFa s oboma bunkovými receptormi (p55 aj p75) (5, 6, 10).

Golimumab (Simponi) je **humánná monoklonová protilátka** proti TNFa získaná z bunkovej línie hybridómu myši technológiou rekombinantnej DNA. S vysokou afinitou viaže solubilné aj transmembránové formy TNFa (11).

Certolizumab pegol (Cimzia) je **Fab' fragment humanizovanej monoklonovej protilátky** proti TNFa získaný z *E.coli*, na ktorý sú naviazané 2 molekuly polyetylén glykolu. Väzba s polyetylén glykolom (**pegylácia**) zaisťuje predĺženie biologického polčasu na približne 14 dní a prispieva k preferenčnej distribúcii do zápalového tkaniva. Keďže neobsahuje Fc časť imunoglobulínu schopnú kryštalizácie, ktorá býva zvyčajne súčasťou kompletnej protilátky, neviaže komplement, neindukuje apoptózu imunitných buniek ani degranuláciu neutrofilov (12).

Napriek účinnosti anti-TNFA liečby pri zápalových RCH približne 30 % pacientov na túto liečbu neodpovedá. U časti pacientov dochádza počas liečby k strate odpovede a niektorí sú nútení liečbu prerušiť pre NÚ. Pre týchto pacientov sú k dispozícii **biologické lieky s iným mechanizmom účinku**.

B bunky sú bunky prezentujúce antigén a poskytujú kostimulačný signál nutný pre CD4+ T bunkovú expanziu a efektívnu funkciu. B bunky produkujú v synoviálnej membráne zápalové cytokíny, reumatoidné faktory, aktivujú komplement a zápalovú kaskádu. Na B bunkách sa

nachádza pre ne špecifický povrchový antigén CD20. Pri terapeutickú intervenciu prostredníctvom **chimerickej monoklonovej protilátky proti CD20** dochádza k deplécii B buniek, ale nie k významnému poklesu imunoglobulínov, ktoré ďalej produkujú plazmatické bunky. Touto protilátkou je **rituximab (Mabthera)**.

V patogenéze RA hrá dôležitú úlohu aktivácia **T buniek**, ktoré produkujú zápalové cytokíny. Pre úplnú aktiváciu potrebujú T bunky antigén špecifický signál a kostimulačný signál. Jedným z kostimulačných signálov je interakcia CD80 a CD86 na antigén prezentujúcich bunkách s CD28 na T bunkách. Bez CD28 signálu nie je optimálna aktivácia T buniek a tie potom zle odpovedajú na stimulačné signály a môžu podľahnúť apoptóze. **Abatacept (Orencia)** je humánný solubilný proteín zložený z extracelulárnej domény humánneho cytotoxického T-lymfocytového antigénu 4 (CTLA4) a Fc fragmentu IgG1. Tým, že má vysokú afinitu pre CD80/CD86 a kompetitívne ich viaže, bráni ich interakcii s CD28 a tým inhibuje kostimulačnú cestu aktivácie T buniek. (5)

Interleukín-6 je pleiotropný cytokín, ktorý je schopný ovplyvňovať rôzne rady buniek a významne sa podieľať na regulácii imunitnej odpovede. Produkujú ho lymfocyty, fibroblasty, synoviocyty, endotelové a mnohé iné bunky. Receptory pre IL-6 (IL-6R) majú na svojom povrchu T-lymfocyty aj aktivované B-lymfocyty. Prostredníctvom účinku IL-6 na B-lymfocyty dochádza k produkcii autoprotilátok, a teda aj reumatoidných faktorov, a ovplyvnením T-lymfocytov je IL-6 zodpovedný za chronický zápal pri RA. U pacientov s RA zvýšené koncentrácie IL-6 v sére aj v synoviálnej tekutine korelujú s laboratórnou zápalovou aktivitou choroby. **Tocilizumab (RoActemra)** je **humanizovaná monoklonová protilátka** proti receptoru IL-6R vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (5, 10).

Interleukín-1 je tvorený na základe zápalových stimulov a sprostredkováva zápalové a imunologické reakcie. Navyše stratou proteoglykánov stimuluje resorpciu kostí a indukuje poškodenie tkanív, napríklad degradáciu chrupaviek. **Anakinra (Kineret)** je neglykozylovaná verzia antagonistu humánneho receptora IL-1 vyrobená z kultúr geneticky modifikovaných *E.coli* použitím rekombinantnej DNA technológie (13).

Zatiaľ žiadna biologická liečba nie je schopná navodiť kompletnú remisiu choroby. S rastúcimi poznatkami o patogenéze autoimunitného zápalu sa rozširuje spektrum molekúl, ktoré sa potenciálne môžu stať cieľom nových liekov (5).

Tabuľka 9. Biologické lieky používané v liečbe zápalových RCH

Liečivo Liek	Schválenie EMA v indikácii	Mechanizmus účinku	Dávkovanie	Nástup účinku
Etanercept Enbrel	v roku 2000 RA, JIA, AS, PsA	receptor pre TNF α	25 mg 2-krát týždenne alebo častejšie 50 mg 1-krát týždenne s. c.	po 2 týždňoch, vždy do 3 mesiacov
Infliximab Remicade podobné biol. lieky: Remsima, Inflectra	v roku 1999 RA, AS, PsA rovnaké indikácie v roku 2013 v roku 2013	chimerická mAb proti TNF α	RA: 3 mg/kg v týždni 0, 2, 6 a ďalej à 8 týždňov v i. v. infúzii trvajúcej 2 hod.; ostatné indikácie vyššie dávky: AS a PsA 5 mg/kg; spolu s MTX 1-krát týždenne	zväčša po prvých dávках
Adalimumab Humira	v roku 2003 RA, AS, PsA od 2008 aj JIA	humánná mAb proti TNF α	40 mg 1-krát za 2 týždne s. c.	zlepšenie klinického stavu počas 1. týždňa
Golimumab Simponi	v roku 2009 RA, AS, PsA	humánná mAb proti TNF α	50 mg 1-krát mesačne s. c.	v priebehu 12 – 14 týždňov
Certolizumab pegol Cimzia	v roku 2009 RA od 2013 aj AS, PsA	Fab' fragment humanizovanej mAb proti TNF α	400 mg à 2. týždeň a po 6. týždni 200 mg à 2 týždne alebo 400 mg à 4 týždne s. c.	klinická odpoveď v priebehu 12 týždňov
Rituximab Mabthera	v roku 2006 RA	chimerická mAb proti CD20 na B bunkách	2 infúzie s 1 000 mg v odstupe 2 týždňov à 6 mesiacov i. v.; predtým podať 100 mg metylprednizolónu i. v. a podávať MTX 1-krát týždenne	
Abatacept Orencia	v roku 2007 RA od 2010 aj JIA	inhibitor kostimulácie pri aktivácii T buniek	10 mg/kg v týždni 0, 2, 4 a ďalej à 4 týždne v i. v. infúzii trvajúcej 30 min.	po 1. dávke (15. deň)
Tocilizumab RoActemra	v roku 2008 RA od 2011 aj JIA	humanizovaná mAb proti receptoru IL-6	8 alebo 4 mg/kg 1-krát za 4 týždne v i. v. infúzii trvajúcej 1 hod.	od 2. týždňa
Anakinra Kineret	v roku 2002 RA	antagonista receptora IL-1	100 mg denne s. c.; spolu s MTX 1-krát týždenne	do 2 týždňov
Belimumab Benlysta	v roku 2011 SLE	humánná mAb proti stimlátoru B-lymfocytov	10 mg/kg v týždni 0, 2 a 4 a ďalej à 4 týždne v i. v. infúzii trvajúcej 1 hod.	
Ustekinumab Stelara	v roku 2013 PsA	humánná mAb proti IL-12/23	45 (90) mg v týždni 0 a 4 a ďalej à 12 týždňov s. c.	

mAb – monoklonová protilátka

Ďalšie zápalové reumatické choroby

Sjögrenov syndróm je druhá najčastejšia autoimunitná zápalová RCH. Typická je preň znížená funkcia exokrinných žliaz. Vyskytuje sa samostatne alebo spolu s inými zápalovými RCH (napríklad RA, SLE). Liečba je najmä symptomatická (substitúcia slz a slín). U pacientov s extraglandulárnym postihnutím (napríklad artritídou) sa podávajú NSA, antimalariká, MTX, imunosupresíva a pri aktívnych formách choroby sa pridávajú GK. Nové možnosti liečby ponúkajú LEF, anti-TNF α a rituximab (7, 14).

Systemový lupus erythematosus je chronická autoimunitná choroba vyznačujúca sa postihnutím mnohých orgánov a tvorbou autonukleárných protilátok. Pri epizodických prejavoch SLE sa používajú NSA, významné miesto v liečbe má hydroxychlorochín. Pri vysokej aktivite choroby sú základnými liekmi GK používané v rôznych dávkovacích režimoch (vysoké dávky, pulzná liečba). U pacientov s postihnutím viscerálnych orgánov nereagujúcich na GK sa používajú imunosupresíva. Používa sa aj i. v. liečba vysokými dávkami imunoglobulínov (IVIg). Najnovšou možnosťou je použitie **belimumabu**

(*Benlysta*), ktorý je humánnou monoklonovou protilátkou oplyvňujúcou B-lymfocyty (7, 15).

Polymyozitída a dermatomyozitída sú zápalové autoimunitné choroby postihujúce svaly. U starších ľudí sú často asociované s nádorovými chorobami. Základom liečby sú GK, ktorými sa liečba vždy začína. Kombinujú sa s MTX a imunosupresívami. U chronických pacientov s dermatomyozitídou nereagujúcich na liečbu sa používajú vysoké dávky IVIg (7, 16).

Systémová skleróza je chronická zápalová autoimunitná choroba prejavujúca sa sklerózou (tvrdnutím) kože a Raynaudovým fenoménom. Postihuje aj kĺby a vnútorné orgány. V liečbe dominuje cyklofosamid a MTX, perspektívnu je aj biologická liečba. Súčasne sa používa antifibrotická liečba a lieky ovplyvňujúce Raynaudov fenomén a digitálne ulcerácie (7, 17).

Juvenilná idiopatická artritída je najčastejšia reumatická choroba v detskom veku (začiatok choroby pred 16. rokom veku pacienta). Je variantom RA u dospelých a jej liečba je podobná liečbe RA. Najčastejším liekom je MTX a novším spôsobom liečby sú biologické lieky (7).

Vaskulitidy sú heterogénnou skupinou, pri ktorej je prvotným miestom zápalu cievna stena. Vznikajú aj sekundárne pri väčšine zápalových RCH uvedených v tomto článku. Zápal vedie k deštrukcii, proliferácii a uzáveru ciev s následnou poruchou prekrvenia v zásobovanej oblasti. V liečbe sa používajú GK a imunosupresíva, liekom voľby je cyklofosamid. Liečba býva zložitá najmä v prípadoch, keď sú vaskulitidy NÚ bazálnych liekov užívaných pri terapii primárnej diagnózy (MTX, penicilamín, anti-TNFa) (7, 18).

Ankylozujúca spondylitída je systémová zápalová choroba postihujúca hlavne kĺby chrbtice, často sú postihnuté aj periférne kĺby a mimokĺbové štruktúry. Zo všetkých RCH sa prejavuje pri nej najväčší rodinný výskyt, takže významnú úlohu v etiopatogenéze má genetická predispozícia (antigén HLA-B27). Za zlatý štandard liečby sa donedávna považovala fyzioterapie a NSA, ktoré u 60 – 80 % pacientov znižujú zápalovú bolesť chrbtice. Kontinuálne podávanie NSA môže podľa posledných poznatkov priaznivo ovplyvniť štruktúrne postihnutie pri AS. Liečba DMARD má minimálny efekt na axiálnu formu AS, iba SAS sa ukázal čiastočne účinný pri periférnej forme AS. GK sa používajú zriedkavo, zvyčajne sa krátkodobo aplikujú pri periférnej artritíde a entezitíde. Keďže pri AS sa zistila v postihnutých kĺboch zvýšená expresia TNF α , IL-6 a TGF- β , opodstatnenie má aj biologická liečba anti-TNFa liekmi (7, 10).

Psoriatická artritída je definovaná ako artritída asociovaná so psoriázou kože alebo nechtov. Liečba je komplexná. V počiatočných štádiách sú základom liečby NSA, pri pretrvávajúcom zápale sa používa MTX, LEF alebo cyklosporín. GK sa aplikujú i. a. alebo lokálne na kožné ložiská. Z biologických liekov sa používajú najmä anti-TNFa a od roku 2013 aj EMA schválená humánná monoklonová protilátka blokujúca aktivitu IL-12 a IL-23 **ustekinumab (Stelara)** (7, 19, 20).

Enteropatické artritídy sa vyznačujú kombináciou artritídy a zápalovej črevnej choroby, najčastejšie ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby. Artritída sa začína akútne, má časovo ohraničené trvanie (niekoľko týždňov až mesiacov), postihuje častejšie veľké kĺby a ustupuje bez reziduálnych zmien. Priebeh artritídy (aktivácia, remisia) koreluje s priebehom základného ochorenia – pri zhoršení GIT prejavov sa zhoršuje aj artritída. Ako bazálna liečba sa používa SAS, zriedkavo GK. NSA sa aplikujú len krátkodobo vzhľadom na ich NÚ na GIT (21).

Infekčné artritídy sú kĺbové zápaly, pri ktorých zápal synoviálnej membrány spôsobuje infekčný agens (baktérie, vírusy, huby, parazity). Infekčný agens sa dostáva do kĺbu pri úraze, operácii, punkcii alebo i. a. injekcii, prestupom infekcie z okolia kĺbu alebo hematogénne u starších ľudí a imunodeficientných pacientov. Najčastejšie sa vyskytuje **septická artritída** spôsobená početnou skupinou baktérií (stafylo-, strepto-, entero-, gono- a meningokoky, salmonely). Dôležité je skoré stanovenie diagnózy, pretože kĺbová sepsa môže spôsobiť ťažkú deštrukciu postihnutého kĺbu, prípadne viesť k fatálnej septikémii. Nevyhnutná je hospitalizácia pacienta, parenterálne sa aplikujú antibiotiká a tlmí sa algický stav. Artritídy sa vyskytujú aj pri **vírusových ochoreniach** (rubéola, infekčná mononukleóza, hepatitída B, parvo-, entero- a adenovírus), zvyčajne trvajú menej ako 6 týždňov a prebiehajú prevažne bez deštruktívnych zmien. Stačí konzervatívna liečba – šetriaci režim, odpočinok a NSA. U ľudí s celkovým závažným ochorením (malignity), u imunodeficientných pacientov alebo pri dlhotrvej liečbe GK a imunosupresívami sa môže vyskytnúť **mykotická artritída**, pri ktorej sa agens dostáva do kĺbov a kostí hematogénnou cestou z primárneho ložiska (21).

Reaktívna artritída je aseptický imunologicky sprostredkovaný zápal kĺbu vznikajúci v nadväznosti na vzdialenú infekciu v organizme. V synoviálnej tekutine sa nedokáže živý agens, ale zvýšené koncentrácie jeho špecifických

protilátok. Má systémový charakter a môže vzniknúť po rôznych infekciách, obvykle horných dýchacích ciest, urogenitálneho a GIT traktu. Ako agensy sa najčastejšie uvádzajú chlamýdie, yersínie, salmonely, shigely, mykoplazmy, ureoplazmy a *Klebsiella pneumoniae*. Použitie antibiotík v liečbe je stále diskutovaný problém, najčastejšie sa používajú v liečbe chlamýdiových artritíd. Na začiatku liečby sa používajú NSA, zriedkavejšie celkovo alebo i. a. GK, MTX a v chronických prípadoch SAS. Medzi reaktívne artritídy sa zaraďuje aj **reumatická horúčka** (FR). Vyskytuje sa najčastejšie u detí medzi 5. – 9. rokom veku a pôvodcom je *Streptococcus pyogenes*. Ochorenie sa začína infekciou (tonzilitída, faryngitída) 2 – 4 týždne pred vznikom FR. Vlastný atak prichádza zvyčajne náhle s celkovými príznakmi (horúčka, schvätenosť) a trvá priemerne 4 – 6 týždňov. Veľmi bolestivé opuchy kĺbov majú migrujúci charakter – zápal kĺbu trvá 5 – 7 dní a potom prejde na ďalší kĺb, pričom postihuje súčasne niekoľko kĺbov. Zvyčajne sa kĺby zahoja *ad integrum*, charakteristickým rysom je však tendencia k recidívam. Najzávažnejším prejavom FR je karditída. Na liečbu infekcie sa používa penicilín v dávke 1,2 – 1,5 mil. jednotiek denne i. m. obvykle 10 dní a ukončuje sa podaním *Pendeponu* i. m.. Pri precitlivenosti na penicilín sa podáva erytromycín. Na ovplyvnenie reumatického zápalu sa používajú salicyláty v dávke 100 mg/kg/deň, t. j. 4 – 8 g/deň u dospelých. Podávajú sa 4 – 6 týždňov, dávka sa znižuje opatrne, aby sa zabránilo opakovanému vzplanutiu ochorenia. Okrem salicylátov sa môžu použiť aj iné NSA, ale nebolo dokázané, že sú účinnejšie ako salicyláty. GK sa podávajú hlavne u pacientov s karditídou. Na prevenciu recidív FR sa používa parenterálne depotné podanie penicilínu (*Pendepon Compositum* 1,5 mil. jednotiek i. m. 1-krát mesačne), obdobie podávania býva 5 rokov (7).

Záver

Mnohé reumatické choroby sú chronické choroby, ktoré nevieme vyliečiť a pacienti s nimi žijú celý život. Prechádzajú remisiami a aktiváciami a ovplyvňujú pacientove pracovné aj mimopracovné činnosti. Okrem toho pre ne sa pacienti stretávajú po celý zvyšok života vo väčšej alebo menšej miere s bolesťami. Pacienti sú nútení užívať celý zvyšok života lieky a môžu sa u nich prejaviť NÚ liečby alebo sa môžu pridružiť interné ochorenia. Snahou lekára aj lekárniky by malo byť pri nasadení akejkoľvek liečby podrobne vysvetliť pacientovi charakter lieku, aký má daný liek účinkov na jeho chorobu (symptomatický, dlhodobý modifikujúci priebeh choroby, substitučný), jeho

NÚ, možné interakcie, a ako zaobchádzať s liekom vo výnimočných situáciách (napríklad operácia, gravidita). Vzhľadom na zložitú farmakoterapiu by mal každý pacient poznať naspamäť, ktoré lieky a na čo užíva vrátane dávkovania. Je veľmi dobré, keď samotný pacient sleduje stúpanie a klesanie dávky lieku podľa predpisu špecialistu a zmenu registruje. Takáto osveta pacienta umožňuje lekárovi optimalizovať liečebnú stratégiu a pacient nehľadá pri neúspechu liečby alternatívne možnosti (liečiteľov, byliny) (5). Poznanie farmakoterapeutických postupov liečby reumatických chorôb lekárnikom vydávajúcim lieky pacientovi pomôže nielen zvýšiť *compliance* pacienta k liečbe, ale možnosť častejších odborných konzultácií ako s lekárom pomôže pacientovi aj z psychickej stránky naučiť sa žiť čo najplnohodnotnejšie so svojou chorobou a jej liečbou.

Literatúra

- Šteňová E. *Základy vyšetrovania v reumatológii*. Bratislava, Slovak republic: Univerzita Komenského; 2012: 70.
- Rybár I. Postihnutie krčnej chrbtice pri zápalových reumatických chorobách. *Neurologie pro praxi*. 2004;6:321–324.
- Rybár I, Rybárová B. Príspevok k problematike patofyziologických aspektov bolesti pri zápalových reumatických chorobách. *Via pract*. 2006;3(4):174–176.
- Rovenský J. Reumatoidná artritída – klinický obraz, diagnostika a liečba. *Via pract*. 2008; 5(1):6–13.
- Pavelková A. *Farmakoterapie pro praxi, svazek 40. Revmatoidní artritída a biologická léčba. Průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha, Czech republic: Maxdorf Jessenius; 2009: 125.
- Rovenský J, Rybár I, Mičeková D, Žlnay D, Lukáč J, Poprac P. Farmakoterapeutické postupy pri reumatoidnej artritíde. *Via pract*. 2005;2(2):66–74.
- Alušik Š. *Reumatologie. Postgraduální klinický projekt*. Praha, Czech republic: Triton; 2002: 111.
- Lukáč J, Rovenský J, Lukáčová O. Koxiby v reumatológii. *Via pract*. 2005;2(2):76–83.
- Viktorinová M. Préhled lokálních kortikosteroidů v dermatologii. *Dermatol praxi*. 2010;4(1):25–32.
- Žlnay D, Žlnay M, Rovenský J. Ankylozující spondylitída – nové poznatky v liečbe. *Via pract*. 2008;5(1):19–24.
- Rovenský J. Biologická liečba v reumatológii – od infliximabu ku golimumabu. *Lek Obz*. 2011; 60(7–8):300–304.
- Zeman J. Certolizumab a léčba reumatoidní artritidy. *Klin farmakol farm*. 2011;25(2):76–78.
- Available from: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Anakinra>>. Accessed April 24, 2014.
- Mičeková D, Rovenský J, Mlynáriková V. Sjögrenov syndróm – terapeutické možnosti. *Via pract*. 2005;2(2):84–85.
- Rovenský J, Blažičková S, Stiborová I. Systémový lupus erythematosus – prehľad nových poznatkov v patogenéze, v klinickom obraze a liečbe. *Via pract*. 2012;9(2):48–53.
- Lukáč J, Lukáčová O, Rovenský J. Idiopatické zápalové myopatie. *Via pract*. 2008;5(1):25–30.
- Lukáč J, Lukáčová O. Liečba a starostlivosť o pacientov so systémovou sklerózou. *Lek Obz*. 2011;60(6):266–273.
- Bečvář R, Rovenský J. Sekundárne vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva a poliekové vaskulitídy. *Vask med*. 2010;2(3):120–126.
- Geročová T. Pomoc pacientom s bolesťou kĺbov odborným prístupom v lekárni. *Prakt lekárn*. 2013;3(1):6–11.
- Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf>. Accessed April 24, 2014.
- Rovenský J, Mateička F, Kovalančík M, Greguška O, Máliš F. Monoartikulárna artritída. *Súč Klin Pr*. 2008;1:30–42.

Článok je prevzatý z
Prakt. lekárn., 2014; 4(2-3): 42–49.



PharmDr. Tatiana Geročová, PhD.
Ústav farmácie Lekárskej fakulty SZU
Limbová 12 – 14, 833 03 Bratislava
tgerocova@zoznam.sk