

FARMAKOTERAPEUTICKÉ POSTUPY PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE

Jozef Rovenský, Ivan Rybár, Dagmar Mičková, Daniel Žlnay, Jozef Lukáč, Peter Poprac

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové multisystémové ochorenie, ktoré predilekčne postihuje synoviálne kĺby. Polyartritický syndróm najčastejšie symetricky postihuje periférne kĺby na rukách i nohách. Môže postihnúť aj spojivo iných systémov (cievna stena, srdce, pľúca, oči a iné). Aktivita ochorenia kolíše a vyúsťuje do trvalého deformujúceho a deštruktívneho postihnutia pohybového aparátu. Reumatoidná artritída skracuje očakávanú dĺžku života u žien a mužov v priemere o 10 rokov oproti bežnej populácii. Cieľom farmakoterapie pri RA je navodenie remisie, prípadne zníženie aktivity kĺbového procesu, spomalenie deštrukcie postihnutých kĺbov, zabránenie vzniku deformít a ankylóz. V liečbe sa využívajú nesteroidové antiflogistiká, bazálne lieky a glukokortikoidy.

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sú liekom prvej voľby v liečbe artritického syndrómu pri RA. Predstavujú taktický prostriedok liečby, ktorého cieľom je zmiernenie bolesti, zníženie prejavov zápalu a optimalizácia kvality života postihnutých do nástupu účinku bazálnych liekov. Bazálne lieky pri RA (DMARDs – chorobu modifikujúce antireumatiká), predstavujú strategický prostriedok liečby, nástup účinku nastáva o niekoľko týždňov až mesiacov v závislosti od použitého prípravku. Cieľom ich aplikácie je ovplyvnenie imunopatogenetických procesov pri RA, zníženie zápalovej aktivity kĺbového procesu a spomalenie či zastavenie progresie choroby. Výber vhodného lieku je doménou reumatológa a závisí od aktuálneho stavu pacienta. V ostatnom čase pri rezistentných formách reumatoidnej artritídy sa s výhodou začala používať biologická terapia, ktorá sa podáva hlavne tam, kde nie je dostatočná účinnosť predchádzajúcej bazálnej liečby, ale aj u vysoko aktívnych včasných foriem reumatoidnej artritídy, kde je potrebné rýchlo potlačiť aktivitu kĺbového procesu a jej progresiu. Glukokortikoidy sú neoddeliteľnou súčasťou protizápalovej liečby RA. Používajú sa zvyčajne na ohraničenú dobu ako súčasť kombinovanej liečby s nesteroidovými antiflogistikami a bazálnymi antireumatikami.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, nesteroidové antiflogistiká, bazálna liečba – chorobu modifikujúce antireumatiká, biologická terapia, glukokortikoidy.

Kľúčové slová MeSH: artritída reumatoidná – farmakoterapia; antiflogistiká nesteroidové; glukokortikoidy; terapia biologická.

PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACHES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory multisystemic disease, affecting mostly synovial joints. Polyarthritis syndrom most often symmetrically affects peripheral joints of the hands and feet. It may affect also connective tissue of other systems (vessel, heart, lungs, eyes and other). Activity of the disease oscillates and eventuates in permanent deforming and destructive disability of the joints. Rheumatoid arthritis shortens the life expectancy in women and men on the average of 10 years in comparison with normal population. The aim of therapy of RA is inducing the remission, or decreasing the activity of the process in the joints, slowing down the destruction of the affected joints, preventing formation of deformities and ankylosis. Non-steroid antiflogistics, basal drugs and glucocorticoids are used in the treatment. Non-steroid antiflogistics (NSA) are the drug of first choice in the treatment the arthritic syndrom in RA. They are a strategic mean of therapy, for reducing the pain, decreasing the symptoms of inflammation and optimalization of the quality of life of the patients until the basal drugs take their effect. Basal drugs in RA (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs), are a strategic instrument of the treatment, the effects of the drugs appear in weeks or months, depending on the type of the drug. The aim of the application of these drugs is to affect the immunopathogenetic processes in RA, decreasing the inflammatory activity in joints and slowing down, or inhibiting the progression of the disease. The choice of the right drug is in the hands of rheumatologist and depends on the actual condition of the patient. Biological therapy is used recently in resistant forms of RA, in those cases, where the basal treatment doesn't show satisfactory results, as well as in early forms of RA with high activity, in order to decrease the activity of the process in joints and progression of the disease. Glucocorticoids are playing a very important role in the anti-inflammatory treatment of RA. Their use is usually time limited and they are a part of the combined treatment with non-steroid antiflogistics and basal antirheumatics.

Key words: Rheumatoid arthritis, non-steroidal antirheumatics, non-steroidal antiinflammatory drugs, basal therapy – DMARDs, biological therapy, glucocorticoids.

Key words MeSH: arthritis rheumatoid – therapy; anti-inflammatory agents, non-steroidal; glucocorticoids; biological therapy.

Via pract., 2005, roč. 2 (2): 66–74

Reumatoidná artritída (RA) je chronická zápalová multisystémová choroba, ktorá predilekčne postihuje diartrodialne (synoviálne) kĺby, ale môže postihnúť aj spojivo iných systémov, predovšetkým cievnej steny, srdca,

pľúc, očí a iných orgánov. Ide o autoimunitnú chorobu, ktorú charakterizuje tvorba protilátok proti ľudskému imunoglobulínu IgG, ktoré sa označujú ako reumatoidné faktory. Vedúcim príznakom choroby je polyartritický syndróm

najčastejšie postihujúci symetricky periférne kĺby na rukách i nohách. Klinický obraz, priebeh aj prognóza sú značne heterogénne, zvyčajne s postupujúcim zhoršovaním kĺbových funkcií, vývojom funkčného obmedzenia

v postihnutých kĺboch, deštrukciami, vývojom deformácií až ankylózy. Viac ako 2/3 postihnutých má subjektívne ťažkosti a klinické príznaky pretrvávajúce roky až desaťročia s kolísaním aktivity a s nepriaznivou prognózou, vyúsťujúcou do trvalého deformujúceho a deštruktívneho postihnutia pohybového systému. RA charakterizuje nízky stupeň spontánnej remisie (10–25 %), skrátenie očakávanej dĺžky života u žien aj mužov v priemere o 10 rokov oproti populácii a progredujúca fyzická a pracovná disabilita, keď po 10-ročnom priebehu choroby si práceschopnosť udržiava len 50 % postihnutých.

Postup pri vyšetrení pacienta s podozrením na RA

Úlohy všeobecnej starostlivosti:

- artritický syndróm u každého pacienta považovať za podozrenie na RA;
- každý pacient s podozrením na RA má indikáciu na vyšetrenie – reumatológom;
- liekom prvej voľby v liečbe artritického syndrómu sú nesteroidové antiflogistiká. Ak pacient čaká na vyšetrenie u reumatológa, povinnosť predpísať ich má príslušný praktický lekár;
- kooperácia medzi praktickým lekárom a reumatológom je nevyhnutná.

Úlohy špeciálnej starostlivosti (reumatológa):

- diferenciálna diagnostika artritického syndrómu;
- overenie diagnózy RA. V súčasnosti nie je známy žiadny jednotlivý klinický alebo laboratórny test, použitím ktorého by bolo možné diagnostikovať RA. Preto sa používajú zložené diagnostické kritéria (tabuľka 1);
- posúdenie aktivity kĺbového procesu (podľa kritérií v tabuľke 2). Ak sa nedosiahne remisia, choroba sa považuje za aktívnu a vyžaduje komplexnú farmakoterapiu. Cieľom farmakoterapie pri RA je navodiť remisiu, alebo znížiť aktivitu artritídy a spomaliť progresiu choroby;
- rozpoznanie mimokĺbových prejavov RA;

Tabuľka 1. Diagnostické kritéria RA (ACR, 1987)

1. Ranná stuhnutosť trvajúca dlhšie ako 1 hodinu*
2. Artritída aspoň 3 kĺbových skupín**
3. Artritída kĺbov rúk #
4. Symetrická artritída*
5. Reumatické uzlíky ##
6. Dôkaz reumatoidného faktora
7. Rtg. zmeny charakteristické pre RA §

* trvanie aspoň 6 týždňov

** PIP, MCP, zápästia, lakte, kolená, členky, MTP
artritída PIP, MCP, zápästia
objektivizácia lekárom
§ erózie, zúženie kĺbovej štrbiny

- rozpoznanie faktorov ovplyvňujúcich prognózu RA (tabuľka 3);
- dispenzarizácia diagnostikovaných prípadov RA, ako aj prípadov, ktoré nespĺňajú diagnostické kritéria, ale ich doterajší priebeh naznačuje vývoj do RA, alebo inej zápalovej reumatickej choroby;
- včasné zavedenie bazálnej liečby;
- aplikácia glukokortikoidov v indikovaných prípadoch;
- monitorovanie nežiaducich prejavov spojených s bazálnou liečbou, liečbou glukokortikoidmi alebo nesteroidovými antiflogistikami (NSA);
- prevenciu nežiaducich prejavov spojených s liečbou NSA, glukokortikoidmi a bazálnymi liekmi;
- zabezpečenie kontaktu s pracoviskom zaoberajúcim sa reumatickými chorobami.

Komplexná liečba RA

Komplexná liečba RA zahŕňa aplikáciu farmakologických a nefarmakologických postupov. Ich indikáciu a aplikáciu podľa aktuálneho stavu pacienta riadi reumatológ. Využíva pritom spoluprácu s ďalšími špecialistami, najmä s ortopédom, neurológom, internistom, rehabilitačným odborníkom a ďalšími.

Farmakoterapiu RA riadi reumatológ, pričom využíva rôzne kombinácie antireumatík, nesteroidových antiflogistík, pomaly účinkujúcich liekov a v indikovaných prípadoch aj glukokortikoidov.

Aj keď nefarmakologické liečebné postupy pri RA netvoria veľkú časť terapie, je potrebné ich využiť v rámci komplexnej liečby. Ich mieru využitia je stanovená aktivitou artritického syndrómu. Tak cieľom pohybovej liečby je udržať rozsah pohybu, udržať svalovú silu a výdrž. Aplikácia fyzikálnych prostriedkov ako sú termoterapia, elektroterapia, mechanoterapia

a fototerapia je zameraná na zníženie bolesti, zlepšenie lokálneho metabolizmu, uvoľnenie svalových spazmov a pod.

Reumoortopédia sa zameriava na vykonanie včasných synovektómií, korekčných ortopedických výkonov i implantácie totálnych kĺbových náhrad.

Cieľom farmakoterapie pri RA je navodenie remisie, prípadne zníženie aktivity kĺbového procesu, spomalenie deštrukcie postihnutých kĺbov, zabránenie a prevencia vzniku deformít. Liekom prvej voľby v liečbe artritického syndrómu pri RA sú nesteroidové antiflogistiká. NSA predstavujú taktický prostriedok liečby, ktorého cieľom je zmiernenie bolesti, zníženie prejavov zápalu a optimalizácia kvality života postihnutých do nástupu účinku bazálnych liekov. Nástup ich analgetického účinku možno očakávať v priebehu niekoľkých minút až hodín, nástup protizápalového účinku pri kontinuálnom podávaní možno očakávať do 7–14 dní. Vzhľadom na častejší výskyt závažných gastrointestinálnych (GI) komplikácií pri liečbe NSA (peptický vred, GI krvácanie, perforácia) sa u pacientov s RA s vyšším rizikom NSA – gastropatie (chorí starší ako 60 rokov, v anamnéze s GI krvácaním, vredom, perforáciou, liečením súčasne glukokortikoidmi alebo antikoagulantami) používajú selektívne inhibitory 2.

Neoddeliteľnou súčasťou protizápalovej liečby RA sú glukokortikoidy. I keď pravdepodobne neovplyvňujú priebeh ochorenia, svojou masívnou protizápalovou a imunosupresívnou účinnosťou pôsobia na potlačenie aktivity ochorenia. Používajú sa zvyčajne na ohraničenú dobu ako súčasť kombinovanej liečby s nesteroidovými antiflogistikami a bazálnymi antireumatikami, len výnimočne ako monoterapia. Nevýhodou dlhodobej liečby sú závažné komplikácie a niekedy až závislosť a neochota pacientov liečbu prerušiť. Pre všeobecne známe nežiaduce účinky sa používajú celkovo v ustálených režimoch, v niektorých prípadoch ako pulzná liečba, často však lokálne intraartikulárne a intraleziálne (pozri glukokortikoidy).

Bazálne lieky pri RA predstavujú strategický prostriedok liečby. Ich nástup účinku nastáva o niekoľko týždňov až mesiacov v závislosti od použitého preparátu. Preto sa musí ich použitie kombinovať s NSA. Cieľom aplikácie bazálnych liekov pri RA je ovplyvnenie imunopatogenetických dejov choroby, zníženie zápalovej aktivity kĺbového procesu a spomalenie či zastavenie rádiologickej progresie choroby (obrázok 1.)

Lieky modifikujúce chorobu

Jednotlivé druhy najčastejšie používaných pomaly účinkujúcich liekov pri RA ukaže tabuľka 4. Lieky modifikujúce chorobu

Tabuľka 2. Kritéria remisie RA

1. Trvanie rannej stuhnutosti nepresahuje 15 minút
2. Nie je únava
3. Nie sú kĺbové bolesti
4. Nie je pohybová bolestivosť ani palpačná citlivosť kĺbov
5. Nie je opuch mäkkých tkanív kĺbu ani šliach
6. Sedimentácia erytrocytov je u žien ≤ 30/hod. a u mužov ≤ 20/hod.

RA je v remisii, ak je splnených aspoň 5 zo 6 kritérií po dobu 2 mesiacov a ak nie je prítomná vaskulitída, pleuritída alebo perikarditída.

Tabuľka 3. Faktory spojené s nepriaznivou prognózou RA

- Včasný vývoj funkčného obmedzenia kĺbov
- Polyartritída s veľkým počtom postihnutých kĺbov
- Vysoká klinická a humorálna aktivita choroby
- Prítomnosť reumatoidných faktorov v latex-fixačnom teste
- Rýchly rozvoj na rtg. postihnutých kĺboch

(DMARDs) sú indikované u každého pacienta s aktívnou RA a ich cieľom je:

- potlačiť zápalovú aktivitu a navodiť remisiu,
- zastaviť progresiu choroby, alebo stabilizovať stav,
- predchádzať poruchám kĺbových funkcií,
- predchádzať vzniku deštruktívnych zmien kĺbov, vývoja deformít a disability.

Dôležité je nasadiť DMARDs včas a podávať ich dôsledne, kontinuálne.

Trendy v aplikácii liekov modifikujúcich chorobu (DMARDs)

V minulých rokoch sa vo včasnom štádiu RA uprednostňovala liečba nesteroidovými antiflogistikami. K podávaniu liekov modifikujúcich chorobu (DMARDs) sa siahlo až pri zjavnom nevládnutí progresie ochorenia. Problém tejto liečby spočíval v tom, že na dosiahnutie účinku sa zvyšovali dávky liekov (NSA), čo vyvolalo nárast závažných nežiaducich účinkov. Nedostatočná účinnosť NSA často zapríčinila ireverzibilné morfológické zmeny na kostnokĺbovom systéme, a tým funkčnú disability chorého.

Podstata agresívnejšej liečby RA je včasné nasadenie DMARDs, ihneď po stanovení diagnózy. Vhodný liek zo skupiny DMARDs sa určí podľa agresivity choroby a po zvážení prognostických ukazovateľov. V ostatnom období sú veľmi dobre skúsenosti najmä s terapiou metotrexátom (MTX) a leflunomidom.

Ak ide o ťažkú formu RA s výraznou synovitídou kĺbov, je teda potrebné zaviesť lieč-

bu účinnejším prípravkom. V našej praxi ide zvyčajne o MTX, ktorý sa okrem perorálnej terapie podáva aj intramuskulárne. V prípade potreby je možné zvýšiť jeho dávku na tolerované maximum.

V súčasnosti sa už nepoužíva podávanie DMARDs v prerušovaných kúrach a odporúča sa ich dlhodobé, kontinuálne podávanie, a to aj vtedy, ak nastane subjektívne aj objektívne zlepšenie stavu chorého.

Niektoré závažné prípady vyžadujú tzv. kombinovanú liečbu DMARDs, tzn. že pri neúčinnosti pôvodného lieku sa pridá ďalší liek z tejto skupiny. Pri týchto agresívnych formách sa treba riadiť schémou „obrátenej pyramídy“, teda kombinovaná liečba sa na začiatku ochorenia nahradí pri zlepšení aktívneho artritického syndrómu monoterapiou jedným z DMARDs.

V čase najvyššej aktivity je možné preklenúť toto obdobie pridaním glukokortikoidov perorálne alebo v pulzoch (bridging effect).

Pri malígnych formách RA s neustupujúcim artritickým syndrómom a rýchle postupujúcou celkovou atrofiou svalstva sa v poslednom čase zavádza tzv. „biologická liečba“. V klinickej praxi sú skúsenosti najmä s podávaním prípravku infliximab, etanercept, adalimumab, ktoré sa aplikujú pri vyššie uvedených formách RA rezistentných proti terapii DMARDs. Jednou z podmienok úspešnej terapie infliximabom je jeho kombinácia s MTX, to znamená, že forma RA je rezistentná proti MTX. Vyššie uvedená terapia je teda účinnejšia a zabraňuje tvorbe autoprotilátok proti fragmentu Fv, ktorý je myšacieho pôvodu (chimerická protilátka).

Sledovanie účinnosti liečby DMARDs

Základom sledovania účinnosti liečby je kvalitné a periodické hodnotenie aktivity RA objektívnymi špecifickými systémami hodnotenia, ako je **HAQ** (Health Assessment Questionnaire) upravený na sledovanie RA a systémom **DAS** (Disease Activity Score), ktorý sa osvedčil pre jeho výpovednú hodnotu a spoľahlivosť.

Antimalariká

Dávkovanie. Odporúčaná denná dávka chlorochínu je 250 mg/deň a hydroxychlorochínu 200–400 mg/deň. Klinický účinok antimalarik možno očakávať pri kontinuálnom dennom podávaní po 3 mesiacoch. V priebehu liečby je nutné sledovať vízus, farebné videnie, zorné pole a očné pozadie každé 3 mesiace. U pacientov starších ako 60 rokov je vhodné vyšetriť očné pozadie už pred začatím liečby, pretože na očné pozadí je vyššia pravdepodobnosť výskytu degeneratívnych zmien hlavne pri koincidujúcich chorobách (arteriovej hypertenzii a diabetes mellitus).

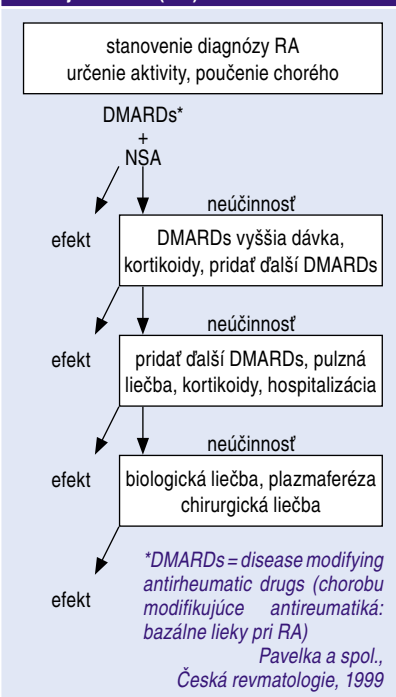
Klinická účinnosť. Výsledky dlhodobých kontrolovaných klinických štúdií vykonaných v posledných štyridsiatich rokoch ukázali, že chlorochín a hydroxychlorochín sú účinné v liečbe RA. Ich aplikácia je preukázateľne lepšia v porovnaní s placebom a dokáže znížiť klinickú aktivitu artritického syndrómu meranú rôznymi postupmi. Antimalariká znižujú aktivitu reaktantov akútnej fázy, avšak žiadnej z klinických štúdií sa nepodarilo dokázať spomalenie progresie rádiologických zmien postihnutých kĺbov charakteristických pre túto chorobu. Ich účinnosť je porovnateľná so sulfasalazínom a d-penicilamínom, ale nižšia ako pri parenterálne aplikovaných soliach zlata. Antimalariká sú indikované v liečbe RA s nižšou, alebo strednou klinickou aktivitou, predovšetkým v tých prípadoch, kde sa nevyskytujú nepriaznivé prognostické znaky.

Nežiaduce účinky antimalarik sú uvedené v tabuľke 5.

Sulfasalazín

Dávkovanie. Optimálna liečebná dávka pri reumatických zápalových chorobách je 2,0 g denne, avšak, ak jej účinok nie je optimálny, je možné dávku zvýšiť na prechodnú dobu – najviac na 2–3 mesiace na 3,0 g denne. Klinický účinok sulfasalazínu možno očakávať v priebehu 6–8 týždňov od začiatku aplikácie. Pri začatí liečby sa odporúča

Obrázok 1. Terapeutický postup pri reumatoidnej artritíde (RA)



Tabuľka 4. Jednotlivé druhy pomaly účinkujúcich liekov pri RA, ich dávkovanie a nástup účinku

účinná látka	dávka	spôsob aplikácie	nástup účinku
chlorochín	250 mg/deň	p.o.	do 6 mesiacov (3–6 m)
hydroxychlorochín	200–400 mg/deň	p.o.	do 6 mesiacov (3–6 m)
sulfasalazín	2000 mg/deň	p.o.	2 mesiace
aurotiomalát sodný	50 mg/týždeň-mesiac	i.m.	5–6 mesiacov
auranofín	9 mg/deň	p.o.	3–6 mesiacov
metotrexát	7,5–25 mg/týždeň	p.o., i.m., s.c.	6–8 týždňov
leflunomid	10–20 mg/deň	p.o.	4–6 týždňov
penicilamín	300–900 mg/deň	p.o.	2–3 mesiace
cyklofosamid	1–2 mg/kg hmotnosti/deň	p.o.	6 mesiacov
azatioprin	1,5–2,5 mg/kg hmotnosti/deň	p.o.	6 mesiacov
cyklosporín A	2,5–3 mg/kg hmotnosti/deň	p.o.	2 mesiace
infliximab	3–10 mg/kg hmotnosti	i.v.	7–14 dní – do 3 mes.
etanercept	2x25 mg/týždeň	s.c.	7–14 dní – do 3 mes.
adalimumab	40 mg/2 týždne	s.c.	7–14 dní – do 3 mes.

ascendentné dávkovanie začínajúc menšími dennými dávkami napr. 500 mg denne, ktoré sa zvyšujú postupne každý týždeň po 500 mg denne v priebehu 2–4 týždňov do dávky 2,0 g denne. Týmto spôsobom je možné minimalizovať výskyt nepriemerných gastrointestinálnych nežiaducich prejavov.

V priebehu liečby sulfasalazínom je nevyhnutné starostlivé monitorovanie hematologických parametrov a pečenej funkcie. Odporúča sa v priebehu prvých 2 mesiacov liečby kontrolovať každých 14 dní kompletný krvný obraz s leukocyty a trombocyty a aminotransferázy. Po stabilizácii dávky sulfasalazínu, po 2 mesiacoch liečby, za neprítomnosti patologických hodnôt laboratórnych parametrov, možno predĺžiť interval monitorovania na 6–8 týždňov.

Klinická účinnosť. Účinnosť sulfasalazínu pri RA je preukázateľne vyššia v porovnaní s placebom a porovnateľná s inými bazálnymi liekmi ako parenterálne zlato, d-penicilamín, hydroxychlorochín a metotrexát. Sulfasalazín zlepšuje klinické aj laboratórne prejavy aktivity, avšak v porovnaní s hydroxychlorochínom výraznejšie spomaľuje progresiu rádiologických zmien typických pre RA. Používa sa v monoterapii tých foriem RA, ktoré nemajú vyšší počet faktorov nepriaznivej prognózy, alebo sa používa v kombinovanej liečbe RA aj pri formách s vážnejšou prognózou.

Nežiaduce účinky sulfasalazínu sú uvedené v tabuľke 6.

Soli zlata

Dávkovanie. Parenterálny aurotiomalát sa pri RA aplikuje v úvode v týždňových intervaloch. Začiatkovou dávkou je 10 mg i.m., nasledujúci týždeň 20 mg a ďalšie dávky vždy po 50 mg stále v týždňových intervaloch 5–6 mesiacov alebo do nástupu klinického účinku,

Tabuľka 7. Nežiaduce účinky pri liečbe soľami zlata

Kožné a slizničné	exantém, pruritus, aurid, stomatitída
Hematologické	trombocytopénia, granulocytopenia, pancytopenia, eozinofília
Obličkové	proteinúria, nefrotický syndróm
Gastrointestinálne	enterokolitída, hepatocelulárne poškodenie
Pľúčne	alveolárna kapilaritída, pľúcna fibróza
Neurologické	polyneuropatia
Iné	postinjekčné reakcie – „nitrátová reakcia“

Tabuľka 8. Nežiaduce účinky pri liečbe d-penicilamínom

Kožné a slizničné komplikácie	drobnoškrvmitý erytém, bulózne pemfigus, ústne ulcerácie
Poruchy chuti	kovová chuť v ústach, neschopnosť rozoznať slanú a sladkú chuť
Gastrointestinálne komplikácie	nauzea, nechutenstvo, bolesti brucha, zvýšenie pečenej transamináz
Hematologické komplikácie	trombocytopénia, leukopénia, aplastická anémia
Obličkové komplikácie	proteinúria, membránová glomerulonefritída, nefrotický syndróm
Autoimunitné syndrómy	lupus-like syndróm, myasténia gravis

prípadne do celkovej dávky zlata 600–1000 mg. Následne, po dosiahnutí účinku, sa môžu intervaly medzi dávkami predlžovať na 2–3-týždňové. Udržiavacia dávka zlata sa aplikuje každé 4 týždne.

Klinická účinnosť. Aurotiomalát má účinnosť porovnateľnú s inými pomaly účinkujúcimi antireumatikami ako sú d-penicilamín, sulfasalazín, antimalariká, metotrexát, cyklofosamid, azatioprin a cyklosporín. Parenterálne zlato patrí spolu s metotrexátom, sulfasalazínom, antimalarikami a d-penicilamínom medzi najúčinnnejšie, ale aj najtoxickjšie bazálne lieky RA. Soli zlata dokážu čiastočne spomaliť rádiologickú progresiu poškodenia kĺbov, ale v nižšej miere ako iné bazálne lieky typu sulfasalazínu alebo metotrexátu.

Nežiaduce účinky solí zlata sú uvedené v tabuľke 7.

D-penicilamín

Dávkovanie. Keďže toxicita d-penicilamínu sa zvyšuje úmerne s dávkou, odporú-

ča sa začať najnižšou dávkou 150 mg/deň a postupne dávkou zvyšovať v intervale 4–8 týždňov na 300–600 mg denne. Niekedy je nevyhnutné podať až 750 mg denne, pričom dávka 900 mg/deň sa spravidla neprekračuje. Liek sa aplikuje nalačno, pretože prítomnosť stravy môže zhoršiť absorpciu. Nástup účinku penicilamínu možno očakávať v priebehu 2–3 mesiacov. V priebehu liečby sa kontroluje periodicky hodnota krvného obrazu (koncentrácia hemoglobínu, počet leukocytov a trombocytov) a moč na prítomnosť bielkovín. Kontroly sa robia pravidelne v týždňových intervaloch v priebehu prvých 8 týždňov, neskôr sa intervaly predlžujú na 1 mesiac.

Klinická účinnosť. Klinická účinnosť d-penicilamínu v liečbe RA sa prejavuje znížením hodnôt meraných klinických parametrov, ako sú kĺbová bolesť, trvanie ranej stuhnutosť, počet aktívnych kĺbov, kĺbový index, funkčný kĺbový status, sila úchopu a znížením príslušných laboratórnych parametrov akútnej fázy zápalu. Jeho účinok je podobný účinku aurotiomalátu sodného, azatioprinu, sulfasalazínu a cyklosporínu a je vyšší v porovnaní s auranofinom. Výsledky dvojitého slepého porovnávacieho kontrolovaného štúdiu ukazujú evidentné zlepšenie klinických aj laboratórnych parametrov, nepotvrdzujú však zastavenie, alebo spomalenie rádiologickej progresie zápalovej reumatickej choroby.

Nežiaduce účinky d-penicilamínu sú uvedené v tabuľke 8.

Metotrexát

Dávkovanie. V liečbe autoimunitných chorôb sa metotrexát (MTX) aplikuje vo forme malých pulzov, raz týždenne, v dávke medzi 7,5–25 mg. Môže sa aplikovať perorálne, intramuskulárne a subkutánne. Súčasne sa podáva kyselina listová v dávke 10–30 mg týždenne, ale v iný deň ako metotrexát, pričom sa odporúča taká istá dávka kyseliny listovej ako

Tabuľka 5. Nežiaduce účinky spojené s liečbou chlorochínom a hydroxychlorochínom

Gastrointestinálne	nechuť do jedla, nauzea, zvracanie, bolesť v epigastriu, kŕče, hnačky a chudnutie
Kožné	šedivenie vlasov, pigmentové škvrny na koži a nechtoch, fotosenzitivita, exacerbácia psoriázy
Neurologické	bolesti hlavy, únava, nespavosť, podráždenosť, tinnitus, proximálna myopatia, myastenický syndróm, polyneuropatia, zníženie prahu pre kŕče
Hematologické	toxické granulácie leukocytov, leukopénia, agranulocytóza, aplastická anémia
Očné	poruchy akomodácie, diplopia, korneálne depozity, retinopatia
Rôzne	dysrytmie, kardiomyopatia, porfýria

Tabuľka 6. Nežiaduce účinky spojené s liečbou sulfasalazínom

Gastrointestinálne	pyróza, bolesti v epigastriu, hnačky, pankreatitída, hepatopatia
Neurologické	bolesti hlavy, anorexia, depresia
Hematologické	neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, megaloblastová anémia, hemolytická anémia, methemoglobínemia
Kožné	urtika, makulopapulózne lézie, toxická epidermálna nekrolýza, SLE liekmi indukovaný
Pľúčne	eozinofilná pneumónia, fibrotizujúca alveolitída, tracheolaryngitída
Kardiovaskulárne	tachykardia
Rôzne	horúčka, lymfadenopatia, Raynaudov syndróm, oligoazospermia a infertilita mužov

Tabuľka 9. Odporúčanie pre monitorovanie biologických a hematologických parametrov v priebehu liečby metotrexátom u pacientov s RA

- A. Pred zavedením liečby metotrexátom testy pre všetkých pacientov s RA:
- a) albumín, AST, ALT, ALP, bilirubín, protitáky proti vírusom hepatitídy B a C;
 - b) kompletný krvný obraz a sérový kreatinín.
- B. Monitorovanie AST, ALT, GMT, ALP, albumín, KO, kreatinín prvé 2 mesiace liečby raz za 14 dní, potom raz za 8 týždňov.

MTX. Nástup účinku možno očakávať v priebehu 6–8 týždňov.

Interval podávania. Prvou alternatívou je zahájenie liečby malými dávkami 7,5–10 mg raz týždenne a 2 mesiace sa čaká na účinok. Potom sa zvyšuje dávka o 2,5–5 mg raz za mesiac 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.

Druhou alternatívou je začatie liečby naopak vyššími týždennými dávkami 20–30 mg a po dosiahnutí účinku tejto liečby sa dávka zníži na minimálnu účinnú. Kým prvá alternatíva sa používa predovšetkým u ambulantne liečených pacientov a forma liečby je perorálna, druhá forma je injekčná a často sa používa pri hospitalizácii. Táto schéma nemusí byť pravidlom.

Metotrexát by sa nemal aplikovať pacientom s aktívnou chorobou pečene a u alkoholikov. Taktiež by sa nemal aplikovať pacientkám, ktoré si želajú otehotnieť alebo sú tehotné, či pacientom, ktorí plánujú potomstvo. Medzi prerušením podávania metotrexátu a otehotnením by mali uplynúť najmenej 3 menštruačné cykly. Monitorovanie v priebehu liečby metotrexátom sa zameriava na včasnú identifikáciu dreňového útlu a poškodenie pečene, pričom sa odporúča kontrolovať kompletný krvný obraz a hodnoty pečenej aminotransferáz (AST a ALT) prvé 2 mesiace každých 14 dní a po ustálení dávky každých 6–8 týždňov (tabuľka 9).

Metotrexát ako súčasť kombinovanej liečby DMARDs. MTX má teoreticky dobré predpoklady stať sa vhodnou súčasťou kombinovaných schém liečby RA. Má jednak rýchly nástup účinku, dlhodobo prijateľnú toxicitu a pravdepodobne odlišný mechanizmus účinku ako niektoré imunomodulačné lieky. Jedná sa o trojkombináciu MTX, sulfasalazín a hydroxychlorochín, ktorá je účinnejšia ako dvojkombinácia, sulfasalazín a hydroxychlorochín a ako monoterapia MTX. Z ďalších kombinácií sa používa MTX s cyklosporínom. Štúdia ukázala, že u pacientov nastáva zlepšenie základného ochorenia v porovnaní s kontrolnou skupinou, v ktorej boli pacienti liečení

Tabuľka 10. Nežiaduce účinky liečby metotrexátom pri autoimunitných chorobách

Gastrointestinálne komplikácie	nauzea, dyspepsia, stomatitída, ulcerácie ústnej dutiny
Útlmové stavy kostnej drene	leukopénia, trombocytopenia, aplastická anémia, pancytopenia
Postihnutie pečene	fibróza pečene, cirhóza pečene
Postihnutie pľúc	akútna intersticiálna pneumonitída, intersticiálna pľúcna fibróza, suchá/exsudatívna pleuritída, pľúcny edém, pľúcna nodulóza
Infekcie, malignity	poruchy bunkovej imunity, nešpecifické a špecifické infekcie, lymfómy

len samotným MTX (takmer 32 % chorých). V ďalšej štúdii sa porovnávala kombinovaná liečba MTX, sulfasalazínom a vysokými dávkami prednizónu (60 mg denne) s postupnou detrakciou a klasická monoterapia sulfasalazínom. Táto kombinovaná liečba umožnila lepšiu kontrolu základného ochorenia ako monoterapia. Výskyt rádiologickej progresie bol menší a tento efekt pretrvával ešte rok po skončení liečby. Monoterapia sulfasalazínom však neudržala priaznivý klinický efekt po prerušení podávania MTX a prednizónu.

O kombinácii MTX a biologických liekov pozri ďalej.

Klinická účinnosť. Množstvo dostatočne reprezentatívnych klinických štúdií urobených v posledných 15 rokoch potvrdilo, že metotrexát sa v súčasnosti pokladá za jeden z najúčinnějších bazálnych liekov pri RA. Ak sa berie do úvahy účinnosť a toxicita, možno ho pri krátkodobej aplikácii uprednostniť pred perorálnymi aj parenterálnymi soľami zlata, sulfasalazínom, azatioprínom aj cyklosporínom A, pričom jeho antireumatická účinnosť je porovnateľná s intramuskulárnym zlatom. Spomaľuje progresiu kostných erózií.

Nežiaduce účinky MTX sú uvedené v tabuľke 10.

Purínové analógy

Medzi purínové analógy patria **6-merkaptopurín** a **azatioprín**. V súčasnosti azatioprín ani 6-merkaptopurín nepatria medzi bazálne lieky prvej voľby v liečbe RA, ale stále ostávajú cenným terapeutickým prostriedkom využívaným v liečbe tejto choroby, ak je komplikovaná vaskulitídou, glomerulonefritídou, alebo pri intolerancii iných bazálnych liekov.

Dávkovanie. Azatioprín sa v liečbe RA používa v perorálnej aplikačnej forme v dennej dávke kolísajúcej v rozpätí 1,5–2,5 mg/kg hmotnosti na deň. Účinok azatioprínu sa prejaví v priebehu 6 mesiacov. Počas liečby sa monitoruje kompletný krvný obraz a pečenej aminotransferázy, a to v úvode liečby každých 14 dní do 2 mesiacov a následne potom každých 6–8 týždňov. Leukopénia je dôvodom na prerušenie liečby.

Klinická účinnosť. Niekoľko štúdií poukazuje na porovnateľný klinický účinok azatioprínu s antimalarikami, penicilamínom, parenterálnymi soľami zlata, cyklofosfamidom a cyklosporínom, ale zároveň aj na jeho slab-

ší protizápalový účinok pri RA v porovnaní s metotrexátom. Terapeutická účinnosť, ale aj výskyt nežiaducich prejavov pri azatiopríne stúpa úmerne s dávkou. Azatioprín je pomerne dobre tolerovaný v gravidite a u človeka nie je spojený s výskytom kongenitálnych malformácií. Napriek údajom o veľmi nízkom prieniku do materského mlieka sa jeho užívanie v priebehu dojčenia neodporúča.

Nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky spojené s liečbou azatioprínom zahŕňujú gastrointestinálne ťažkosti ako sú nauzea a vracanie, ďalej leukopéniu a zvýšenie pečenej aminotransferáz. Klinické príznaky doznievajú až po ukončení liečby. Dlhodobá liečba azatioprínom je spojená s vyšším rizikom malignity, hlavne hematopoetického a lymforetikulárneho pôvodu.

Cyklofosfamid

Dávkovanie a klinická účinnosť

Cyklofosfamid patrí medzi alkylačné látky. Má schopnosť zasahovať do molekuly nukleových kyselín. Vzhľadom na pomerne vysokú toxicitu nepatrí k liekom prvej voľby medzi bazálnymi liekmi a pred indikovaním by sa mal veľmi starostlivo zvážiť vzájomný pomer účinku a rizika. Najčastejšie sa používa v liečbe ťažkých foriem RA komplikovaných vaskulitídou, kožnými vredmi, alebo neuropatiou. Zvyčajné denné dávky pri perorálnej aplikácii kolíšu v úvode medzi 1–2 mg/kg hmotnosti/deň. Po dosiahnutí klinického účinku sa znižujú na udržiavaciu dávku 0,5 mg/kg hmotnosti/deň. Intermitentná pulzná intravenózna liečba cyklofosfamidom sa indikuje pri nekrotizujúcich vaskulitídach vrátane ťažkej a rozsiahlej reumatickej vaskulitídy v intravenózne dávke 500–1 500 mg/m² plochy tela mesačne. Účinok sa prejaví pri perorálnom dávkovaní v priebehu 6 mesiacov, pri parenterálnom skôr. Nevýhodou pulznej liečby je vyšší počet infekčných komplikácií a zvýšený výskyt malígnych chorôb. Priebežne sa musí kontrolovať úplný krvný obraz každých 14 dní prvé 2 mesiace a následne každých 6–8 týždňov. Pri trombocytopénii, alebo leukopénii sa dávky lieku musia znížiť a pri ďalšom nezlepšení sa musí liečba prerušiť. Účelné je monitorovanie pečenej aminotransferáz každých 8 týždňov a priebežné kontroly moču chemicky.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky pri liečbe cyklofosfamidom patrí nauzea a vraca-

nie. Ich výskyt sa zvyšuje úmerne s dávkou a intenzitou týchto gastrointestinálnych komplikácií možno veľmi účinne potlačiť prostredníctvom ondansetronu – antagonistu sérotonínu. Často sa vyskytuje mierne zvýšenie pečeno- vých aminotransferáz a leukopénia v dôsledku útlmu kostnej drene. Pri dlhodobom dennom užívaní cyklofosfamidu môže vzniknúť hemoragická cystitída. Toxicitu akroleínu možno znížiť zvýšeným príivodom tekutín a súčasťou aplikáciou látok s obsahom sulfhydrylových skupín napríklad 2-merkaptóetan sulfonátu sodného (MESNA).

Cyklosporín

Dávkovanie. V liečbe RA sa cyklosporín (CyA) dávkuje v rozpätí 2,5–3,0 mg/kg hmotnosti/deň, pričom sa začína najnižšou dávkou. CyA sa aplikuje v dvoch denných dávkach, zvyčajne s jedlom. Klinický účinok sa prejavuje v priebehu 2 mesiacov. V prípade potreby sa dávka zvyšuje o 0,5 mg/kg hmotnosti/deň až do maximálnej dávky 5 mg/kg hmotnosti/deň. Ak sa účinok liečby maximálnou dávkou neprejaví do 6 mesiacov, treba liečbu ukončiť.

V priebehu liečby sa monitorujú hodnoty krvného tlaku a hodnoty sérového kreatinínu. V prípade, že dôjde k zvýšeniu krvného tlaku, alebo zvýšeniu hladiny sérového kreatinínu o viac ako 30% oproti úvodnej hodnote pred liečbou je nutné dávky znížiť, prípadne liečbu ukončiť.

Klinická účinnosť. CyA sa používa v liečbe RA v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby. Nepokladá sa za liek prvej voľby pri RA. Jeho účinok v monoterapii je porovnateľný s ostatnými bazálnymi liekmi ako sú perorálne a parenterálne zlato, antimalariká a sulfasalazín. Spomalenie rádiologickej progresie kostných erózií nebolo zatiaľ spoľahlivo overené, aj keď o tomto efekte existuje niekoľko pozitívnych dôkazov.

Nežiaduce účinky cyklosporínu sú uvedené v tabuľke 11.

Leflunomid

Dávkovanie. Prvé 3 dni sa podáva leflunomid v dávke 100 mg denne, následne 10 mg alebo 20 mg dlhodobo. Klinický účinok sa dosahuje už koncom prvého mesiaca. V priebehu liečby sa musí kontrolovať kompletný krvný obraz a pečeno- vých aminotransferázy, zvyčajne v mesačných intervaloch. Po ukončení liečby leflunomidom pre hepatálne komplikácie alebo pri prechode na iný bazálny liek, napríklad MTX, musí pacient absolvovať vymývajúcu fázu spočívajúcu v 11-dennej liečbe cholestyramínom 3 × 8 g denne alebo aktívnym uhlím 4 × 50 g denne.

Klinická účinnosť. Účinok leflunomidu je pri RA porovnateľný s metotrexátom a sulfasa-

Tabuľka 11. Nežiaduce účinky liečby CyA

Obličkové komplikácie	zvýšenie sérového kreatinínu, tubulárna atrofia, intersticiálna fibróza, artériová hypertenzia
Dôsledky výraznej imunosupresie	recidivujúce infekcie, riziko malignity
Iné	hepatotoxicita, gastrointestinálne ťažkosti, hypertrichóza, hyperplázia ďasien, hyperkaliémia

Tabuľka 12. Doteraz opísané nežiaduce účinky anti-TNF

Infliximab	cefalea, nauzea, infekcia horných ciest dýchacích, uroinfekcia, infekcia tbc, leukocytoklastická vaskulitída, exantém, alergická, pruritus, pozitívita anti-dsDNA, syndróm SLE (zriedkavo)
Etanercept	lokálna kožná reakcia v mieste aplikácie, infekcia horných ciest dýchacích, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, infekcia tbc, leukocytoklastická vaskulitída, celulitída, pozitívita anti-dsDNA protilátok, diskoidný lupus
Adalimumab	reakcia v mieste vpichu, infekcia horných ciest dýchacích, bolesti brucha, cefalea

lazínom. Zlepšuje zápalové parametre i kvalitu života postihnutých a spomaľuje rádiologickú progresiu patologických kĺbových zmien počas 6 až 12 mesiacov liečby.

Nežiaduce účinky: hnačky, zvýšenie hodnôt pečeno- vých aminotransferáz, vypadávanie vlasov, kožné eflorescencie. Prípravok je kontraindikovaný v tehotenstve aj v priebehu dojčenia.

Biologické lieky

Podrobnejšie poznanie imunopatogenézy RA a ďalších difúzných zápalových chorôb spojivového tkaniva umožnilo rozpoznať ďalšie cieľové štruktúry, ktorých ovplyvnenie môže viesť k poklesu zápalovej aktivity a tým aj zabráneniu kostnej a kĺbovej deštrukcie. V súčasnosti sa výskum zameriava na inhibíciu viacerých antigénov buniek T a B, adhezívnych molekúl, ale najlepšie výsledky dáva liečba ovplyvňujúca aktivitu cytokínov. Z nich predovšetkým nekrotizujúci faktor (TNF) a IL-1 sú spojené s kĺbovou deštrukciou, eróziami a vývojom deformít. Blokáda TNF je možná pomocou monoklonových protilátok anti-TNF, alebo solubilným receptorom TNF (sTNF-R). Zvýšená aktivita TNF je totiž jedným z najdôležitejších momentov pri rozvoji RA. Použitím terapie anti-TNF sa dosiahne redukcia sérovej koncentrácie prozápalových mediátorov (IL-1, IL-6) a cievného endoteliálneho rastového faktoru, zníženie expresie chemokínov v synoviálnom tkanive (IL-8) a redukcia migrácie lymfocytov do kĺbových štruktúr. Ďalej sa znižuje aktivita niektorých proteínáz a oxidu dusnatého. V dôsledku týchto mechanizmov sa utlmí zápalový proces. Táto terapia je schopná spôsobiť pokles aktivity RA v klinických znakoch, ako aj v laboratórnych parametroch. Veľmi významným poznatkom je i skutočnosť, že po roku liečby infliximabom sa nezistila progresia morfológických kĺbových zmien. Spomalenie rtg progresie bolo opísané i u tých pacientov, u ktorých sa neprejavilo signifikantné klinické zlepšenie. Infliximab sa aplikuje v sérii intravenózných infúzií v dáv-

kach 3 mg/kg/hmotnosť. Po úvodnej infúzii sa ďalšia aplikuje o 2 týždne, potom 6 týždňov po prvej dávke. Nasledujúce dávky sú každých 8 týždňov. Sérové koncentrácie infliximabu sa javia trvalejšie pri súčasnej aplikácii MTX. Podávanie infliximabu spolu s metotrexátom nielen výrazne potláča zápalovú aktivitu RA, ale aj zlepšuje imunologickú toleranciu infliximabu. Efekt terapie infliximabom nastupuje pomerne veľmi rýchle, zväčša už po aplikácii prvých dávok lieku a pretrváva spravidla po celý čas liečby. Po ukončení terapie však u väčšiny chorých choroba opätovne relabuje. Relaps sa dá utlmiť opakovaným podaním liečby anti-TNF.

Terapia infliximabom by mala byť pri RA indikovaná najmä pri aktívnej chorobe s nepriaznivými prognostickými faktormi, ktorá je refraktérna na doterajšiu terapiu bežnými liekmi modifikujúcimi chorobu, najmenej dvoma, jeden by mal byť MTX.

Ďalšou možnosťou liečby RA je 1. plne humánna monoklonová monoklonálna protilátka adalimumab. Adalimumab sa aplikuje v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom každé 2 týždne v dávke 40 mg subkutánne. Má rýchly nástup účinku, prvý ústup symptómov je už po podaní prvej dávky. Liečba adalimumabom je dlhodobo účinná.

Liečba adalimumabom minimalizuje riziko anafylaxie a tvorby autoprotilátok.

Liečba adalimumabom by mala byť pri RA indikovaná najmä pri aktívnej chorobe s nepriaznivými prognostickými faktormi, ktorá je refraktérna na doterajšiu terapiu bežnými liekmi modifikujúcimi chorobu, najmenej dvoma, jeden by mal byť MTX alebo u pacientov, kde zlyhala iná biologická liečba.

Inou možnosťou je blokovanie účinku TNF pomocou podávania solubilného receptora pre TNF (sTNF-R). Väčšina buniek má dva druhy receptorov pre TNF: TNF-RI (55 kD) a TNF-RII (75 kD), ktoré prenášajú odlišné signály. Obidva receptory sú prítomné jednak na povrchu buniek a jednak v solubilnej forme. Solubilné formy TNF-R sú významnými inhibítormi TNF.

Tabuľka 13. Najvhodnejšie kombinácie bazálnych liekov pri reumatoidnej artritíde

- Metotrexát + hydroxychlorochín
- Metotrexát + sulfasalazín
- Sulfasalazín + hydroxychlorochín
- Metotrexát + hydroxychlorochín + sulfasalazín
- Aurothiomalát sodný + hydroxychlorochín
- Metotrexát + cyklosporín
- Metotrexát + etanercept
- Metotrexát + infliximab

Tabuľka 14. Preventívne opatrenie proti potlačeniu funkcie osi hypofýzy – kôra nadobličiek pri dlhodobom podávaní

- Neužívať kortikoidy s predĺženou biologickou aktivitou – odporúčajú sa kortikoidy so stredne dlhým biologickým polčasom – prednizolón (metylprednizolón).
- Vždy podávať najnižšiu možnú a ešte účinnú dávku.
- Osvojiť si tzv. alternatívny typ liečby a zavádzať ho tam, kde je to možné.
- Pri znižovaní dávky:
 - ak je dĺžka podávania 2 týždne či menej, je potrebné znižovať o 1 tbl (5 mg prednizolón/lón) týždenne;
 - pri pacientovi, u ktorého sa ukončilo dlhodobé podávanie (5–6 mesiacov a viac), treba podať i.v. 100 mg hydrokortizónsukcinátu v prípade:
 - » akútnej angíny,
 - » akútnej otitídy,
 - » inej sezónnej infekcie s horúčkou,
 - » malej chirurgie.

Väčšia dávka hydrokortizónu (250 mg) s postupným znižovaním sa aplikuje pri:

- závažnom úraze,
- strednej a veľkej chirurgickej intervencii.

Pri aktívnych formách RA sú solubilné TNF-R prítomné vo zvýšenej koncentrácii v sére a v synoviálnej tekutine, ale ani táto zvýšená koncentrácia nestačí neutralizovať nadprodukciiu TNF pri vysokej aktivite zápalu. Z tohto dôvodu sa vyvinul rekombinantný ľudský TNF receptor II (p75) fúzaný s Fc-fragmentom ľudského IgG (rhuTNF-R: Fc). Prípravok bol nazvaný etanercept. U nás je registrovaný a podáva sa tým pacientom, u ktorých zlyhala liečba aspoň jedným liekom modifikujúcim chorobu. Ďalšie štúdie dokázali účinnosť kombinovanej terapie etanerceptom spoločne s MTX v porovnaní s podávaním MTX a placebo. Pridaním etanerceptu pacientom, u ktorých nebola úspešná liečba samým MTX, sa dosiahlo signifikantné klinické zlepšenie. Prípravok sa podáva 2-krát týždenne subkutánne v dávke 25 mg. Prípravok má rýchly nástup účinku, niektorí pacienti hovoria o zlepšení kĺbových ťažkostí už po 2 týždňoch liečby.

Nežiaduce účinky infliximabu a etanerceptu sú uvedené v tabuľke 12.

Kombinovaná liečba bazálnymi liekmi

Klinické skúsenosti z posledných rokov ukazujú, že kĺbový zápal pri RA je lepšie suprimovaný kombináciou viacerých bazálnych

Tabuľka 15. Indikácie intraartikulárneho podania glukokortikoidov

- Reumatoidná artritída (juvenilná idiopatická artritída)
- Séronegatívne spondylartritídy
- Artritídy indukované kryštálmi
- Artritída pri systémovom lupus erythematosus
- Iritovaná osteoartróza
- Periartróza humeroscapularis
- Tietzov syndróm

ných liekov. V súčasnosti však nie je možné jednoznačne stanoviť, či možno kombinovanú bazálnu liečbu uprednostniť ako úvodnú liečbu ihneď v začiatku RA. Zvyčajne sa kombinovaná liečba indikuje veľmi individuálne po starostlivom uvážení v tých prípadoch, ak má ochorenie určité nepriaznivé prognostické markery, ako sú: polyartritída postihujúca veľký počet kĺbov, progredujúca porucha kĺbovej funkcie, pretrvávajúca vysoká sedimentácia erytrocytov a vysoká koncentrácia CRP a prítomnosť mimokĺbových prejavov, alebo ak zlyhala či zlyháva predchádzajúca monoterapia bazálnymi liekmi. Najvhodnejšie kombinácie bazálnych liekov v súčasnosti predstavuje tabuľka 13.

Glukokortikoidy

Hoci glukokortikoidy nevylicia a pravdepodobne ani nemenia prognózu RA, patria medzi najúčinnnejšie symptomaticky pôsobiace protizápalové lieky. V ostatnom období sa objavujú práce, ktoré však poukazujú na ich vplyv na spomalenie progresie erozívnych zmien pri RA. V reumatológii sa používajú často a v mnohých prípadoch sú nevyhnutné. Účinok glukokortikoidov určuje koncentrácia a hustota ich periférnych bunkových receptorov. Vzhľadom na ich rozsiahly fyziologický účinok – protizápalový, imunologický, metabolický, mineralokortikoidný a spätnoväzbovo-inhibičný na funkciu osi hypofýzy – kôra nadobličiek – je potrebné sa v záujme pacienta riadiť zásadami: podávať minimálne účinné dávky, podávať ich najkratší čas, aby sa obnovila potlačená funkcia osi a podávať také syntetické formy, ktoré majú minimálne nežiaduce účinky (tabuľka 14). Jednou z nevýhod glukokortikoidov je, že pri dlhodobom celkovom (najmä perorálnom) podávaní, len málo pacientov s RA dokáže ich užívanie neskôr prerušiť.

Indikácie na celkové podávanie glukokortikoidov:

- pretrvávajúca synovitída vo viacerých kĺboch napriek náležitému podávaniu NSA a DMARDs,
- vážne celkové symptómy (napr. horúčka a chudnutie) či extraartikulárne postihnutie (vaskulitída, episkleritída alebo pleuritída),

Tabuľka 16. Potenciálne nebezpečenstvá intraartikulárnych a intraleziálnych aplikácií glukokortikoidov

- Rádiologická deteriorácia kĺbov – steroidová artropatia (Charcot-like artropatia, osteonekróza – zriedkavá incidencia)
- latrogénna infekcia – veľmi zriedkavá incidencia
- Ruptúra šliach
- Atrofia tkanív, tukové nekrózy, kalcifikácie
- Nervové poškodenie (najčastejšie pri obstrukcii karpálneho tunela)
- Poinjekčné vzplanutie
- Maternicové krvácanie
- Pankreatitída – zriedkavo
- Erytém a pocit tepla v tvári a na tele
- Zadná subkapsulárna katarakta

- príležitostne sa glukokortikoidy predpisujú len na obmedzený čas, aby sa potlačili zápalové príznaky, kým sa prejaví očakávaný účinok DMARDs.

Celkové podávanie glukokortikoidov

Glukokortikoidy sa obvykle podávajú v dennej dávke do 7,5 mg. Liečebné režimy pri RA sú takéto:

- nepretržitý – podávanie dennej dávky niekoľko ráz v priebehu dňa: ráno, napodludne a večer, pričom večerná dávka je najnižšia,
- diurnálny – podanie jednej dávky, spravidla ráno,
- alternatívny – dvojité dávky každý druhý deň,
- intermitentný – podávanie v priebehu 2–3 dní, potom 2–3 dni pauza,
- pulzný – podávanie vysokých dávok glukokortikoidov (250–1 000 mg).

Pri terapeutickom pláne sa treba riadiť dĺžkou celkového pôsobenia glukokortikoidu: hydrokortizón, metylprednizolón, prednizolón a prednizolón pôsobia krátkodobo (24–36 h), triamcinolón a parametazón strednodobo (do 48 h) a dexametazón a betametazón dlhodobo (viac ako 48 h).

Kĺbové indikácie

RA dospelých a mladistvých je pravdepodobne ochorenie, pri ktorom reumatológ podáva najviac kĺbových injekcií. Aplikujú sa najmä v prípadoch, keď má pri bazálnej liečbe jeden alebo niekoľko kĺbov mimoriadnu zápalovú aktivitu, aby sa nemusela meniť alebo zvyšovať bazálna liečba, ďalej pri aktivácii ochorenia alebo zmene bazálnej liečby pre kontraindikácie na preklopenie obdobia do nástupu účinku zmeneného bazálneho antiflogistika, taktiež pri nedostatočnej účinnosti alebo nemožnosti zvýšiť dávku nesteroidového antiflogistika alebo analgetika pre možné komplikácie. U detí s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) je ob-

medzený výber prípravkov (radšej by sa mal používať metylprednizolón), pretože je tu možnosť vzniku poruchy rastu v postihnutom kĺbe. Interval podania ďalšej injekcie intraartikulárne do toho istého kĺbu by nemal byť kratší ako 3 mesiace. V tabuľke 15 sú uvedené nozologické jednotky, pri ktorých je možné indikovať podávanie glukokortikoidov intraartikulárne.

V tabuľke 16 sú zhrnuté teoreticky možné následky vnútrokĺbového a intraartikulárneho podania glukokortikoidov.

Chirurgická liečba

Medzi korekčné reumochirurgické výkony patrí synovektómia, totálna endoprotéza a artrodéza kĺbu. Sú indikované u pacientov s RA na odstránenie zápalového tkaniva (synovektómia), zmiernenie bolesti a zlepšenie funkcie kĺbu. Synovektómia sa indikuje, ak je postihnutý len jeden alebo dva kĺby, ak zlyhá 6-mesačná medikamentózna terapia a ak intraartikulárne instilácie glukokortikoidov nemajú dlhodobjší efekt. Aj synovektómia môže byť v niektorých prípadoch účinná len dočasne. O profylaktickej synovektómii zápästia s odstránením procesu styloides by sa malo uvažovať u pacientov s ťažkým postihnutím zápästia, aby sa predišlo ruptúre šliach extenzorov. Ďalšími vhodnými reumochirurgickými výkonmi sú celkové náhrady bedrových, kolenných alebo ramenných kĺbov, metakarpálnych alebo proximálnych interfalan-geálnych kĺbov a resekcia hlavičiek metatarzov

u pacientov so subluxáciou metatarzálnych kĺbov pri RA a operácia valgóznych haluxov s burzitídou na prvom metatarze. U vybraných pacientov môžu priaznivé výsledky priniesť rekonštrukčné operácie na kĺboch a na šľachách rúk. Pri artrodéze kĺbu bolesť zvyčajne ustúpi,

no zároveň spôsobí úplnú stratu pohyblivosti. Pri atlanto-axiálnej dislokácii (> 14) so sprievodnými neurologickými prejavmi sa indikuje cervikálna fúzia stavcov C1 a C2. Reumochirurgické výkony indikuje reumatológ v spolupráci s ortopedom.

Odporúčaná literatúra

1. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655–665.
2. Lukáč J, Rovenský J, Rauová L, et al. Long-term cyclosporin A therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Immunother* 1996; 14: 33–40.
3. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, or combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287–1291.
4. Pavelka K, Jr, Pavelka K, Sen, Pelíšková Z, et al. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 542–546.
5. Pavelka K, Vencovský J, Lukáč J. Chorobu modifikující antirevmatické léky. In: Pavelka K, Rovenský J. *Klinická reumatologie*, Praha Galen 2003; 773–882.
6. Rovenský J, Mališ F, et al. Pokroky v reumatologii. *Martin Osveta* 1994; 253s.
7. Rovenský J, Pavelka K, et al. *Klinická reumatologie*. *Martin Osveta* 2000; 1047s.
8. Scott DL, Antoni C, Choy EH, et al. Joint counts in routine practice. *Rheumatology* 2003; 42: 919–913.
9. Scott DL, Choy EH, Greeves A, et al. Standardising joint assessment and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 579–582.
10. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000; 43: 495–505.
11. Smolen JS. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; (Suppl. 112) 15–21.
12. Stein CM, Pincus T. Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: S47–S52.
13. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 134–135.
14. Vencovský J. Soli zlata v léčbě RA – nýnejší pohledy na mechanismus účinku a podávání zlata jako součást kombinované léčby preparáty modifikujícími průběh choroby. *Čes Revmatol* 1994; 2: 129–133.
15. Vencovský J, Jarošová K, Macháček S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95–102.
16. Vencovský J, Tegzová D, Pavelka K. Doplněk ke standardním postupům u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2002; 1: 31–34.
17. Weinblatt M, Rada DJ, Henderson WG, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (Suppl 9): 51.

LEKÁRSKE SEMINÁRE V ZAHRANIČÍ – LETO 2005

TUNISKO – Djerba
GRÉCKO – Kréta

informácie na s. 101