

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

**LÉČBA REVMATOIDNÍ
ARTRITIDY**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové 2011

Anežka Jůzková

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

.....

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení a pomoc při zpracování diplomové práce.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Anežka Jůzková
Školitel: PharmDr. Ludmila Melicharová
Název diplomové práce: Léčba revmatoidní artritidy

Abstrakt: Diplomová práce shrnuje dosavadní poznatky o léčbě revmatoidní artritidy a předkládá možnosti jejího dalšího vývoje. Detailně je pojednáno o jednotlivých farmakoterapeutických skupinách s ohledem na schopnost ovlivnit jimi progresi onemocnění a kvalitu života pacienta. Práce se zabývá také možnostmi léčby v období gravidity a laktace. Dále jsou popsána nezbytná nefarmakologická opatření a možnosti chirurgické léčby. Zásadním zlom do terapie revmatoidní artritidy přineslo zajisté zavedení biologické léčby. Zároveň lze očekávat její rostoucí význam v budoucnosti. Základem úspěšné léčby je však časně určená diagnóza a správné vyhodnocení aktivity onemocnění, neboť prognóza revmatoidní artritidy závisí především na včasném zahájení terapie.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Anežka Jůzková

Supervisor: PharmDr. Ludmila Melicharová

Title of diploma thesis: The pharmacotherapy of rheumatoid arthritis

Abstract: The diploma thesis summarizes current knowledge on rheumatoid arthritis treatment and presents possibilities of further development. It focuses in detail on individual pharmacotherapeutic groups and their ability to influence the progression of the disease and patient's quality of life. It also refers to treatment during pregnancy and lactation. Further, the thesis describes essential non-pharmacological interventions and means of surgical treatment. Biological treatment has been a breakthrough in the therapy of rheumatoid arthritis and we may anticipate its growing importance in the future. The key to successful treatment are early diagnosis and correct assessment of the disease activity as the prognosis of the disease depends mainly on early start of the therapy.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	8
1 ÚVOD.....	10
2 KLASIFIKACE REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ.....	10
3 DEFINICE REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	11
4 ETIOPATOGENEZE REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	11
5 KLINICKÝ OBRAZ REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	12
6 STANOVENÍ DIAGNÓZY.....	14
7 HODNOCENÍ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ, FUNKČNÍCH SCHOPNOSTÍ PACIENTA A MORFOLOGICKÉ PROGRESE.....	16
8 ZÁSADY TERAPIE.....	17
9 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	18
9.1 Nesteroidní antirevmatika.....	18
9.1.1 Salicyláty.....	20
9.1.2 Pyrazolony.....	20
9.1.3 Deriváty kyseliny propionové.....	20
9.1.4 Deriváty kyseliny octové.....	22
9.1.5 Oxikamy.....	22
9.1.6 Koxiby.....	23
9.2 Opioidní analgetika.....	23
9.3 Chorobu modifikující léky.....	25
9.3.1 Hydroxychlorochin.....	26
9.3.2 Sulfasalazin.....	26
9.3.3 Metotrexát.....	27
9.3.4 Leflunomid.....	28
9.3.5 Azathioprin.....	28
9.3.6 D-penicilamin.....	28
9.3.7 Cyklofosfamid.....	29
9.3.8 Soli zlata.....	29
9.3.9 Cyklosporin A.....	30
9.4 Glukokortikoidy.....	31

9.5	Biologická léčba	33
9.5.1	Anti-TNF α léčba	34
9.5.1.1	Etanercept	36
9.5.1.2	Infliximab	37
9.5.1.3	Adalimumab	37
9.5.1.4	Golimumab	37
9.5.1.5	Certolizumab pegol	38
9.5.2	Deplece B-lymfocytů.....	38
9.5.2.1	Rituximab	38
9.5.3	Inhibice kostimulace	39
9.5.3.1	Abatacept	39
9.5.4	Inhibice IL-6.....	40
9.5.4.1	Tocilizumab	40
9.5.5	Inhibice IL-1.....	40
9.5.5.1	Anakinra	40
9.5.6	Nové biologické léky	41
9.5.7	Registr ATTRA	43
9.6	Systémová enzymoterapie.....	44
9.7	Strategie léčby	45
9.8	Farmakoterapie v graviditě a laktaci	47
9.8.1	Nesteroidní antirevmatika	47
9.8.2	Chorobu modifikující léky	47
9.8.3	Glukokortikoidy	49
9.8.4	Biologická léčba	49
9.9	Příklady léčivých přípravků.....	50
10	NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	54
11	CHIRURGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	55
12	ODBORNÉ SPOLEČNOSTI	56
13	ZÁVĚR.....	57
14	CITOVANÁ LITERATURA	58

SEZNAM ZKRATEK

ACR	Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology)
anti-CCP protilátky	anticitrulinové protilátky
APRIL	a proliferation-inducing ligand
ASA	kyselina acetylsalicylová
ATTRA	registr anti-TNF α terapie u revmatoidní artritidy
BAFF	faktor aktivující B-lymfocyty (B-cell activating factor)
CRP	c-reaktivní protein
CTLA	cytotoxic T-lymphocyte associated antigen
ČRS ČLS JEP	Česká revmatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
DAS	disease activity score
DMARDs	chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy (disease modifying antirheumatic drugs)
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
EULAR	Evropská liga proti revmatismu (The European League Against Rheumatism)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration)
GM-CSF	faktor stimuluující kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony stimulating factor)
HACA protilátky	human antichimeric antibodies
HAQ	funkční dotazník (health assessment questionnaire)
HLA	lidské leukocytární antigeny (human leucocyte antigens)
Ig	imunoglobulin
inf cnc sol	koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (concentratum pro solutione ad infusionem)
inj plv sol	prášek pro přípravu injekčního roztoku (pulvis pro solutione iniectionis)
inj pso lqf	prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem (pulvis et liquefactorium pro solutione iniectionis)
inj sol	injekční roztok (solutio iniectionis)

inj sus	injekční suspenze (suspensio iniectabilis)
JAK	Janus kináza
i.m.	intramuskulární způsob podání
i.v.	intravenózní způsob podání
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
MAP kináza	mitogenem aktivovaná proteinkináza
p.o.	perorální způsob podání
PG	prostaglandin
por cps dur	tvrdá tobolka (capsula dura)
por cps mol	měkká tobolka (capsula mollis)
por cps rdr	tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním (capsula cum liberatione modificata dura)
por tbl ent	enterosolventní tableta (tabuletta enterosolvens)
por tbl flm	potahovaná tableta (tabuletta filmo obducta)
por tbl nob	tableta (tabuletta)
por tbl pro	tableta s prodlouženým uvolňováním (tabuletta cum liberatione prolongata)
por tbl ret	tableta s řízeným uvolňováním (tabuletta cum liberatione modificata)
RANKL	receptor aktivující transkripční faktor NF- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)
rct sup	čípek (suppositorium)
RTG	rentgenový
s.c.	subkutánní způsob podání
SET	systémová enzymoterapie
SMIP	jednořetězcové protilátkové polypeptidy (small modular immunopharmaceutical)
Syk kináza	spleen tyrosine kinase
TBC	tuberkulóza
TGF- β	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TNF	tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

1 Úvod

Revmatoidní artritida je autoimunní onemocnění postihující zhruba 1 % populace. Významně ovlivňuje kvalitu života a často způsobuje invaliditu. Typickým rysem je porucha funkce pohybového aparátu a často také omezení průčeschnosti a soběstačnosti. Klíčem k úspěšné terapii je rozpoznání choroby v časných fázích a správné vyhodnocení její aktivity. Léčba by měla pacientům pomoci zvládat běžné denní aktivity, potlačovat bolest, a tak co možná nejvíce zvýšit kvalitu života.

Výzkum v oblasti revmatologie v posledních desítkách let velmi pokročil. Přinesl především zcela nové metody léčby. Jistou překážkou pro jejich větší rozšíření je však finanční náročnost. Úspěchem je zajisté i objevení dalších poznatků o patogenezi onemocnění.

Cílem této diplomové práce je podat přehled o současných způsobech léčby revmatoidní artritidy a jednotlivých farmakoterapeutických skupinách včetně těch nejmodernějších.

2 Klasifikace revmatických onemocnění

Světová zdravotnická organizace uveřejnila klasifikační systém „Mezinárodní klasifikace onemocnění“, který revmatická onemocnění dělí do šesti základních skupin: artropatie, systémové onemocnění pojiva, dorzopatie, onemocnění měkkých tkání, osteopatie a chondropatie, jiná onemocnění svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně. Revmatoidní artritidu lze zařadit mezi artropatie, přesněji pak zánětlivé polyartropatie¹.

V klinické praxi se často užívá zjednodušené klasifikace dle Pavelky. Odráží zejména odlišný původ onemocnění. Mezi základní skupiny patří zánětlivá revmatická onemocnění, degenerativní kloubní onemocnění, metabolická kostně-kloubní onemocnění, mimokloubní revmatismus, revmatické syndromy vázané na přítomnost infekčního agens a další onemocnění. Revmatoidní artritida patří do skupiny první^{2:3}.

1. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 165 – 166

2. PAVELKA, K. et al., *Revmatologie. Vnitřní lékařství*, s. 11

3. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 14

3 Definice revmatoidní artritidy

„Revmatoidní artritida je časté, závažné zánětlivé kloubní onemocnění, které postihuje všechny věkové skupiny s maximálním výskytem u mladých nemocných a u premenopauzálních žen. Onemocnění má multifaktoriální příčiny včetně určité genetické predispozice a je pro ně charakteristický chronický zánět, který je iniciován a udržován autoimunními mechanismy. Průběh revmatoidní artritidy je velmi variabilní. Akutní exacerbace mohou být vystřídány remisemi. Celkově je však průběh progresivní a vede často k invaliditě. Onemocnění zkracuje také život až o 10 let⁴.“

4 Etiopatogeneze revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je onemocnění, jehož příčina není přesně známá. Existuje však předpoklad, že je spouštěno určitým mikroorganismem, a to u geneticky predisponovaných jedinců. Jedná se o onemocnění podmíněné polygenně. Lidé postižení revmatoidní artritidou jsou většinou nositeli některých alel HLA DR4 nebo HLA DR1. HLA molekuly prezentují peptidy bílkovinných antigenů. Tyto antigeny jsou rozpoznány T-lymfocyty a následně se rozvíjí imunitní odpověď. V synoviální tkáni se shromažďují lymfocyty. Lokálně dochází k produkci autoprotilátek a prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- α). Synoviální membrána se postupně mění v granulační tkáň, tzv. pannus. Je tvořena lymfocyty, fibroblasty, makrofágy, mastocyty a synoviocyty. Tato tkáň přerůstá přes chrupavku a tím dochází až k její erozi. Poškozeny jsou i kosti, šlachy a vazy, což je způsobeno proteolytickými enzymy aktivovaných makrofágů, synoviocytů, fibroblastů a chondrocytů. Prozánětlivé cytokiny způsobují celkové příznaky, jako je zvýšená teplota, malátnost a nechutenství. Často dochází i k ukládání imunokomplexů do stěny cév, což vyvolává vaskulitidu. Zvýšená sedimentace erytrocytů je zapříčiněna indukcí syntézy proteinů akutní fáze prozánětlivými cytokiny. U většiny pacientů lze v séru prokázat protilátku revmatoidní faktor. V časně fázi onemocnění se také objevují autoprotilátky antikeratinové, antiribonukleoproteinové a antiperinukleární^{5;6;7}.

4. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 181

5. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 182 – 185

6. PAVELKA, K. et al., *Revmatologie. Vnitřní lékařství*, s. 22

7. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 29

5 Klinický obraz revmatoidní artritidy

V počátku onemocnění se objevuje abnormální únava, zvýšená teplota, bolesti kloubů a úbytek hmotnosti. Někdy se dostaví i příznaky deprese a anxiety. Rozvíjející se artritida velmi často postihuje nejprve klouby zápěstí, proximální interfalangeální a metakarpofalangeální klouby. Charakteristická je ranní ztuhlost postižených kloubů, která je způsobena vznikem edému v průběhu spánku. S přibývajícím časem se rozvíjí symetrické polyartikulární postižení. Eroze a destrukce zapříčiňuje deformity kloubů rukou, drobných kloubů nohou, velkých kloubů a někdy i kloubů krční páteře. Pro zánět je typický otok a palpační bolestivost.

Při polycyklickém průběhu onemocnění se střídají fáze akutních exacerbací s remisemi. Celková tendence je však progredující. Pro monocyklický typ jsou charakteristické remise trvající nejméně 1 rok. Prognóza bývá dobrá. Při trvale progresivním typu dochází k rozsáhlé kloubní destrukci, přičemž část těchto pacientů je k chorobu modifikujícím lékům refrakterní.

Mezi mimokloubní postižení patří revmatické uzly v okolí postižených kloubů oblastí vyššího tlaku nebo tření (lokty, ploska nohy, klouby na rukou). Jedná se o záležitost benigní. Centrální část uzlů je nekrotická a je obklopena fibroblasty. Pokud uzly vniknou v místě, kde mechanicky vadí, lze je operativně odstranit.

Postižení plic se může projevovat pleuritidou, revmatoidními uzly, intersticiální plicní fibrózou, či Caplanovým syndromem. Tato onemocnění často nejsou ani diagnostikována z důvodu asymptomatickosti, nicméně zvyšují morbiditu a mortalitu základního onemocnění.

Častým očním projevem revmatoidní artritidy je suchá keratokonjunktivitida, méně častým pak episkleritida a skleritida. Oko může být poškozeno i léky používanými v terapii onemocnění.

Srdce bývá v souvislosti s revmatoidní artritidou postiženo nejčastěji perikarditidou, která nezářídka probíhá bez klinických příznaků. Dále se kardiální postižení manifestuje endokarditidou a myokarditidou.

Velmi závažným mimokloubním projevem je vaskulitida malých cév. Objevují se vyrážky, distální senzorycké neuropatie, periferní motorické neuropatie, vředy na koncích prstů nebo na bérkách. Systémová revmatoidní vaskulitida určuje špatnou prognózu.

Anemie zastupuje nejčastější hematologickou abnormalitu. V průběhu onemocnění je zhoršeno využívání železa, což spěje k jeho nižší koncentraci v plazmě. Dalším důvodem je nízká sérová hladina erytropoetinu. Dále se u nemocných objevuje eozinofilie, trombocytóza a lymfadenopatie.

Pro Feltyho syndrom je typické spojení těžké revmatoidní artritidy s leukopenií a splenomegalií. Komplikací syndromu jsou zvláště infekce.

Nervový systém může být postižen jednak v důsledku komprese nervu zánětlivým pannem (např. syndrom karpálního tunelu), jednak vaskulitidou v nervových pochvách.

Sekundární osteoporóza je poměrně častou komplikací vyskytující se i u pacientů, kteří nejsou léčeni kortikoidy^{8;9;10}.

8. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 30 – 33

9. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 187 – 189

10. PAVELKA, K. et al., *Revmatologie. Vnitřní lékařství*, s. 22 – 27

6 Stanovení diagnózy

Revmatoidní artritida je diagnostikována na základě klinických příznaků, laboratorních hodnot a RTG obrazu. Používají se klasifikační kritéria navržená roku 2010 Americkou revmatologickou společností (ACR) a Evropskou ligou proti revmatismu (EULAR) (Tab. 1), která nahradila kritéria vytvořená roku 1987 Arnettem a spol.

Tab. 1 Klasifikační kritéria revmatoidní artritidy - ACR/EULAR 2010

KLOUBY (0 – 5)	
1 velký	0
2 – 10 velkých	1
1 – 3 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí (s nebo bez postižení velkých kloubů)	2
4 – 10 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí (s nebo bez postižení velkých kloubů)	3
> 10 (alespoň 1 malý kloub rukou/nohou nebo zápěstí)	5
SÉROLOGIE (0 – 3)	
Revmatoidní faktor a/nebo anti-CCP protilátky obojí negativní	0
Revmatoidní faktor a/nebo anti-CCP protilátky nízké pozitivní	2
Revmatoidní faktor a/nebo anti-CCP protilátky vysoce pozitivní	3
TRVÁNÍ SYMPTOMŮ (0 – 1)	
< 6 týdnů	0
≥ 6 týdnů	1
REAKTANTY AKUTNÍ FÁZE (0 – 1)	
Normální CRP a sedimentace	0
Abnormální CRP a/nebo sedimentace	1

Pacient má revmatoidní artritidu, jestliže je hodnota skóre ≥ 6 ¹¹.

Laboratorní vyšetření zahrnuje stanovení revmatoidního faktoru (nachází se však i u jiných onemocnění a u zdravých jedinců), c-reaktivního proteinu (CRP), krevního obrazu, elektroforézy sérových bílkovin, cirkulujících imunokomplexů,

11. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 183

imunoelektroforézy a antinukleárních protilátek. Dále se provádí jaterní testy, vyšetření moči, analýza synoviální tekutiny a imunogenetické vyšetření. Nově se stanovují anticitrulinové protilátky (anti-CCP protilátky). Objevují se již na počátku onemocnění a zároveň jsou pro něj velmi specifické^{12;13}.

RTG obraz zachycuje změny časné i pozdní. Zatímco pro počáteční stádia je typické kolemkloubní zduření tkání a mírné kloubní eroze, pozdní změny zahrnují zejména deformity, hlubší eroze a zúžení kloubní štěrbiny. RTG obraz slouží jako podklad pro morfologickou klasifikaci dle Steinbrockera (Tab. 2)¹⁴.

Tab. 2 Klasifikace morfologického postižení podle Steinbrockera

Stadium I	Rozšíření měkkých tkání, periartikulární poróza, žádné destruktivní změny
Stadium II	Na RTG patrná osteoporóza, mírné známky destrukce chrupavky a kosti, nejsou přítomny kloubní deformity, rozsah pohybu může být omezen, může být přítomna atrofie přilehlých svalů a léze mimokloubních tkání (revmatické uzly, tendovaginitidy)
Stadium III	Kromě osteoporózy je na RTG prokázána destrukce chrupavky a kosti, vyskytují se kloubní deformity, chybí fibrózní a kostěná ankylóza, svalové atrofie jsou rozsáhlé a mohou se vyskytovat léze mimokloubních tkání (revmatické uzly, tendovaginitidy)
Stadium IV	Kostní nebo fibrózní ankylóza, přičemž mohou být přítomna všechna kritéria stádia III

Při diferenciální diagnostice jsou do úvahy brána především tato onemocnění: psoriatická artritida, reaktivní artritida, ankylozující spondylitida, osteoartróza, dnavá artritida, systémový lupus erythematoses, polymyozitida a dermatomyozitida¹⁵.

Negativními prognostickými faktory jsou vysoké reaktanty akutní fáze, pozitivita revmatoidního faktoru a anti-CCP protilátek, počet oteklých kloubů, časný vývoj erozí a přítomnost některých genetických faktorů (tzv. sdílený epitop)¹⁶.

12. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 199 – 200

13. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 33 – 34

14. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 34 – 35

15. PAVELKA, K. et al., *Revmatologie. Vnitřní lékařství*, s. 28 – 29

16. PAVELKA, K., VENCOSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 183

7 Hodnocení aktivity onemocnění, funkčních schopností pacienta a morfologické progresse

Při posuzování aktivity onemocnění je nutno přihlížet k počtu citlivých a oteklých kloubů, bolesti, globálnímu hodnocení lékaře i pacienta, funkci, RTG hodnocení, hodnotám sedimentace a CRP¹⁷.

Aktivitu onemocnění je možno vyjádřit pomocí indexu DAS28 (disease activity score), který bere v úvahu počet oteklých a palpačně citlivých kloubů, sedimentaci erytrocytů za 1 hodinu a hodnocení pacientem na vizuální analogové škále. Hodnota $DAS28 \geq 5,1$ je signálem pro vysokou aktivitu revmatoidní artritidy, $DAS28 < 5,1$ pro střední aktivitu, $DAS28 < 3,2$ pro nízkou aktivitu a $DAS28 < 2,6$ značí remisi. Toto hodnocení se provádí na začátku léčby v měsíčních intervalech u aktivní formy onemocnění, ve tříměsíčních intervalech pak u nízké aktivity či remise¹⁸.

Pro hodnocení funkčnosti lze použít dotazník HAQ (health assessment questionnaire), který vyplňuje sám pacient. Odráží pohybové schopnosti v běžném životě. Dále se lze setkat s hodnocením podle Steinbrockera se čtyřmi třídami funkčního postižení (Tab. 3)¹⁹.

Tab. 3 Funkční hodnocení pacientů podle Steinbrockera

A – pacient je schopen vykonávat všechnu normální činnost v běžném životě
B – nemocný je chopen normální aktivity, avšak v důsledku bolesti nebo omezené pohyblivosti s určitými obtížemi
C – činnost nemocného je omezena jak v běžném životě, tak v zaměstnání
D – pacient je odkázán na lůžko nebo na vozík a je chopen postarat se o sebe jen velmi málo nebo vůbec ne

Na morfologickou progresi poukazují RTG snímky rukou. Měly by být vyhodnocovány v ročních intervalech. Hodnocen je stupeň eroze a zúžení kloubní štěrbiny u jednotlivých kloubů²⁰.

17. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 205

18. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 183, 189

19. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 204

20. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 37

8 Zásady terapie

„Pro moderní terapii revmatoidní artritidy je důležitých několik základních zásad:

- *Léčba by měla být poskytována multidisciplinárním týmem, a to jak pro lůžkové, tak i ambulantní pacienty. V tomto týmu by kromě revmatologa měl být fyzioterapeut, ortopedický chirurg, sociální pracovník, psycholog, odborník pro problematiku zaměstnání a praktický lékař. Tým řídí revmatolog.*
- *Nesmírně důležitá je včasná diagnóza, vyhodnocení rizikových prognostických faktorů a zhodnocení aktivity onemocnění.*
- *Přestože existují určité algoritmy léčby, léčebný plán by měl být přísně individuální.*
- *Velmi důležité je poučení pacientů a získání pro aktivní spolupráci při léčbě.*
- *Velmi potřebné je pravidelné hodnocení funkce, protože pokles funkčních schopností je nutné považovat za alarmující. (Přičemž jiné ukazatele, např. reaktanty akutní fáze, mohly svědčit o úspěchu léčby.)*
- *V určitých intervalech (1 – 2 roky) je nutné provádět RTG vyšetření ke zjištění RTG progresu, protože je známo, že nemoc může pokračovat destrukcemi i na kloubech, které nejeví známky synovitidy²¹.“*

21. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 203

9 Farmakologická léčba revmatoidní artritidy

9.1 Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika jsou podávána hlavně při počátečních příznacích onemocnění. Pokud bolest přetrvává, pak i v průběhu nemoci. Výrazně zlepšují kvalitu života, avšak neovlivňují reaktanty akutní fáze, ani nezpomalují RTG progresi. Významná je jejich gastrointestinální toxicita. Riziko vzniku žaludečních vředů a přidružených komplikací je ještě znásobeno současným podáváním glukokortikoidů. Nezanedbatelná není ani toxicita renální (poruchy elektrolytové rovnováhy, intersticiální nefritida, papilární nekróza) a hepatální^{22;23}.

Hlavním mechanismem účinku je inhibice syntézy prostaglandinů (PG). Substrát pro vznik prostaglandinů tvoří kyselina arachidonová. Cyklooxygenáza a peroxidáza katalyzují přeměnu této kyseliny na cyklické endoperoxidy PGG₂ a PGH₂, 5-lipoxygenáza pak na leukotrieny. PGG₂ a PGH₂ jsou přeměňovány na celou rodinu prostaglandinů vlivem tkáňově specifických prostaglandin-syntetáz. Nežádoucí účinky nesteroidních antirevmatik na trávicí trakt jsou způsobeny inhibicí cyklooxygenázy-1 (tzv. konstituční forma), která hraje důležitou roli při zachování integrity žaludeční a duodenální sliznice. Prostaglandiny také potlačují sekreci vodíkových iontů a stimulují tvorbu hlenů. Exprese cyklooxygenázy-2 (tzv. indukovatelná forma) je zvyšována právě při zánětlivém procesu, neboť je zodpovědná za syntézu prozánětlivých prostaglandinů. Všechna nesteroidní antirevmatika tlumí obě izoformy, avšak v rozdílném poměru. Zatímco tradiční nesteroidní antirevmatika ovlivňují obě cyklooxygenázy, nimesulid a meloxicam patří mezi tzv. preferenční antirevmatika, tedy inhibují více cyklooxygenázu-2. Jako selektivní inhibitory této izoformy byly vyvinuty koxiby^{24;25}.

Vstřebávání nesteroidních antirevmatik z gastrointestinálního traktu může být zpomaleno potravou, což úzce souvisí s rychlostí nástupu analgetického účinku. Technologie výroby umožňuje dosáhnout takových lékových forem, díky nimž dochází ke vstřebávání až ve střevě (enteric coated). Další možností je výroba systému

22. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 47 – 50, 218 – 219

23. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 209

24. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 31 – 34, 36 – 41

25. ALUŠÍK, Š. et al., *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*, s. 188 – 189

s pomalým uvolňováním (slow release) či kontrolovaným uvolňováním (controlled release). Kromě perorálního podání je možná i aplikace intramuskulární, u některých také intravenózní, dále pak lokální a rektální. Nesteroidní antirevmatika se vyznačují vysokou vazebností na plazmatické bílkoviny, a to zejména na albumin. Množství volného léku tedy bývá malé. Metabolizována jsou zejména v játrech a inaktivní metabolity pak vylučovány ledvinami. Frekvence podávání léku je dána plazmatickým eliminačním poločasem (Tab. 4)²⁶.

Tab. 4 Plazmatický eliminační poločas nesteroidních antirevmatik^{27,28}

Krátký až středně dlouhý eliminační poločas (< 6 hodin)		Dlouhý eliminační poločas (> 10 hodin)	
Kyselina acetylsalicylová	0,25	Celecoxib	12
Parecoxib	0,70	Naproxen	14
Diklofenak	1,10	Meloxicam	20
Ketoprofen	1,80	Etorikoxib	22
Ibuprofen	2,10	Piroxikam	57
Tiaprofen	3,00		
Indometacin	4,60		

Lékové interakce jsou četné. Významné jsou interakce s perorálními antidiabetiky, antihypertenzivy, antikoagulancii, ale také s metotrexátem. Při současném podávání metotrexátu dochází k prohlubování jeho nežádoucích účinků v důsledku sníženého tubulárního vylučování. Na rizika interakcí a nežádoucích účinků je nutno myslet především u starších pacientů. Již samotný věk nad 65 let je považovaný za rizikový faktor pro vznik indukované gastropatie²⁹.

Kontraindikací k podání je aktivní peptický vřed, krvácení do trávicího traktu v důsledku předchozí léčby, těžké městnavé srdeční selhání a poslední trimestr gravidity. Při současném podávání glukokortikoidů nebo při dyspeptických potížích se podávají protektivní farmaka sloužící ke zmírnění nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt³⁰.

26. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 36, 40

27. ROVENSKÝ, J. et al., *Revmatologický výkladový slovník*, s. 166

28. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 37

29. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 36 – 37, 42

30. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 30 – 31

9.1.1 Salicyláty

Analgetický a antipyretický účinek extraktu vrbové kůry je znám více než 2000 let. Salicylová kyselina byla syntetizována roku 1874. Na trh pak byla uvedena roku 1898 kyselina acetylsalicylová (ASA) firmou Bayer. ASA je ve své chemické podstatě slabou organickou kyselinou. Dobře prostupuje žaludeční stěnou, avšak hlavní část se vstřebává ve střevě. Ve tkáních je přeměňována na kyselinu salicylovou, jež je aktivním metabolitem, a kyselinu octovou. Působí jako antirevmatikum teprve v množství 3000 mg denně. Nízké denní dávky (70 – 100 mg) působí antiagregačně. Účinky na gastrointestinální trakt (nauzea, okultní krvácení, eroze, gastroduodenální vředy) se zvyšují s rostoucími dávkami. Reakce přecitlivělosti se může projevit vyrážkou, svěděním nebo vyvoláním astmatického záchvatu. Typickým projevem chronického předávkování je tinnitus^{31;32;33}.

9.1.2 Pyrazolony

Pyrazolony se vyznačují vysokou účinností, avšak také svými ulcerogenními vlastnostmi. Dále mohou vyvolat i dřeňový útlum. Jsou charakteristické svým dlouhým poločasem (50 – 100 hodin), proto nežádoucí účinky dlouho přerývají. V některých státech je jejich používání zakázané. Pro starší pacienty a děti nejsou vhodné³⁴.

Jediným u nás používaným zástupcem pyrazolonů je propyfenazon, jež je součástí kombinovaných analgetických přípravků spolu s paracetamolem a kofeinem. Jde o derivát aminofenazonu, avšak bez rizika vzniku kancerogenních metabolitů. Je schopen tlumit bolesti mírné a střední intenzity. Po perorálním podání je rychle absorbován. Metabolizován je převážně v játrech a vylučován močí. Mezi nežádoucí účinky patří alergické kožní reakce, nauzea a zvracení. Zvyšuje účinek perorálních antidiabetik a antikoagulancií mechanismem vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny. Kontraindikován je při poruše funkce jater či ledvin, v těhotenství a laktaci³⁵.

9.1.3 Deriváty kyseliny propionové

Skupina derivátů kyseliny propionové zahrnuje ibuprofen, ketoprofen, kyselinu tiaprofenovou a naproxen. Jejich výhodou je menší četnost nežádoucích účinků

31. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 37, 52

32. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 755

33. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 275 – 276

34. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 37

35. SUCHOPÁR, J. et al., *Remedia Compendium*, s. 242

na gastrointestinální trakt. Některé z nich jsou tedy dostupné i ve volně prodejných analgetických³⁶.

Ibuprofen má silný analgetický efekt při denním dávkování 400 – 1600 mg. Účinku antiflogistického je dosaženo při 1600 – 2400 mg. Jde o antirevmatikum s velmi krátkým biologickým poločasem, které je metabolizováno CYP2C8 a CYP2C9 v játrech. Jen velmi malá část dávky je vyloučena v nezměněné formě. K častým nežádoucím účinkům patří nauzea, ke vzácným pak gastritida, žaludeční a duodenální vřed, závratě, bolesti hlavy, poruchy ledvinných funkcí, retence tekutin, aseptická meningitida, agranulocytóza a aplastická anemie. Kontraindikován je u osob s aktivním či rekurentním peptickým vředem, při závažném srdečním selhání a ve třetím trimestru těhotenství³⁷.

Ketoprofen se po podání rychle absorbuje. Biologický poločas eliminace činí 1 - 3 hodiny. Metabolizován je v játrech, přičemž vzniklý glukuronid podléhá reaktivaci po enterohepatální cirkulaci. Denní dávku tvoří 200 mg. Nauzea patří k častým nežádoucím účinkům, vzácně se vyskytují poruchy krve tvorby, vyrážky, závratě, tinnitus, nervozita a nespavost. Kontraindikací pro podání je závažné srdeční selhání, jaterní nebo ledvinná dysfunkce, aktivní peptický vřed a třetí trimestr gravidity³⁸.

Kyselina tiaprofenová je dobře vstřebávána a řadí se mezi antirevmatika se středně dlouhým biologickým poločasem. Dávku tvoří 300 mg 2× denně. Mezi nežádoucí účinky patří nauzea, bolesti břicha, alergické kožní reakce, bolesti hlavy, dráždění močového ústrojí a retence tekutin. Pro děti do 10 let, těhotné a kojící je kontraindikován³⁹.

Naproxen patří mezi nesteroidní antirevmatika s delším biologickým poločasem. Hlavní podíl na metabolizaci má CYP2C9, částečný pak CYP1A2 a CYP2C8. Denní dávka 250 – 500 mg má účinek analgetický, 500 – 1000 mg pak protizánětlivý. Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, dále bolesti hlavy, ospalost a kožní vyrážky. Kontraindikací je závažné srdeční selhání, peptický vřed a třetí trimestr gravidity⁴⁰.

36. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 37

37. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 575 – 576

38. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 576

39. SUCHOPÁR, J. et al., *Remedia Compendium*, s. 533

40. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 576

9.1.4 Deriváty kyseliny octové

Neselektivní inhibitor cyklooxygenázy diklofenak se používá ve formě draselné nebo sodné soli. Po perorálním podání je rychle vstřebáván, avšak jeho biologická dostupnost je značně snížena first pass efektem. Na metabolizaci se podílí především CYP3A4 a CYP2C9. Doporučená denní dávka diklofenaku u zánětlivých onemocnění činí 100 – 150 mg. K nežádoucím účinkům je řazeno okultní gastrointestinální krvácení a žaludeční vředy, meteorismus, vyrážka, bolesti hlavy a závratě. Není vhodný pro ženy v posledním trimestru těhotenství a kojící⁴¹.

Indometacin má silné protizánětlivé účinky, ale i závažné nežádoucí účinky. Rychle se vstřebává po perorálním i rektálním podání. Probíhá u něj rozsáhlá enterohepatální cirkulace. Vylučován je žlučí a močí. Denní dávka by neměla překročit 200 mg. Nežádoucí účinky často vyžadují přerušování léčby. Vyskytují se bolesti břicha, průjem, bolesti hlavy, malátnost, poruchy krvevotvorby, vyrážka a svědění kůže. Indometacin je kontraindikován při gastrointestinálním krvácení, poruchách krvevotvorby, závažném srdečním selhání a v třetím trimestru gravidity. Četné jsou jeho lékové interakce. Zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií a derivátů sulfonylurey, dále zvyšuje toxicitu cyklosporinu, metotrexátu, digoxinu a solí lithia⁴².

9.1.5 Oxikamy

Díky svému dlouhému poločasu je výhodné oxikamy podávat jedenkrát denně. Do této skupiny patří meloxikam (doporučená denní dávka 15 mg) a piroxikam (doporučená denní dávka 20 mg)⁴³.

Meloxikam se řadí k preferenčním inhibitorům cyklooxygenázy-2. Jeho biologická dostupnost dosahuje 90 %. Metabolity jsou farmakologicky neaktivní. Při jeho užívání se mohou vyskytnout anémie, bolesti hlavy a břicha, nauzea a alergické kožní reakce. Opatrnosti je zapotřebí u vředové choroby, u poruchy funkce jater a ledvin, v graviditě a laktaci⁴⁴.

Piroxikam je neselektivním inhibitorem cyklooxygenázy. Po perorálním podání se absorbuje ze žaludku a horní části tenkého střeva. Eliminační poločas je přibližně 50 hodin. Intenzivně je metabolizován na neaktivní látky. Vylučován je jako glukuronátový konjugát močí. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou

41. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 574

42. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 576

43. SUCHÝ, D., REICHL, M., *Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory*, s. 167

44. SUCHOPÁR, J. et al., *Remedia Compendium*, s. 535

gastrointestinálního charakteru (krvácení, vředy, perforace). Dále se vyskytují bolesti hlavy, závratě, tinnitus a vyrážky⁴⁵.

9.1.6 Koxiby

Koxiby inhibují selektivně cyklooxygenázu-2. Prokazují protizánětlivý a analgetický efekt srovnatelný s neselektivními nesteroidními antirevmatiky. Riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků je nižší, avšak stále vyvstávají otázky ohledně jejich kardiovaskulární bezpečnosti. Z těchto důvodů jsou koxiby u pacientů s kardiovaskulárním rizikem kontraindikovány. Koxiby neovlivňují krvácivost ani agregaci krevních destiček. U nás je používán celekoxib, z druhé generace pak parekoxib a etorikoxib. U celekoxibu byla prokázána dobrá účinnost a nízká toxicita v léčbě revmatoidní artritidy⁴⁶.

Celekoxib je vysoce lipofilní, má velký distribuční objem a v játrech je rychle inaktivován. Doporučené dávkování je 200 – 400 mg denně rozdělených do dvou dílčích dávek. Charakteristická je pro něj rychlá a dobrá absorpce a vysoká biologická dostupnost. Mezi hlášené nežádoucí účinky patří bolesti břicha, dyspepsie, vyrážka, pruritus a zadržování tekutin⁴⁷.

Parekoxib je určen pro intravenózní nebo intramuskulární aplikaci při pooperační bolesti v dávce 20 – 40 mg. Její velikost lze podle potřeby navýšit, nesmí však být překročeno 80 mg/den⁴⁸.

Etorikoxib je určen pro podání perorální s frekvencí dávky 1× denně 90 mg. K nežádoucím účinkům patří edém, bolesti hlavy, palpitate, průjem a dyspepsie⁴⁹.

9.2 Opioidní analgetika

K léčbě bolesti u artritid jsou nejčastěji používána nesteroidní antirevmatika. Jejich vliv u revmatoidní artritidy je čistě symptomatický (zmenšují bolest, ztuhlost a zlepšují kvalitu života). U části pacientů však nejsou dostatečně účinná a zvyšování dávky vede k většímu riziku výskytu nežádoucích účinků. Někteří pacienti jimi nemohou být léčeni z důvodů kontraindikací. Opioidní analgetika představují určitou

45. KATZUNG, B.G., *Základní a klinická farmakologie*, s. 577

46. DVOŘÁK, Z., KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., COX-2 specifická nesteroidní antirevmatika z pohledu revmatologa a gastroenterologa, s. 225

47. ALUŠÍK, Š. et al., *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*, s. 189

48. ALUŠÍK, Š. et al., *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*, s. 190

49. ALUŠÍK, Š. et al., *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*, s. 190 – 191

alternativu pro pacienty se střední až silnější bolestí, a to zvláště při některých komplikacích onemocnění. Po dlouhou dobu byla akceptována pouze pro léčbu akutní bolesti a chronické maligní bolesti. V devadesátých letech minulého století však došlo k významnému zlomu, kdy Americká společnost pro léčbu bolesti uveřejnila doporučení: „*Opioidy mohou být používány u nemocných s revmatoidní artritidou a osteoartrózou v případech, kdy není ostatními prostředky nefarmakologické i farmakologické léčby dosaženo dostatečné úlevy od bolesti.*“ Zároveň byla vydána pravidla pro jejich používání:

1. Začněte se slabými opioidy a pak pokračujte eventuálně silnými.
2. Dávkování by mělo mít fixovaný denní řád.
3. Vyhněte se dodatečným parenterálním bolusům.
4. Předepisujte perorální medikamenty.
5. Používejte preparáty s pomalým uvolňováním.
6. Nežádoucí účinky by měly být adekvátně léčeny.
7. Pohotovostní medikace pro vzplanutí bolesti by měla být definována.
8. Deníček bolesti by měl být k dispozici.

Mezi slabé opioidy analgetického žebříčku WHO patří kodein, dihydrokodein, tramadol, dextropropoxyfen a tilidin, mezi silné pak formy dlouhodobě působícího morfinu, oxykodonu, buprenorfin, hydromorfon a fentanyl.

Před nasazením opioidů je nutno zohlednit, zda byly využity veškeré možnosti ke snížení aktivity onemocnění (DMARDs a jejich kombinace, kortikosteroidy, biologické léky, intraartikulární léčba a nesteroidní antirevmatika). Relativní kontraindikací k jejich podání jsou psychická a psychiatrická onemocnění, léková závislost a zneužívání psychotropních látek. Mezi situace, za kterých je potřebné zvážit vysazení opioidů, patří nedostatečná odpověď a trvání účinku, špatná compliance, nekontrolované zvyšování dávky a vývoj závislosti.

Použití opioidů je však stále v léčbě revmatoidní artritidy považováno za kontroverzní, neboť nejsou vypracovány randomizované kontrolované studie⁵⁰.

50. PAVELKA, K., Opioidy v léčbě chronické bolesti u revmatických onemocnění.

9.3 Chorobu modifikující léky

Mezi nečastěji užívané choroby modifikující léky neboli DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) patří metotrexát, hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid. Zlato, azathioprin, cyklofosfamid a D-penicilamin jsou chápány spíše jako obsoletní. Léčba DMARDs je nasazována u každého pacienta s aktivní revmatoidní artritidou, jelikož prokazatelně zpomaluje RTG destrukci a potlačuje zánětlivou reakci. Remise je dosaženo jen u malé skupiny pacientů. Oproti nesteroidním antirevmatikům nepůsobí přímo analgeticky, efekt přichází se zpožděním a přetrvává i určitou dobu po vysazení. V některých případech je DMARDs podáváno po celý život. Mezi faktory, jež ovlivňují volbu léku, patří relativní účinnost, výskyt nežádoucích účinků, způsob aplikace, rychlost nástupu účinku (Tab. 5), cena, aktivita nemoci, další onemocnění a prognóza. Z důvodu toxicity bývá léčba přerušena v 80 – 90 % případů do dvou let od začátku léčení právě pro nežádoucí účinky nebo nedostatečnou účinnost. Kombinační léčbu je možné zahájit i v časných fázích onemocnění, pokud je vysoce aktivní. Její součástí bývá zpravidla metotrexát^{51;52}.

*Tab. 5 DMARDs – nástup účinku a udržovací dávky*⁵³

Lék	Čas nástupu účinku	Obvyklá udržovací dávka
Hydroxychlorochin	2 – 6 měsíců	200 mg 2× denně
Chlorochin	1 – 3 měsíce	250 mg 1× denně
Sulfasalazin	1 – 3 měsíce	1000 mg 2 – 3× denně
Metotrexát	1 – 2 měsíce	p.o., i.m. nebo s.c. 10 – 30 mg týdně
Leflunomid	4 – 12 týdnů	20 mg denně, jestliže je tolerován, jinak 10 mg denně
Azathioprin	2 – 3 měsíce	50 – 150 mg denně
Cyklofosfamid	2 – 3 měsíce	50 – 100 mg denně
Soli zlata i.m.	3 – 7 měsíců	25 – 50 mg za 2 – 4 týdny
Cyklosporin A	2 – 4 měsíce	2,5 – 5 mg/kg hmotnosti/den
D-penicilamin	3 – 6 měsíců	250 – 750 mg denně

51. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 219 – 220

52. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 209 – 210, 773

53. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 186

9.3.1 Hydroxychlorochin

Hydroxychlorochin sice nezpomaluje RTG progresi, avšak má vliv na pozdější průběh nemoci. Používá se do kombinace s metotrexátem nebo v trojkombinaci se sulfasalazinem a metotrexátem, nicméně jeho význam v terapii revmatoidní artritidy klesá. Přesný mechanismus účinku tohoto antimalarika není znám. Předpokládá se však, že je nutná velká kumulace léčiva v intracelulárním lyzozomálním systému lymfocytů, fibroblastů a polymorfonukleárů. Následně jsou ovlivněny různé funkce systému (digesce membránových lipidů, glykosylace bílkovin, vznik buněčných receptorů). Dále inhibují některé funkce fagocytů a dokážou ovlivnit schopnost monocyto-makrofágového systému zpracovat antigen. Mezi další účinky patří snížení hladiny glykémie, lipidů a efekt antiagregační. Hydroxychlorochin má dlouhý biologický poločas (přibližně 40 dní), a proto je setrvalého stavu dosaženo až za 3 – 4 měsíce. Mezi nežádoucí účinky s největší četností patří nauzea, bolesti břicha a zvracení. Tyto však v průběhu terapie obvykle ustupují. Dále se mohou objevit kožní změny v podobě pigmentových abnormalit, a to u nemocných léčených vyššími dávkami. Nespavost, bolest hlavy a závratě se vyskytují u nižšího dávkování vzácně, významná je ale retinální toxicita. Způsobena je ukládáním solí antimalarika do tkání, jež obsahují melanin. Klinickým obrazem je pak zhoršující se vidění. Ireverzibilní makulopatii lze předcházet nepřesahováním dávky 6 mg/kg/den a častými očními kontrolami. Vyšší riziko se však vyskytuje při léčbě přesahující délku 5 let, u pacientů starších 60 let a u osob s vysokým podílem tělesného tuku^{54;55;56}.

V léčbě revmatoidní artritidy lze použít i příbuzné antimalarikum chlorochin, avšak kvůli výskytu závažnějších nežádoucích účinků je předepisován častěji právě hydroxychlorochin⁵⁷.

9.3.2 Sulfasalazin

Sulfasalazin zpomaluje RTG progresi. Biologická dostupnost činí pouze 10 % z důvodu enterohepatální cirkulace. Vyznačuje se vysokou vazebností na plazmatické bílkoviny. Jeho účinek je jak imunomodulační, tak protizánětlivý a antibakteriální. Často je využíván při kombinační léčbě. S výhodou je podáván také ve stáří. Aplikován

54. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 220

55. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 773 – 779

56. ŠEDOVÁ, L. et al., Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy, s. 5

57. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 774

je především ve formě tablet rozpouštějících se ve střevě (tzv. enteric coated). Počáteční denní dávka bývá 500 mg, v týdenních intervalech se pak zvyšuje o dalších 500 mg po dobu 4 týdnů. Při menší aktivitě onemocnění je možné dávkování upravit na 500 – 1500 mg denně. Na počátku léčby se mohou vyskytovat gastrointestinální potíže (bolesti břicha, zvracení, anorexie, dyspepsie), které bývají řešeny postupně rostoucí dávkou. Nežádoucí účinky v podobě bolestí hlavy a závratí bývají přechodného rázu. Méně často se vyskytují kožní reakce. Vážným nežádoucím účinkem jsou leukopenie, agranulocytóza a aplastická anemie. Vyžadováno je tedy pravidelné sledování vlivu sulfasalazinu na krevní obraz. Poslední dvě jmenované se vyskytují méně často než zmíněná leukopenie. Hepatotoxicita se objevuje spíše vzácně. Podávání v průběhu těhotenství se nedoporučuje, i když teratogenita nebyla prokázána. Sulfasalazin však ovlivňuje spermatogenezi, a to reverzibilně. Nástup účinku je rychlejší než u hydroxychlorochinu (Tab. 5)^{58;59;60}.

9.3.3 Metotrexát

Metotrexát rovněž mírní RTG progresi. Je lékem volby a stal se také nejčastěji používanou součástí kombinační léčby DMARDs. Blokuje syntézu tetrahydrofolátu a tudíž biosyntézu thymidilátu a syntézu purinů. Po vstupu do cílové buňky se totiž váže s enzymem dihydrofolátreduktázou. Účinnost metotrexátu je způsobena intracelulárními reakcemi, které mají vliv na řadu biochemických funkcí. Jeho účinek je protizánětlivý i imunosupresivní, nicméně detailní mechanismus u revmatoidní artritidy není znám. Možnosti aplikace jsou: perorální, intravenózní, intramuskulární, subkutánní, intraperitoneální a intratekální. Hepatotoxicitu, nauzeu, průjem a alopecii je možné mírnit současným podáváním kyseliny listové (10 mg 1× týdně). Toxicita je zvýšena při současném podávání nesteroidních antirevmatik z důvodu vytěsnění metotrexátu z vazby na albumin. Dalšími nežádoucími účinky mohou být neutropenie, trombocytopenie a pancytopenie. Velmi vzácným nežádoucím účinkem je toxický vliv na plíce (akutní intersticiální pneumonitida, intersticiální fibróza, plicní uzly, pleuritida). Metotrexát je teratogenní. Je podáván 1× týdně. Strategie zahájení léčby může být dvojitá. Buďto se začíná malými dávkami s vyčkáním účinku 2 měsíce a následným zvýšením dávky, nebo je dávkování vyšší na počátku a poté se snižuje na minimální účinnou dávku. Nástup účinku je poměrně rychlý (Tab. 5) a cenová

58. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 220

59. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 784 – 786, 788 – 790

60. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 36

dostupnost dobrá. Nezastupitelnou roli hraje metotrexát v kombinační léčbě s biologickými léky^{61;62;63}.

9.3.4 Leflunomid

Leflunomid má vliv na RTG progresi. Stal se alternativou k podávání metotrexátu v monoterapii u pacientů, u kterých neprokázal dostatečnou účinnost, nebo jej nesnášejí. Působí inhibičně na syntézu pyrimidinů a má antiproliferační účinek. Na svou aktivní formu se přeměňuje až ve střevní stěně a játrech. Mezi nežádoucí účinky patří změny v krevním obraze, alopecie, exantém, suchá kůže, pruritus, nauzea, dyspepsie a průjem. Jeho hepatotoxicita je zvýšena zvláště při kombinační léčbě s dalším hepatotoxicky působícím lékem. Leflunomid má teratogenní účinky. Není vhodný pro léčbu žen ve fertilním věku, neboť při dlouhodobé léčbě se kumuluje v organismu. Doporučené dávkování leflunomidu je 20 mg denně. Podání je perorální^{64;65}.

9.3.5 Azathioprin

Azathioprin je používán zřídka, a to u nemocných s mimokloubní manifestací. Řadí se mezi imunosupresiva a není vhodný do kombinací. Mechanismem účinku je interference s jadernou DNA buněk, v důsledku čehož je ovlivněna tvorba protilátek. Dobře se vstřebává, váže se na sérové bílkoviny a vylučován je především močí. Během léčby azathioprinem se mohou vyskytovat častěji virové infekce. Dalším nežádoucím účinkem je toxický vliv na kostní dřeň, nauzea, zvracení, únava a slabost. Pravidelné vyšetřování krevního obrazu je tedy nutností. Kontraindikován je u imunodeficientních stavů, akutních infekčních onemocnění, těžkých jaterních poruch, dřeňového útlumu, v těhotenství a laktaci^{66;67}.

9.3.6 D-penicilamin

D-penicilamin je rovněž málo využívaným lékem. Neovlivňuje totiž RTG progresi, nástup účinku je pozdní (Tab. 5), nežádoucí účinky jsou závažné (proteinurie, myasthenia gravis, systémový lupus erythematosus, alopecie, trombocytopenie, leukocytopenie, aplastická anemie) a zvyšují se úměrně s dávkou. Snižuje koncentraci

61. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 220 – 221

62. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 779 – 784

63. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 36 – 38

64. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 221 – 222

65. ALUŠÍK, Š. et al., *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*, s. 192 – 193

66. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 113

67. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 806

revmatoidních faktorů a cirkulujících imunokomplexů. Působí chelátotvorně, takže antacida a přípravky obsahující železo ovlivňují jeho dostupnost. Počáteční dávku tvoří 150 mg, která se každé čtyři týdny o dalších 150 mg navyšuje až na konečných 750 mg/den. Po zlepšení příznaků lze sestoupit na nižší udržovací dávkování. Pro bezpečnost léčby je nutné z počátku provádět každé 2 týdny vyšetření moči a krevního obrazu, později pak v intervalu 4 týdnů^{68;69}.

9.3.7 Cyklofosfamid

Použití cyklofosfamidů není časté pro svou velkou toxicitu (indukuje maligní onemocnění). Přesněji řečeno, toxicky působí jeho četné metabolity. Je podáván při mimokloubních komplikacích po omezený časový interval, a to zejména tam, kde byla terapie jinými DMARDs neúspěšná. Mechanismem účinku je alkylace. Poškozená DNA pak není schopna replikace. Cyklofosfamid (neboli jeho metabolity) působí nejen na klidové, ale i na proliferující lymfocyty a způsobuje tak lymfopenii. Denní dávka činí 1 – 3 mg/kg. Podává se intravenózně nebo perorálně. Metabolizován je v játrech, přičemž tento proces může být ovlivněn látkami působícími na aktivitu jaterních enzymů. Při ledvinové nedostatečnosti je jeho vylučování zpomalené. Mezi nežádoucí účinky patří sekundární infekce (např. pásový opar), útlum krvetvorby (zpravidla reverzibilní), nauzea a zvracení, plicní fibróza, alopecie, poškození epitelu močových cest (může vyústit v karcinom močového měchýře) a výskyt lymfomů. Toxický účinek na močový měchýř lze zmírnit podáváním 2-merkaptometansulfonátu^{70;71}.

9.3.8 Soli zlata

Efekt léčení solemi zlata přichází jen u malé skupiny pacientů. Od nasazování této léčby se spíše upouští. Podání bývá intramuskulární v podobě sodné soli kyseliny aurothiojablečné neboli aurothiomalátu. Přesný mechanismus účinku není zcela objasněn, avšak mezi možné teorie patří: inhibice fagocytózy, inhibice produkce některých cytokinů, inhibice transkripce, inhibice exprese adhezivních molekul endoteliálními buňkami, stabilizace lyzozomálních membrán a inhibice uvolňování lyzozomálních enzymů. Preparáty zlata jsou vhodné spíše u aktivní revmatoidní

68. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 792 – 794

69. MAREK, J. et al., *Farmakoterapie vnitřních nemocí*, s. 315

70. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 222

71. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 794 – 795

artritidy. Možné je i použití v kombinacích (např. s metotrexátem). Nástup účinku je pomalý (Tab. 5), a proto se začátek terapie překlenuje malými dávkami prednizonu nebo depotním metylprednizolonem. Toxicita je značná. Po aplikaci injekce se může objevit hypotenze, nevolnost, závrať, slabost či pocení. Kožní reakce v podobě vyrážky, svědění a vřidků v dutině ústní je celkem častá. Možné jsou i komplikace nefrologické a hematologické. Terapie proto vyžaduje pravidelné monitorování krevního obrazu a přítomnosti bílkoviny v moči⁷².

9.3.9 Cyklosporin A

Cyklosporin je určen pro léčbu refrakterní revmatoidní artritidy a časně formy s vysokou aktivitou a negativní prognózou, avšak jeho širšímu použití brání především výskyt nežádoucích účinků. Působí jako reverzibilní inhibitor časně fáze aktivace a proliferace pomocných T-lymfocytů. Dochází k inhibici klidových lymfocytů ve fázi G0 – G1 buněčného cyklu a transkripce genů pro lymfokiny, jež jsou nepostradatelné pro diferenciaci T-lymfocytů. Molekula cyklosporinu A je velmi lipofilní. Transport z gastrointestinálního traktu do krevního řečiště je umožněn P-glykoproteiny. Metabolismu se účastní izoenzym třídy 3A z rodiny cytochromů P450 lokalizovaný ve stěně střeva. Cyklosporin A je schopen proniknout přes většinu biologických membrán a hromadí se proto ve tkáních. Takto vázané léčivo je pro organismus nedostupné. Hematoencefalickou membránou cyklosporin A neprochází. Před započítím léčby je nutné provést rozsáhlé vyšetření zahrnující údaje o krevním tlaku, sérovém kreatininu, bilirubinu, funkčních jaterních testech, sérovém draslíku a bílkovině v moči. Dávka by měla být vytitrována dle účinnosti a snášenlivosti. Nejčastějšími avšak přechodnými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální potíže. Mnohem závažnější je nefrotoxicita cyklosporinu A. Ohroženi jsou především pacienti vyššího věku s dávkováním vyšším než 5 mg/kg/den. Nefrotoxicitě se dá předejít dodržováním doporučených postupů a pečlivým monitorováním bezpečnosti léčby. U části pacientů dochází během léčby ke zvýšení krevního tlaku. Cyklosporin A je tedy kontraindikován u osob s nekontrolovanou hypertenzí, ledvinovou dysfunkcí, zvýšenými funkčními jaterními testy a s maligním onemocněním (současným nebo v anamnéze). Kombinační léčba cyklosporin A + metotrexát je považována za účinnější než léčba těmito léčivy v monoterapii. Další možnou kombinací je cyklosporin A + sulfasalazin. Nezanedbatelné jsou četné interakce cyklosporinu A

72. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 791 – 792

na úrovni jeho metabolismu. Mezi léky, které snižují jeho koncentraci, patří např. fenytoin, rifampicin, barbituráty a deriváty karbamazepinu, naopak makrolidová antibiotika, ketokonazol, verapamil a diltiazem jeho koncentraci zvyšují^{73;74}.

9.4 Glukokortikoidy

Endogenní glukokortikoidní hormony mají nezastupitelnou úlohu při udržování homeostázy za běžných i stresových situací. Kortizol je syntetizován de novo v zona fasciculata kůry nadledvin při stimulaci kortikotropinem z předního laloku hypofýzy. Uvolňování kortikotropinu je dále regulováno hypothalamickým hormonem uvolňující kortikotropin. Hladina kortizolu kolísá dle cirkadiálního rytmu, přičemž největší množství je produkováno v ranních hodinách⁷⁵.

Glukokortikoidy se vyznačují řadou metabolických účinků. Zvyšují glukoneogenezi, což vede k hyperglykémii. Proteiny jsou syntetizovány ve zmenšené míře. U tukové tkáně dochází k typické redistribuci. Pro vyšší dávky je charakteristický imunosupresivní a protizánětlivý účinek. Mají též podíl na ovlivňování nálady. Snižují vstřebávání vápníku ve střevě a počty cirkulujících eozinofilů a lymfocytů. Ztráty draslíku a retence sodíku mohou být způsobeny jejich mineralokortikoidním působením⁷⁶.

Glukokortikoidy přechází pasivní difuzí přes buněčnou membránu do cytoplazmy buněk, což je zprostředkováno specifickými receptory. Buněčné receptory pro steroidní hormony působí především jako regulátor transkripce DNA. Struktura receptorů je známa. Obsahují 3 domény, a to doménu se skupinou NH₂ na konci (rozlišuje typy glukokortikoidů), vazebnou doménu (rozpoznává sekvence aminokyselin DNA) a doménu ukončenou skupinou COOH (je spojena s heat-shock-proteinem 90, jenž se po navázání glukokortikoidu uvolňuje). Receptory pro glukokortikoidy lze nalézt ve všech jaderných buňkách organismu. Zatímco aldosteron má poměrně malou vazebnost ke glukokortikoidním receptorům, glukokortikoidy se dokážou navázat i na receptor pro mineralokortikoidy, čímž je dán jejich různě velký mineralokortikoidní

73. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 222

74. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 792 – 799, 801 – 802

75. LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M., *Farmakologie a toxikologie*, s. 439

76. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 375 – 376

účinek. Množství receptorů v tkáních a koncentrace glukokortikoidů určují rozsah biologického účinku⁷⁷.

Zánětlivou složku onemocnění ovlivňují glukokortikoidy prostřednictvím inhibice proliferace a diferenciací fibroblastů. Dále dochází k inhibici syntézy a sekrece prozánětlivých prostaglandinů, leukotrienů a prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1, IL-6). Zánětlivá odpověď endoteliálních buněk je též ovlivněna⁷⁸.

Syntetické glukokortikoidy jsou odvozeny jednak od kortizolu, jednak od kortizonu. Deriváty kortizolu jsou účinné přímo, deriváty kortizonu jsou nejprve transformovány v játrech. Mezi nejčastěji užívané syntetické glukokortikoidy patří prednizon, prednizolon a metylprednizolon. Největší prospěch z léčby přichází, pokud je zahájena v časně fázi zánětu. Upřednostňováno je podávání kombinace s některým DMARDs (např. s metotrexátem) v dávce 15 mg prednizonu nebo 12 mg metylprednizolonu denně. Pokud terapie ani po 6 – 12 týdnech není účinná, je to signál ke změně podávaných léků. Pro správný výběr platí několik zásad: podávat nejnižší účinnou dávku, volit kortikosteroid s krátkým biologickým poločasem, co nejmenším mineralokortikoidním účinkem a minimálním vlivem na potlačování resorpce vápníku ve střevě^{79:80}.

Glukokortikoidy tvoří skupinu léčiv s dobrým protizánětlivým efektem, avšak po jejich vysazení často dochází k exacerbaci choroby. Dále ovlivňují i trvání ranní ztuhlosti a zmenšují bolesti. Dlouhodobé podávání je spojeno s množstvím nežádoucích účinků, ke kterým patří osteoporóza, hyperglykémie, hypertenze, akcelerace aterosklerózy, gastritida, krvácení do gastrointestinálního traktu (zejména při současném užívání nesteroidních antirevmatik), kožní fragilita, snížení obranyschopnosti, poruchy hojení ran, depresivní stavy, insomnie a iatrogenní Cushingův syndrom. Při dlouhodobé léčbě jsou glukokortikoidy podávány v ranních hodinách (diurnální typ léčby), tedy v čase největší sekrece endogenního kortizolu, aby zpětnovazebný útlum byl co nejmenší. Vysazování pak musí probíhat ve velmi pozvolném tempu, aby se předešlo rozvoji adrenokortikální nedostatečnosti^{81:82}.

Dle výše denní dávky lze dělit podávání glukokortikoidů na aplikaci středních nebo nízkých dávek a pulzní nebo intraartikulární léčbu. Aplikace středních dávek

77. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 819

78. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 213

79. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 820

80. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 171 – 172

81. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 821

82. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 32

znamená podávání prednizolonu v dávce 10 – 100 mg denně po časově omezený úsek. Aplikace nízkých dávek představuje podávání prednizolonu či jeho ekvivalentu v množství menším než 10 mg denně. Tyto dávky prokazatelně zpomalují RTG progresi, která po vysazení opět zrychluje. Z důvodu možných nežádoucích účinků by měla být podávána nejnižší účinná dávka. Kvůli riziku glukokortikoidy indukované osteoporózy je nutné při zahájení dlouhodobé léčby vyšetřit kostní denzitu a doplnit farmakoterapii o kalcium a vápník. Právě dlouhodobě nízké dávkování se v léčbě revmatoidní artritidy uplatňuje nejčastěji. Při pulzní formě léčby se obvykle aplikuje 500 – 1000 mg metylprednizolonu obden intravenózně nebo intramuskulárně, čímž se překlene doba do nástupu účinku DMARDs. Mohou se objevit nežádoucí účinky ve formě nevolností, zčervenání v obličeji nebo srdečních arytmií a opatrnosti je zapotřebí u hypertoniků, kardiaků a diabetiků. Tento způsob léčby je však na ústupu. Jedním z důvodů je i rychlý nástup účinku nové generace DMARDs. Intraartikulární léčba může přinést dlouhodobě přetrvávající účinek. Využívá se zejména v případě, že jeden nebo více kloubů je mimořádně aktivních. Existuje domněnka, že injekce aplikovaná do jednoho kloubu by se neměla opakovat častěji než třikrát v roce. V této formě lze podávat betametazon, metylprednizolon a triamcinolon hexacetonid^{83;84;85}.

9.5 Biologická léčba

Množství poznatků z oblasti buněčné a molekulární biologie vedlo v posledních letech k zavedení biologické léčby do terapie revmatoidní artritidy. Charakterem účinku je též řazena mezi DMARDs. Jedná se o preparáty syntetizované metodami genetického inženýrství. Nejvíce jsou používány léky blokující cytokin TNF α buďto cestou solubilního receptoru (etanercept), nebo monoklonálních protilátek (infliximab a adalimumab). V České republice jsou pacienti s touto farmakoterapií soustředěni do center biologické léčby. Přerušování léčby pro nežádoucí účinky se vykytuje méně často než u tradičních DMARDs⁸⁶.

83. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 225 – 226

84. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 213 – 214, 834

85. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 31

86. MAREK, J. et al., *Farmakoterapie vnitřních nemocí*, s. 316

Zvláště z finančních důvodů nelze zařadit biologickou léčbu jakožto první volbu terapie revmatoidní artritidy, i když tento postup se ve studii osvědčil⁸⁷.

Tab. 6 Registrované a v ČR dostupné biologické léky pro revmatoidní artritidu a jejich dávkování⁸⁸

Lék	Souhlas EMEA	Souhlas FDA	V ČR	Dávkování
Etanercept	únor 2000	listopad 1998	duben 2002 v centrech biologické léčby	1× týdně 50 mg s.c. (možno i 2× týdně 25 mg s.c.)
Infliximab	červen 2000	listopad 1999	listopad 2000 v centrech biologické léčby	3 mg/kg i.v. v týdnech 0, 2, 6 a dále po 8 týdnech
Adalimumab	září 2003	leden 2003	květen 2004 v centrech biologické léčby	1× za 2 týdny 40 mg s.c.
Rituximab	květen 2006	únor 2006	2007 v centrech biologické léčby	1000 mg i.v. 2× v odstupu 2 týdnů, spolu s 100 mg metylprednizolonu, opakování nejdříve za 24 týdnů
Abatacept	2007	prosinec 2005	2008	< 60 kg 500 mg, 60 – 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg v týdnech 0, 2, 4, dále pak 1× za 4 týdny

9.5.1 Anti-TNF α léčba

Nekontrovaná produkce cytokinu TNF α zprostředkovává zánětlivou odpověď typickou pro revmatoidní artritidu. Jeho spektrum účinku je široké – aktivuje trombocyty, indukuje vazodilataci, zvyšuje cévní permeabilitu a zvyšují se i koncentrace ostatních prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, GM-CSF). Blokáda TNF α přispívá ke zlepšení RTG progresu a kvality života pacientů. Projevy zánětu jsou zmírňovány různými mechanismy: snižováním koncentrace prozánětlivých cytokinů a chemokinů, angiogenezí, snížením migrace lymfocytů, atd.

87. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 220

88. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 43

Před začátkem léčby by měl být každý nemocný komplexně vyšetřen, a to včetně RTG snímku plic, nohou a rukou a laboratorního vyšetření⁸⁹.

Kritéria pro léčbu anti-TNF α léky podle České reumatologické společnosti jsou:

1. aktivita dle DAS28 > 3,9, selhání minimálně jednoho DMARDs, z nichž jeden byl metotrexát v dávce 20 – 30 mg týdně, pokud byla tolerována po dostatečně dlouhou dobu (3 – 6 měsíců)
2. nepřítomnost kontraindikací (gravidita, kojení, přítomnost aktivní infekce, vysoké riziko infekce, neadekvátně léčená TBC v anamnéze, latentní TBC při screeningu, roztroušená skleróza, malignita v anamnéze s výjimkou bazaliomu a karcinomu před méně než 10 lety)
3. léčba je účinná při dosažení DAS28 < 3,2 za 3 měsíce a DAS28 < 2,6 za 6 měsíců, u dlouhotrvajícího onemocnění postačuje DAS28 < 3,2 dlouhodobě⁹⁰.

V klinické praxi jsou tyto anti-TNF α blokátory: etanercept (solubilní dimerický p75 receptor pro TNF fúzovaný s IgG), infliximab (chimérická anti-TNF monoklonální protilátka) a adalimumab (humánní IgG1 anti-TNF monoklonální protilátka)⁹¹.

Mezi nové inhibitory TNF α , které již FDA (Food and Drug Administration) schválil, patří golimumab a certolizumab pegol⁹².

Signálem pro ukončení léčby je nedostatečná odpověď na terapii během prvních třech měsíců a přítomnost závažných nežádoucích účinků. TNF blokující léčba může být jako první volba použita jen ve výjimečných případech, a to u pacientů, pro které jsou DMARDs kontraindikovány⁹³.

Nejčastějším avšak i nejméně závažným nežádoucím účinkem subkutánně aplikovaných preparátů anti-TNF α léčby je reakce v místě vpichu. Vyskytuje se především na počátku léčby v podobě lokálního erytému, edému a svědění. Reakce nezávisí na frekvenci podávání ani dávce léku. Nežádoucí odpověď na infuzní podání se vykytuje méně často. Projevuje se bolestmi hlavy, nauzeou, svěděním a tachykardií. Anafylaktická reakce se objevuje spíše vzácně⁹⁴.

89. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 42, 47

90. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 188 – 189

91. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 46

92. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 77

93. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 154 – 155

94. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 80

Výskyt nezávažných infekcí jakožto nežádoucího účinku anti-TNF léčby nebývá důvodem k jejímu ukončení. Mohou se objevit infekce močových cest, záněty horních cest dýchacích, faryngitidy, sinusitidy a bronchitidy. Riziko vzrůstá u pacientů starších 65 let, při současné terapii glukokortikoidy, popř. při imunosupresivní léčbě. Před velkým chirurgickým zákrokem musí být anti-TNF léčba minimálně na dobu jednoho dávkovacího cyklu vysazena. Vážnou komplikací však může být výskyt TBC. TNF α se totiž podílí na obraně organismu proti infekci mycobacterium tuberculosis. Více se objevuje při léčbě monoklonálními protilátkami, zejména u infliximabu⁹⁵.

Podle prozatímních výsledků se zdá, že u pacientů léčených anti-TNF preparáty se častěji vyskytuje karcinom plic a nemelanomové kožní nádory. Riziko vzniku hematopoetických malignit je u pacientů trpících revmatoidní artritidou zvýšeno 2 – 3 \times , což ale souvisí spíše se samotným onemocněním. Procentuální výskyt solidních tumorů se od obecné populace neliší⁹⁶.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s městnavým srdečním selháním. Při anti-TNF léčbě bylo totiž prokázáno zhoršení stavu. Vzácně se lze setkat s demyelinizačními onemocněními, proto je pro pacienty s touto anamnézou anti-TNF léčba kontraindikována⁹⁷.

9.5.1.1 Etanercept

Etanercept se skládá ze dvou stejných řetězců rekombinantního lidského TNF receptoru p75 monomeru fúzovaného s Fc doménou lidského IgG. Molekulová hmotnost je 150 kDa. Mechanismem účinku je kompetitivní inhibice vazby TNF α na buněčné receptory. Váže dvě molekuly TNF α nebo lymfotoxin (TNF β). Etanercept snižuje počet CD3⁺ T buněk a CD38 B lymfocytů, expresi vaskulární adhezivní molekuly a plazmatické hladiny IL-6, IL-1 a metaloproteinázy. Oproti monoklonálním protilátkám nenavozuje lýzu či apoptózu buňky. Po subkutánním podání je pomalu absorbován a maximální koncentrace je dosaženo po 48 hodinách. Dávku tvoří 50 mg subkutánně podanou 1 \times týdně (popř. 25 mg 2 \times týdně). Účinek nastupuje během několika dnů až týdnů. Lze jej použít i do kombinací, a to především s metotrexátem^{98;99}.

95. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 80 – 83

96. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 87

97. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 89 – 90

98. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 222

99. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 47 – 49

9.5.1.2 Infliximab

Infliximab je monoklonální protilátka složená ze 75 % humánní a z 25 % myší komponentou. Komplex infliximab a TNF α váže komplement a navozuje tak lýzu buňky. Blokádou TNF α dochází ke snížení exprese adhezivních molekul na cévním endotelu (tedy i migrace lymfocytů do kloubu), snížení plazmatické koncentrace vaskulárního růstového faktoru a k ovlivnění prozánětlivých cytokinů. Případná alergická reakce či nižší účinnost je způsobena tvorbou protilátek proti myší komponentě. Doporučená dávka je 3 mg/kg v týdnu 0, 2, 6, dále pak po 8 týdnech v intravenózní infuzi. Pro zlepšení účinku lze dávku navýšit na 10 mg/kg nebo upravit interval podávání na 4 – 6 týdnů. Infliximab se používá v kombinaci s metotrexátem. Dochází k inhibici RTG progresu a ke zlepšení funkce u pacientů se středně až velmi aktivní revmatoidní artritidou. Účinek většinou nastupuje již po první infuzi. Během léčby se mohou objevit HACA protilátky (human antichimeric antibodies), tedy protilátky proti myší komponentě. Při současném podávání metotrexátu je jejich výskyt méně častý^{100;101}.

9.5.1.3 Adalimumab

Adalimumab je monoklonální protilátka IgG1 s vysokou afinitou k TNF α . Oproti etanerceptu neváže lymfotoxin. U pacientů se středně až velmi aktivním onemocněním zlepšuje funkci a zpomaluje RTG progresi. Při léčbě se významně snižuje koncentrace IL-6 a reaktantů akutní fáze. U pacientů současně léčených metotrexátem je tvorba protilátek nízká. Doporučenou dávku tvoří 40 mg subkutánně 1 \times za 2 týdny, přičemž absorpce a distribuce je pomalá a maximální koncentrace je dosaženo až po 5 dnech¹⁰².

9.5.1.4 Golimumab

Golimumab je humánní monoklonální protilátka, která váže TNF α . Studie ukazují, že kombinace golimumab s DMARDs mírní příznaky aktivní revmatoidní artritidy i u pacientů, jež nedostatečně odpověděli na předcházející terapii dvěma inhibitory TNF α , a navíc je dobře tolerován. Je určen pro subkutánní podání v dávce 50 – 100 mg každé čtyři týdny. Dle poznatků z provedených studií je nejčastějším nežádoucím účinkem infekce horních dýchacích cest. Reakce v místě vpichu byly spíše mírného charakteru. FDA schválil golimumab v dubnu 2009 pro léčbu

100. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 54 – 55

101. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 223

102. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 59 – 60

revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidu. V České republice je již registrován¹⁰³.

9.5.1.5 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je humanizovaná monoklonální protilátka. Její biologický poločas je prodloužen vazbou na nosič polyetylglykol. V provedených studiích byl prokázán pozitivní vliv na aktivitu revmatoidní artritidy v monoterapii i v kombinaci s metotrexátem. Nežádoucí účinky jsou obdobné jako při terapii ostatními inhibitory TNF. Certolizumab pegol je určen k subkutánnímu podání v dávce 400 mg v týdnech 0, 2, 4, dále pak 200 mg každé dva týdny. EMEA (European Medicines Agency) k němu vydala stanovisko v červnu 2009. Dle něj je indikován certolizumab pegol pro léčbu středně závažné až závažné aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u pacientů, kteří nedostatečně odpovídají na léčbu klasickými antirevmatiky. V monoterapii jej lze podávat z důvodu nesnášenlivosti metotrexátu, nebo pokud není pokračování léčby metotrexátem vhodné. V České republice již prošel registračním řízením¹⁰⁴.

9.5.2 Deplece B-lymfocytů

Pro primární a sekundární nonrespondery vůči anti-TNF α terapii, tedy pro pacienty, kteří na léčbu neodpovídají, nebo se jejich odpověď postupně vytrácí, je určena biologická léčba s odlišným mechanismem účinku. B-lymfocyty mají důležitou úlohu v patogenezi revmatoidní artritidy. V synoviální membráně produkují revmatoidní faktory a prozánětlivé cytokiny. Na povrchu B-lymfocytů a zralých B-lymfocytů je exprimován povrchový antigen CD20. Jde o membránově vázaný fosfoprotein s molekulovou hmotností 33 – 37 kDa. Při léčbě protilátkou proti CD20 dochází k depleci B-lymfocytů, nikoli však k poklesu imunoglobulinů, jež jsou dále produkovány plazmatickými buňkami¹⁰⁵.

9.5.2.1 Rituximab

Rituximab je monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD20 složená z variabilní části myších antihumánních protilátek CD20 B buněčného hybridomu a lidské IgG1 κ konstantní oblasti. Pro léčbu aktivní revmatoidní artritidy byl v České republice registrován roku 2007. Je určen pro pacienty s DAS28 \geq 5,1, u kterých selhala

103. ŠENOLT, L., Golimumab: nový inhibitor TNF α , Výsledky studie GO-AFTER.

104. VENCOVSKÝ, J., Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy.

105. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 65

anti-TNF léčba. Při přechodu na terapii s jiným mechanismem účinku je však nutné dodržet odstup 4 – 8 týdnů. Dávka je tvořena dvěma i.v. 1000 mg infuzemi v intervalu dvou týdnů. Před infuzí se podává i.v. 100 mg metylprednizolonu. Léčba je dále doplněna metotrexátem. Bezpečně lze rituximab použít až do počtu sedmi cyklů. Před nasazením léčby se provádí RTG plic, biochemické vyšetření, vyloučení hepatitidy B a vyšetření koncentrace imunoglobulinů¹⁰⁶.

Opakování léčebných cyklů je možné, a to nejdříve s odstupem 6 měsíců od předcházející terapie. Bylo prokázáno, že počet pacientů, u kterých byla indukována remise, se při opakované léčbě zdvojnásobil. Účinek přetrvává po jednom léčebném cyklu průměrně 15 měsíců¹⁰⁷.

Infuzní reakce je nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem. Zahrnuje nauzeu, zvracení, bolesti hlavy, teplotu nebo hypertenzi a vzniká několik minut po zahájení infuze. Při opakované aplikaci se její četnost snižuje. Riziko této komplikace se eliminuje podáním glukokortikoidů. Anafylaktická reakce se objevuje vzácně. V některých případech se objevují HACA protilátky, což může zhoršit alergickou reakci po druhé infuzi. Rituximabem by neměli být léčeni pacienti se závažnou nebo oportunní infekcí¹⁰⁸.

9.5.3 Inhibice kostimulace

Pro aktivaci T-lymfocytů je zapotřebí dvou signálů – jednak antigen specifického signálu, jednak kostimulačního signálu. Právě interakce CD80 a CD86 na antigen prezentujících buňkách s CD28 na T-lymfocytech je jedním z kostimulačních signálů. Aktivace T-lymfocytů není bez CD28 signálu dostatečná, a proto následně dochází k jejich apoptóze. Neproběhne tedy proliferace a nejsou produkovány cytokiny¹⁰⁹.

9.5.3.1 Abatacept

Abatacept je humánní protein skládající se z extracelulární domény lidského CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen) a fragmentu Fc části lidského IgG1. CTLA4 kompetitivně váže CD80/CD86. Nedochozí k vazbě s CD28 a tato kostimulační cesta, tedy i aktivace T-lymfocytů, je inhibována. Abataceptem jsou léčeni pacienti s vysokou aktivitou choroby (DAS28 > 5,1) a neúčinností alespoň jednoho anti-TNF léku či nesnášenlivostí pro jeho nežádoucí účinky. Kombinuje

106. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 65 – 66, 69, 90 - 91

107. VENCOVSKÝ, J., Použití rituximabu v léčbě revmatických onemocnění, s. 98

108. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 90 – 91

109. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 69

se s metotrexátem. Dávkování se odvíjí od tělesné hmotnosti pacienta. Pacientům vážícím méně než 60 kg je určena dávka 500 mg, pacientům o hmotnosti 60 – 100 kg 750 mg, nad 100 kg pak 1000 mg. Aplikace probíhá po dobu 30 minut intravenózní infuzí. Druhá infuze je podávána po dvou týdnech, třetí opět po dvou týdnech, dále se však aplikuje ve čtyřtýdenních intervalech. Před zahájením terapie je nutno vyloučit chronickou infekci, latentní TBC a graviditu. Kombinace s anti-TNF léčbou není doporučována vzhledem k možným nežádoucím účinkům¹¹⁰.

Při léčbě abataceptem byl popsán častější výskyt závažných infekcí. Z důvodu rozvoje infekce je nutné léčbu ukončit. Případná úloha abataceptu při vzniku maligních onemocnění není známa. V průběhu léčby a tři měsíce po jejím ukončení není doporučena vakcinace živými vakcínami¹¹¹.

9.5.4 Inhibice IL-6

Glykopeptid interleukin-6 o molekulové hmotnosti 26 kDa vyvolává při akutním zánětu horečku a stimuluje tvorbu reaktantů akutní fáze. Pacienti s revmatoidní artritidou mají zvýšenou koncentraci IL-6 jak v synoviální tekutině, tak v séru. IL-6 je zodpovědný i za chronický zánět, protože jeho prostřednictvím dochází k ovlivnění T-lymfocytů¹¹².

9.5.4.1 Tocilizumab

Tocilizumab je ve své podstatě monoklonální protilátka proti receptoru IL-6. Podáván je 1× za čtyři týdny ve formě infuze¹¹³.

Mezi nežádoucí účinky léčby tocilizumabem patří nárůst hladiny celkového cholesterolu, přechodné zvýšení transamináz, neutropenie a vyšší riziko vzniku infekcí. Zvýšené riziko pro vznik TBC a maligních onemocnění zjištěno nebylo. V České republice je již registrován¹¹⁴.

9.5.5 Inhibice IL-1

9.5.5.1 Anakinra

Anakinra může zpomalit RTG progresi a zmírnit aktivitu onemocnění. Pokud však nedojde k významnému zlepšení do 16 týdnů, je nutné zvážit pokračování v léčbě.

110. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 70, 74

111. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 91

112. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 75

113. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 75

114. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 92

Jde o rekombinantního antagonistu receptoru pro IL-1. Účinek však nedosahuje výsledků anti-TNF α léčby. Nedoporučuje se ani jejich současné užívání kvůli nárůstu nežádoucích účinků. Anakinra je podávána formou subkutánní injekce v dávce 100 mg/denně vždy v kombinaci s metotrexátem. V České republice není v současné době k dispozici¹¹⁵.

Při léčbě anakinrou se objevuje vyšší počet závažných infekcí. Při současném podávání glukokortikoidů dochází k prohlubování tohoto nežádoucího účinku. Vyšší riziko vzniku TBC však prokázáno nebylo. Nezávažným ale poměrně častým nežádoucím účinkem bývá reakce v místě vpichu¹¹⁶.

9.5.6 Nové biologické léky

Vývoj biologické léčby jde rychle kupředu, a proto je nyní ve stadiu klinického zkoušení celá řada nových perspektivních léků (Tab. 7). Mezi ně patří i canakinumab, jež vstoupil v roce 2008 do druhé fáze klinického zkoušení u pacientů s revmatoidní artritidou. Jde o humanizovanou monoklonální protilátku proti IL-1, jež byla vyvinuta za účelem jednoduššího dávkování, lepší afinity k IL-1 a snížení výskytu lokálních nežádoucích účinků oproti anakinře¹¹⁷.

Atacicept je rekombinantní fúzní protein receptoru pro BAFF (faktor aktivující B-lymfocyty) a APRIL (a proliferation-inducing ligand). Prozatímni výsledky ukazují na pokles periferních B-lymfocytů, revmatoidního faktoru a anti-CCP protilátek, nicméně to se nedá říci o hladinách reaktantů akutní fáze. Belimumab je humánní monoklonální protilátka proti BAFF. Výsledky klinických zkoušek však zatím nedosahují očekávání.

Inhibitor osteoklastogeneze denosumab je monoklonální protilátkou proti RANKL (receptor aktivující transkripční faktor NF-B). Po subkutánním podávání došlo ke zpomalení RTG progresu, větší vliv na aktivitu revmatoidní artritidy ale pozorován zatím nebyl. Další látkou regulující osteoklastogenezi je humánní monoklonální protilátka proti receptoru pro faktor stimulující granulocytární a monocytové kolonie (GM-CSF) s označením CAM-3001¹¹⁸.

115. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 77

116. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 92

117. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., *Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna*, s. 40

118. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., *Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna*, s. 41

Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka. Obě jsou namířeny proti povrchovému antigenu CD20 B-lymfocytů. Oproti rituximabu vykazují minimální imunogenicitu a dobrý klinický účinek u pacientů, u nichž selhala léčba metotrexátem i TNF α -inhibitory. TRU-015 patří mezi tzv. SMIP (small modular immunopharmaceutical), což jsou jednořetězcové protilátkové polypeptidy. Znamená to, že velikost takové molekuly se blíží třetinové velikosti běžné monoklonální protilátky. TRU-015 váže a blokuje CD20. V klinických studiích zatím prokazuje dobrou účinnost¹¹⁹.

Vizí budoucnosti je léčit revmatoidní artritidu malými molekulami dostupnými v perorální formě a zároveň s malou četností nežádoucích účinků. Jsou vyvíjeny inhibitory MAP kinázy p38 (mitogenem aktivovaná proteinkináza), která hraje důležitou roli v regulaci syntézy prozánětlivých cytokinů. Většina těchto léků však zatím nenaplnuje předchozí očekávání. CP-690,550 je inhibitor JAK3 kinázy (Janus kináza), která může být aktivována působením cytokinů. JAK3 jsou exprimovány dendritickými buňkami synoviální tkáně právě při onemocnění revmatoidní artritidou. Výsledky dosavadních studií jsou velmi nadějně. Fostamatinib je inhibitorem Syk kinázy (spleen tyrosine kinase), pro kterou je charakteristická imunomodulační aktivita. Ve studiích prokázal dobrou účinnost, avšak při použití vyšších dávek rostl počet nežádoucích účinků v podobě průjmu, neutropenie a zvýšeného krevního tlaku. Inhibitory cytokinů se v praxi již osvědčily. Nyní jsou vyvíjeny malé molekuly s výhodou perorální aplikace. Mezi takové patří i apilimod, což je inhibitor IL-12/IL-23. RhuDex je na základě svého mechanismu účinku řazen mezi modulátory kostimulace T-lymfocytů. Studie však musela být v průběhu pozastavena a firma byla nucena doplnit in vitro testy, které by vyloučily lékové interakce podporující aterosogenezi¹²⁰.

Rozrůstající se spektrum biologických léků významně rozšiřuje možnosti léčby pacientů s revmatoidní artritidou, přesto však revmatologové nemají v rukou lék, který by navodil kompletní remisi u většiny z nich¹²¹.

119. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna, s. 42 – 43

120. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna, s. 43 – 45

121. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna, s. 46

Tab. 7 Perspektivní biologické léky pro revmatoidní artritidu¹²²

Terapeutický cíl	Lék
Inhibitor IL-1	Canakinumab
Inhibitor IL-15	HuMaxIL-15
Inhibitor IL-17	AIN457
Inhibitor cytokinů ze superrodiny TNF	Atacicept/TACI-Ig
	Belimumab
Inhibitor osteoklastogeneze	Denosumab
	CAM- 3001
Inhibitor povrchových znaků B-lymfocytů	Ocrelizumab
	Ofatumumab
	TRU-015
Malé molekuly	Inhibitor p38 kinázy
	CP-690,550
	Fostamatinib
	Apilimod
	RhuDex

9.5.7 Registr ATTRA

V USA a celé řadě evropských zemí byly na přelomu století zřízeny registry pacientů léčených biologickými léky. Mezi nejrozsáhlejší v Evropě patří německý, švédský a britský. Registry jsou vedeny jako epidemiologické kohortové studie, jsou spolufinancovány zúčastněnými farmaceutickými společnostmi, spolupracují s národními odbornými revmatologickými společnostmi a soustředí se zejména na evidenci závažných nežádoucích účinků.

Česká revmatologická společnost České lékařské společnosti J.E.Purkyně založila roku 2001 registr ATTRA (anti-TNF α terapie u revmatoidní artritidy). Je složen ze samostatných podregistrů pro revmatoidní artritidu, psoriatickou artritidu, ankylozující spondylitidu a juvenilní idiopatickou artritidu. Zkoumá všechny u nás registrované biologické léky pro revmatologické indikace. Registr přinesl některá cenná data z oblasti terapie revmatoidní artritidy. Věkový průměr pacienta

122. ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J., Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna, s. 39

s revmatoidní artritidou, který je zařazen do registru, činí 47 let. Na počátku léčby je hodnota DAS28 průměrně 6,7, zatímco po třech měsících již jen 4,1. Taktéž dochází k poklesu průměrné hodnoty CRP. Tato klesající tendence byla prokázána i po třech letech trvání léčby. K remisi onemocnění docházelo častěji při terapii etanerceptem a adalimumabem než v případě infliximabu. U 10 % pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky. Nezávažné infekce se objevily ve 27 %, závažné pak v 2,5 %. Výskyt TBC byl zaregistrován u 0,55 % pacientů. Všechna tato důležitá data a mnoho dalších slouží bezpochyby k optimalizaci biologické léčby¹²³.

9.6 Systémová enzymoterapie

Systémová enzymoterapie (SET) využívá živočišných a rostlinných enzymů (Tab. 8). Podávají se nejčastěji perorálně a po vstřebání ve střevní sliznici působí systémově. V krevním oběhu se utváří vazba zejména na α_2 -makroglobulin. Po proniknutí komplexu do tkání se projevuje jeho proteolytická aktivita. Kromě toho tento komplex dokáže vázat některé cytokiny a růstový faktor TGF- β . Hepatocyty a makrofágy komplexy s navázanými cytokiny a růstovými faktory vychytávají, a proto dochází k úpravě jejich koncentrací v případě imunologicky podmíněných zánětlivých onemocnění¹²⁴.

Tab. 8 Přehled enzymů používaných při SET¹²⁵

Enzym	Původ	Charakteristika	Molekulová hmotnost	Získání
Trypsin	živočišný	endopeptidáza	23 – 24 kDa	z vepřových pankreatů
Chymotrypsin	živočišný	endopeptidáza	23 – 24 kDa	z hovězích pankreatů
Pankreatin	živočišný	směs amylázy, proteázy a lipázy	14 – 50 kDa	z vepřových pankreatů
Bromelain	rostlinný	endopeptidáza	17,8 – 33 kDa	ze šťávy zralých ananasů
Papain	rostlinný	směs enzymů	23 – 27 kDa	ze šťávy nezralých plodů papáji obecné

123. PAVELKA, K., Co jsme se naučili při práci s registry biologické léčby, s. C4 – C5

124. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 532

125. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 534

Přípravky určené pro SET obsahují zpravidla kombinaci více enzymů tak, aby se jejich proteolytický účinek navzájem doplňoval. Někdy bývá kombinace doplněna ještě o bioflavonoid rutin¹²⁶.

Biologická dostupnost po perorálním podání nedosahuje ani 1 % celkové dávky, proto je dávkování při SET poměrně vysoké. Jednotlivé enzymy se při průniku střevní stěnou potencují, proto je výhodné používat je v kombinacích¹²⁷.

Enzymy SET mají účinek fibrinolytický a trombolytický, proto jsou indikovány při posttraumatických hematomech a edémech. Dále je znám účinek protizánětlivý a imunomodulační, čehož se využívá v léčbě imunopatologických zánětlivých onemocnění. SET také příznivě ovlivňuje reologické vlastnosti krve. Při onemocnění revmatoidní artritidou tedy dochází k mírnění zánětu, otoku a bolestí kloubů, přičemž se i zlepšuje jejich hybnost^{128;129}.

Nežádoucí účinky se vyskytují spíše ojediněle. Mohou se objevit dyspeptické potíže a alergické reakce (např. v podobě kopřivky). Kontraindikací je zvýšená krvácivost a alergie na proteolytické enzymy¹³⁰.

9.7 Strategie léčby

Cílem léčby revmatoidní artritidy je navození remise onemocnění nebo alespoň stavu nízké aktivity. Za základ léčby aktivní formy je považována aplikace DMARDs. Díky nejlepšímu poměru účinnosti a toxicity je lékem první volby metotrexát v počáteční dávce 10 – 15 mg týdně. Při nedostatečném účinku je dávka zvyšována do 25 – 30 mg každé 2 – 4 týdny. Lze přistoupit i k záměně formy perorální za subkutánní. Další možností je kombinace s leflunomidem či cyklosporinem. Z důvodu snížení hepatální a gastrointestinální toxicity je doporučeno společně s metotrexátem užívat 5 – 10 mg kyseliny listové týdně. Pro nesnášenlivost nebo nedostatečný efekt metotrexátu se přistupuje k léčbě leflunomidem (20 mg denně) nebo sulfasalazinem (1000 mg 2 - 3× denně). Použití ostatních DMARDs je vzácné. Pokud vysoká aktivita onemocnění přetrvává, je možné krátkodobé podání střední i vyšší dávky glukokortikoidů. Léčba DMARDs by měla být nasazována včas.

126. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 534

127. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 535

128. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 536

129. NOUZA, K., NOUZA, M., Systémová enzymoterapie - perorální podávání kombinace proteáz: farmakologie a využití v léčebné praxi, s. 124

130. LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al., *Základní a aplikovaná farmakologie*, s. 536 – 537

Její podávání by mělo být kontinuální a dlouhodobé, u určité části pacientů dokonce celoživotní. Biologická léčba (nejlépe anti-TNF léčba) má být k metotrexátu přidána v případě přítomnosti negativních prognostických ukazatelů. Biologický lék je indikován při selhání efektu metotrexátu nebo jiného DMARDs, což je definováno hodnotou DAS28 > 3,9. Za časové období 3 – 6 měsíců by mělo být dosaženo DAS28 < 2,6. Pokud je onemocnění déletrvajících charakteru, postačuje DAS28 < 3,2. Při neúčinnosti anti-TNF léčby je indikována záměna za jiný anti-TNF lék, nebo za biologický lék s odlišným mechanismem účinku¹³¹.

Nejúčinnější farmakoterapií s protizánětlivým účinkem jsou bezpochyby glukokortikoidy, avšak velmi často po jejich vysazení dochází k exacerbaci choroby. Dlouhodobé užívání se projevuje řadou nežádoucích účinků. V revmatologii se setkáváme zejména s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. Aplikace středních dávek by tedy měla být časově omezená. Při terapii nízkými dávkami by měla být podávána právě nejnižší účinná a intervaly užívání zkracovány. Bezpečná velikost dávky glukokortikoidů není stanovena, neboť i ty velmi nízké mohou riziko osteoporózy znásobovat. ACR uveřejnila Návody na léčbu a prevenci glukokortikoidy indukované osteoporózy, ve kterých požaduje vyšetřování kostní denzity při zahájení léčby delší než 3 měsíce a následně v jednoletých intervalech. Dalším bodem je nutnost každodenního příjmu kalcia (1500 mg) a vitamínu D (400 – 800 IU). Postmenopauzální ženy mohou užívat hormonální substituční léčbu, popř. bisfosfonáty¹³².

V případě biologické léčby stojí v první linii blokátory TNF a tocilizumab. Abatacept a rituximab jsou pak zařazeny do linie druhé. Jakožto první volba mohou být užity pouze v případě kontraindikací léčby linie první. Indikace pro zahájení biologické léčby jsou uvedeny v kapitole 9.5.1.

U pacientů v remisi (DAS28 < 2,6) jsou první vysazeny glukokortikoidy. Následují je biologické léky, přičemž před úplným vysazením je nutno nejprve snížit dávku nebo prodloužit interval podání. Udržitelnost stavu remise je pravděpodobnější u pacientů s časnou revmatoidní artritidou. DMARDs jsou vysazována jako poslední¹³³.

131. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 182, 185

132. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 187 – 188

133. PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J., Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, s. 189

9.8 Farmakoterapie v graviditě a laktaci

Těhotenství u pacientek s revmatoidní artritidou představuje dvojnásobné riziko. Jednak je zvýšeno riziko poškození plodu farmakoterapií, jednak může po porodu dojít u matky k exacerbaci onemocnění. V období těhotenství se však obvykle aktivita choroby snižuje, proto není kombinovaná imunosupresivní léčba cytotoxickými léky nutná. Podávání glukokortikoidů v nízkých dávkách je považováno za bezpečné. Z bazálních léků je první volbou sulfasalazin. Terapie zlatem, azathioprinem a cyklosporinem A není vhodná. Antimalarika lze v těhotenství užívat, ale obvykle to nebývá nutné. Mezi přísně kontraindikované léky v graviditě a v období před plánovaným početím naopak patří metotrexát, leflunomid, penicilamin a cyklofosfamid¹³⁴.

V úvahu je nutno brát i možné poškození spermiogeneze u mužů. Teratogenní vliv na spermie byl prokázán u cyklofosfamidu. Může způsobit až azoospermii. Léčba metotrexátem vede k reverzibilní sterilitě. U sulfasalazinu byla pozorována oligospermie a abnormální spermatozoa až reverzibilní infertilita. Užívání ostatních DMARDs, nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů je bezpečné¹³⁵.

9.8.1 Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika nemají teratogenní efekt, všechna však prostupují placentární membránou. Jsou-li užívána během posledních šesti týdnů těhotenství, mohou zvýšit porodní krvácení. U plodu může dojít k předčasnému uzavření ductus arteriosus. Jistý podíl mohou nést i na snížení objemu plodové vody, poruše renálních funkcí, vyvolání plicní hypertenze a prodloužení porodní doby. V mateřském mléce nedosahují vysokých koncentrací, ale zvyšují riziko jádrového ikteru novorozence. V období těhotenství, pokud je to nezbytně nutné, se volí nesteroidní antirevmatika s krátkým poločasem, a to v nižších dávkách. Před porodem (6 – 8 týdnů) se vysazují^{136;137}.

9.8.2 Chorobu modifikující léky

Hydroxychlorochin není teratogenní, ani nemá vliv na fertilitu ženy či muže. V graviditě a laktaci je užívání nízkých dávek považováno za bezpečné.

134. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 195

135. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 196

136. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 197

137. ŠEDOVIČ, L. et al., Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy, s. 13

Sulfasalazin fertilitu žen neovlivňuje. Rovněž na plod nemá negativní vliv. Nezvyšuje frekvenci potratů ani vznik abnormalit. Do mateřského mléka sice přechází, nemá však na dítě žádný vliv. Pouze u žen, které jsou pomalými acetylátorkami, se vzácně vyskytuje krvavý průjem novorozence. U žen plánujících graviditu je sulfasalazin lékem první volby.

Metotrexát u žen fertilitu nesnižuje, je však teratogenní a embryotoxický. U plodu dochází k poškození centrální nervové soustavy a oblasti kraniofaciální. Proniká do mléka a kumuluje se v tkáních novorozence, což vyvolává imunosupresi, poruchu růstu či neutropenii. Metotrexát musí být vysazen alespoň tři měsíce před plánovaným početím.

Leflunomid je jednoznačně kontraindikován pro období gravidity i laktace. Je teratogenní a kumuluje se v organismu. Proto se u žen plánujících koncepci provádí vymývací kúra cholestyraminem. Bez ní hladina leflunomidu klesá až za několik měsíců, u některých pacientek až v průběhu dvou let.

Azathioprin nejspíše vliv na fertilitu nemá, je však potenciálním teratogenem. Způsobuje retardaci růstu, chromozomální abnormality, adrenální hypoplazii a má imunosupresivní vliv. Proniká i do mléka. Terapie azathioprinem v období gravidity a laktace se nedoporučuje.

D-penicilamin je prokázaným teratogenem u zvířat. U novorozence způsobuje růstovou retardaci a zvýšenou laxicitu kůže. V graviditě ani laktaci jej nelze užívat.

Cyklofosfamid u většiny žen způsobuje amenoreu. Je teratogenní, což se projevuje nejvíce na končetinách, patře a oku. Vede ke zpomalení růstu plodu, dřevnému útlumu a zvýšení rizika infekce. Přechází do mléka v poměrně vysoké koncentraci. Z těchto důvodů je kontraindikován jak při graviditě, tak při laktaci. Vysazen musí být alespoň tři měsíce před početím.

Soli zlata fertilitu neovlivňují, pronikají ale placentární bariérou a hromadí se v ledvinách a játrech plodu. Přecházejí i do mléka a mohou vyvolat u novorozence vyrážku, útlum krvetvorby a hepatitidu. Terapie zlatem v průběhu gravidity a laktace je možná pouze v nezbytných případech.

Cyklosporin A fertilitu významně nesnižuje, ani není teratogenní. Jeho užívání vede k nižší porodní váze dítěte. Vzácně se vyskytuje také hypoglykémie, cytopenie, ikterus a diseminovaná intravaskulární koagulace. Proniká do mateřského mléka,

což může způsobit u novorozence imunosupresi. V období gravidity se léčba cyklosporinem A nedoporučuje. Kojení je při jeho užívání kontraindikováno¹³⁸.

9.8.3 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy nepatří mezi teratogeny. V prvním trimestru těhotenství však zvyšují možnost vzniku rozštěpu patra. Ve vysokých dávkách mohou způsobit zpomalení růstu plodu, vzácně i adrenální supresi. Do mléka přecházejí v malých koncentracích, a proto lze prednizon a metylprednizolon v období laktace užívat. Při nutnosti aplikace vyšších dávek se upravuje interval mezi kojením a užíváním glukokortikoidů tak, aby byla zajištěna co nejnižší koncentrace v mléce. Jako prevence vzniku osteoporózy gravidních a kojících žen je doporučeno užívání kalcia a vitamínu D. V případě, že je nutno urychlit dozrávání plic plodu, podává se dexametazon, který proniká placentární bariérou ve větším množství¹³⁹.

9.8.4 Biologická léčba

Byla zaznamenána řada případů narození zdravých dětí pacientek léčených anti-TNF léky, přesto zatím není jejich užívání v graviditě doporučeno¹⁴⁰.

Žádné studie vztahující se k podávání etanerceptu u těhotných žen nejsou k dispozici. Taktéž nejsou dostupné informace o jeho případném vylučování do mateřského mléka. Prozatímni data nenasvědčují, že by infliximab měl teratogenní efekt. Pro nedostatek zkušeností však nemůže být doporučen pro léčbu gravidních žen ani žen kojících. Totéž lze říci o adalimumabu¹⁴¹.

138. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 197 – 199

139. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 197

140. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, s. 100

141. *Mikro-verze AISLP - ČR*.

9.9 Příklady léčivých přípravků

Tab. 9 Příklady léčivých přípravků – nesteroidní antirevmatika¹⁴²

Účinná látka	Léčivý přípravek
Kyselina acetylsalicylová	Acylopyrin por tbl nob 10×500 mg Aspirin por tbl nob 10×500 mg, 20×500 mg, 50×500 mg, 100×500 mg
Propyfenazon (+ paracetamol + kofein)	Saridon por tbl nob 10, 20 Valetol por tbl nob 10
Ibuprofen	Apo-Ibuprofen por tbl flm 30×400 mg, 100×400 mg Brufen por tbl flm 30×400 mg Dolgit por tbl flm 20×800 mg Ibalgin por tbl flm 30×400 mg, 100×400 mg, 30×600 mg Ibumax por tbl flm 10×400 mg, 30×400 mg, 100×400 mg Ibuprofen Al por tbl flm 30×400 mg, 50×400 mg, 100×400 mg
Ketoprofen	Ketonal inj sol 5×2 ml/100 mg, 10×2 ml/100 mg Ketonal por cps dur 25×50 mg Ketonal ret sup 12×100 mg Ketonal forte por tbl flm 20×100 mg Ketonal retard por tbl ret 20×150 mg Profenid por tbl flm 30×100 mg Profenid por cps dur 24×50 mg Profenid por tbl ret 14×200 mg Profenid čípky ret sup 12×100 mg
Kyselina tiaprofenová	Surgam por tbl nob 20×300 mg
Naproxen	Nalgesin S por tbl flm 10×275 mg, 20×275 mg
Diklofenak	Almiral por tbl flm 20×50 mg Apo-Diclo por tbl ent 100×25 mg, 100×50 mg Apo-Diclo por tbl ret 30×100 mg, 100×100 mg Diclofenac Al por tbl flm 20×25 mg, 50×25 mg, 100×25 mg, 20×50 mg, 50×50 mg, 100×50 mg

142. Mikro-verze AISLP - ČR.

	<p>Diclofenac Al por tbl ret 20×100 mg, 50×100 mg, 100×100 mg</p> <p>Diclofenc Duo PharmaSwiss por cps rdr 30×75 mg</p> <p>Dicloream por tbl ent 30×50 mg</p> <p>Dicloream rct sup 10×50 mg, 10×100 mg</p> <p>Dicloream por tbl pro 20×100 mg</p> <p>Dolmina por tbl flm 30×50 mg</p> <p>Dolmina por tbl pro 20×100 mg</p> <p>Monoflam por tbl ent 50×25 mg, 20×50 mg, 50×50 mg</p> <p>Monoflam por cps rdr 20×100 mg, 50×100 mg</p> <p>Myogit por tbl ent 20×25 mg, 20×50 mg</p> <p>Olfen por tbl ent 30×25 mg, 20×50 mg</p> <p>Uno por tbl ret 10×150 mg, 20×150 mg</p> <p>Veral rct sup 10×100 mg</p> <p>Veral por tbl ret 30×100 mg</p> <p>Veral por tbl ent 20×50 mg, 50×50 mg</p> <p>Veral por tbl ret 20×75 mg</p> <p>Voltaren por tbl ent 20×50 mg</p>
Indometacin	Indometacin Berlin-Chemie rct sup 10×50 mg, 10×100 mg
Meloxicam	<p>Artilom por tbl nob 10×15 mg, 20×15 mg, 50×15 mg, 100×15 mg</p> <p>Melovis por tbl nob 30×15 mg</p> <p>Movalis por tbl nob 10×15 mg, 20×15 mg</p> <p>Movalis rct sup 6×15 mg</p> <p>Recoxa por tbl nob 10×15 mg, 20×15 mg, 30×15 mg, 60×15 mg</p>
Piroxikam	<p>Flamexin por tbl nob 20×20 mg, 30×20 mg</p> <p>Hotemin inj sol 5×1 ml/20 mg</p> <p>Hotemin por cps dur 20×20 mg</p> <p>Piroxicam Al por tbl nob 20×20 mg</p>
Celecoxib	Celebrex por cps dur 30×100 mg, 10×200 mg, 30×200 mg
Parecoxib	Dynastat inj plv sol 10×40 mg
Etorikoxib	Arcoxia por tbl flm 7×60 mg, 14×60 mg

Tab. 10 Příklady léčivých přípravků – DMARDs¹⁴³

Účinná látka	Léčivý přípravek
Hydroxychlorochin	Plaquenil por tbl flm 60×200 mg
Sulfasalazin	Salazopyrin EN por tbl ent 100×500 mg Sulfasalazin K por tbl flm 50×500 mg Sulfasalazin K-EN por tbl ent 100×500 mg
Metotrexát	Methotrexate Hospira por tbl nob 100×10 mg Metoject inj sol 10 mg/ml, 50 mg/ml Trexan por tbl nob 30×2,5 mg, 100×2,5 mg, 10×10 mg, 100×10 mg
Leflunomid	Arava por tbl flm 30×20 mg
Azathioprin	Azaprine por tbl flm 100×25 mg, 100×50 mg Immunoprin por tbl flm 100×50 mg Imuran por tbl flm 100×25 mg, 100×50 mg
D-penicilamin	Metalcaptase por tbl flm 50×150 mg, 50×300 mg
Cyklofosfamid	Endoxan inj plv sol 10×200 mg, 1×500 mg, 1×1 g
Soli zlata	Tauredon inj sol 0,5 ml/20 mg, 0,5 ml/50 mg
Cyklosporin A	Equoral por cps mol 50×25 mg, 50×50 mg, 50×100 mg Sandimmun Neoral por cps mol 50×25 mg, 50×50 mg, 50×100 mg

Tab. 11 Příklady léčivých přípravků – glukokortikoidy¹⁴⁴

Účinná látka	Léčivý přípravek
Metylprednizolon	Depo-Medrol inj sus 1 ml/40 mg, 5 ml/200 mg Medrol pro tbl nob 30×4 mg, 50×16 mg, 20×32 mg Solu-Medrol inj pso lqf 1 g+16 ml, 500 mg+8 ml, 40 mg+1 ml, 125 mg+2 ml, 1 g+16 ml, 250 mg+4 ml, 500 mg+8 ml
Prednizon	Prednison Léčiva por tbl nob 20×5 mg, 20×20 mg
Betametazon	Diprophos inj sus 1 ml/7 mg,

143. Mikro-verze AISLP - ČR.

144. Mikro-verze AISLP - ČR.

Tab. 12 Příklady léčivých přípravků – biologická léčba¹⁴⁵

Účinná látka	Léčivý přípravek
Etanercept	Enbrel inj sol 0,5 ml/25 mg, 1 ml/50 mg
Infliximab	Remicade inf plv sol 1×100 mg
Adalimumab	Humira inj sol 0,8 ml/40 mg
Rituximab	Mabthera inf cnc sol 2×10 mg, 1×50 ml
Abatacept	Orencia inf plv csl 1×250 mg
Tocilizumab	Roactemra inf cnc sol 20 mg/ml

145. Mikro-verze AISLP - ČR.

10 Nefarmakologická léčba revmatoidní artritidy

Zásadní roli v nefarmakologické péči o pacienta hraje edukace jeho samotného. Měl by být poučen o průběhu a prognóze nemoci, o možnostech léčby a případných nežádoucích účincích. Přínosem je i zapojení se do některé z patientských organizací. Vhodné použití dlahy či ortézy přináší zmírnění bolesti v důsledku zklidnění zánětu. Z oblasti fyzikální léčby lze využít elektroterapie, magnetoterapie, terapie ultrazvukem nebo laserem, dále vodoléčebné a tepelné procedury. Žádná z těchto metod však nenahrazuje účinky farmakoterapie a je nutno je vnímat jako metody pomocné. Za účelem uchování maximální hybnosti postižených kloubů se provádí rehabilitační cvičení. Pravidelně prováděné dynamické cvičení zvyšuje rozsah hybnosti kloubů a svalovou sílu. Nezbytnou součástí léčby je i dodržování pravidelného režimu bdění a spánku a omezení fyzické aktivity v ranních hodinách, kdy je ztuhlost kloubů největší. Vytrvalostní sporty jsou pro pacienta s revmatoidní artritidou nevhodné. Vysoká aktivita onemocnění vyžaduje klid na lůžku^{146;147;148}.

146. PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J., *Klinická revmatologie*, s. 208 – 209

147. OLEJÁROVÁ, M., *Revmatologie v kostce*, s. 38

148. TRNAVSKÝ, K. et al., *Léčebná péče v revmatologii*, s. 20 – 22

11 Chirurgická léčba revmatoidní artritidy

Chirurgické zákroky jsou prováděny zejména u pacientů s výraznou bolestí neztlumitelnou konzervativním způsobem, s výrazným omezením pohybu a u nemocných se ztrátou funkčních schopností způsobenou strukturální destrukcí kloubů. Předoperační příprava i pooperační péče vyžaduje spolupráci celého týmu odborníků (revmatolog, ortoped, internista, fyzioterapeut, sociální pracovník), protože přítomnost zánětlivého procesu, polyartikulárního postižení a lékových vlivů je chápána jako komplikace. Mezi nejčastěji prováděné zákroky patří artroplastiky (obnovení kloubu odnětím poškozených kloubních plošek nebo náhrada umělým kloubem), operace karpálního tunelu, artrodéza (fixace kloubu ve výhodné poloze odstraňující bolest), synovektomie (odstranění zanícené synoviální membrány) a resekce hlaviček metatarzů^{149;150}.

Aktivní nebo asymptomatické infekce mohou způsobit zánětlivé pooperační komplikace, proto je nutné během předoperačního vyšetření takovou skutečnost vyloučit. U pacientů chronicky léčených glukokortikoidy je potřebné před operací zvýšit dávkování. Z důvodu vyššího rizika krvácení se nesteroidní antirevmatika vysazují, a to nejméně tři poločasy před zákrokem. Koxiby s destičkovou cyklooxygenázou neinterferují, přesto je zapotřebí opatrnosti zejména u starších nemocných s poruchami ledvin nebo zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Dále je nutno na několik dní přerušit léčbu DMARDs, které by mohly způsobit leukopenii (cyklofosamid, sulfasalazin, azathioprin). U metotrexátu je doporučeno vynechání týden před a týden po operaci, a to u starších pacientů, při chorobách plic a jater a nekompenzovaném diabetu. V případě abataceptu a infliximabu se chirurgický výkon obvykle plánuje do období mezi infuzemi. Při terapii etanerceptem a adalimumabem se léčba vysazuje týden před zákrokem a obnovuje se týden po zhojení operační rány^{151;152}.

149. PAVELKA, K. et al., *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, s. 226

150. TRNAVSKÝ, K. et al., *Léčebná péče v revmatologii*, s. 29 – 30

151. PAVELKOVÁ, A., *Revmatoidní artritida a biologická léčba*, 102 – 103

152. ŠEDOVIČ, L. et al., Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy, s. 14

12 Odborné společnosti

Česká revmatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČRS ČLS JEP), jejímž současným předsedou je prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., byla založena roku 1969. Společnost pořádá revmatologické kongresy a sympozia. Mimo jiné vydává doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy a časopis pod názvem Česká revmatologie¹⁵³.

Evropská liga proti revmatismu neboli EULAR (The European League Against Rheumatism) je organizací sdružující pacienty, zdravotnický personál a odborné revmatologické společnosti napříč Evropou. Jejím cílem je mírnit dopady revmatických chorob na jednotlivce i společnost a zdokonalovat léčbu a prevenci revmatických onemocnění. Podporuje vzdělávání, výzkum a uvádění dosavadních poznatků do praxe. Na každoročně pořádaném kongresu jsou prezentovány nejnovější poznatky a výsledky výzkumu na poli revmatologie. V roce 2001 se konal tento kongres také v Praze¹⁵⁴.

Americká revmatologická společnost (ACR, American College of Rheumatology) je určena pro zdravotnické pracovníky a vědce, kteří se podílejí na výzkumu a vzdělávání v oblasti revmatologie. Klade si za cíl zlepšit postavení revmatologie v měnících se podmínkách zdravotnictví. Prosazuje profesionalitu a zavádění inovativních postupů. Vydává měsíčník Arthritis & Rheumatism¹⁵⁵.

153. *Oficiální stránky České revmatologické společnosti ČLS JEP.*

154. *Oficiální stránky Evropské ligy proti revmatismu.*

155. *Oficiální stránky Americké revmatologické společnosti.*

13 Závěr

V léčbě revmatoidní artritidy se používají choroby modifikující léky, glukokortikoidy a nesteroidní antirevmatika. Oblast farmakoterapie tohoto onemocnění však v průběhu posledního desetiletí prošla velmi zásadním vývojovým obdobím, a to zejména díky zavedení biologik do klinické praxe. Představují v současné době nejúčinnější léčbu a v řadě případů dokážou zpomalit či zastavit progresi onemocnění. Pokroky v biotechnologii výroby přispěly k rozvoji dalších perspektivních léků, jejichž uvedení na trh lze očekávat v průběhu několika příštích let. Nicméně nezodpovězené otázky ohledně etiopatogeneze onemocnění stále vyvstávají a jejich objasnění by zajisté přispělo k rozvoji dalších možností léčby.

Navzdory rychlému vývoji nových léčiv platí choroby modifikující léky stále za bazální. Důvodem je fakt, že u části pacientů je jejich efekt plně dostačující a finanční náklady jsou oproti biologické léčbě mnohonásobně nižší.

Velký důraz ve strategii léčby je kladen na časné rozpoznání choroby. Ke komplexní terapii patří také různé revmatochirurgické zákroky, soustavná rehabilitace a režimová opatření.

14 Citovaná literatura

ALUŠÍK, Š. et al. *Novinky ve farmakoterapii interních chorob*. Praha : Triton, 2004. ISBN 80-7254-563-9.

DVOŘÁK, Z., KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J. COX-2 specifická nesteroidní antirevmatika z pohledu revmatologa a gastroenterologa. *Interní medicína pro praxi*. 2001, č. 5. ISSN 1212-7299.

KATZUNG, B.G. *Základní a klinická farmakologie*. Přel. J. Čepelík et al. 2. vyd. Praha : Nakladatelství H&H, 2006. Přel. z: Basic & Clinical Pharmacology. ISBN 80-7319-056-7.

LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-168-8.

LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. *Farmakologie a toxikologie*. 2. vyd. Praha : Grada, 2004. ISBN 80-247-0836-1.

MAREK, J. et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 4. vyd. Praha : Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2639-7.

NOUZA, K., NOUZA, M. Systémová enzymoterapie - perorální podávání kombinace proteáz: farmakologie a využití v léčebné praxi. *Praktické lékařství*. 2006, č. 3. ISSN 1801-2434.

OLEJÁROVÁ, M. *Revmatologie v kostce*. 1. vyd. Praha : Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-115-4.

PAVELKA, K. Co jsme se naučili při práci s registry biologické léčby. *Medical Tribune*. 2009, roč. V, č. 27. ISSN 1214-8911.

PAVELKA, K. Opioidy v léčbě chronické bolesti u revmatických onemocnění. *Remedia*. 2005, č. 4 - 5. ISSN 0862-8947.

PAVELKA, K. et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. 1. vyd. Praha : Grada, 2005. ISBN 80-247-0459-5.

PAVELKA, K. et al. *Revmatologie. Vnitřní lékařství*. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. Sv. VII. ISBN 80-7262-145-9.

PAVELKA, K., ROVENSKÝ, J. *Klinická revmatologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2003. ISBN 80-7262-174-2.

PAVELKA, K., VENCOVSKÝ, J. Doporučení české revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Česká revmatologie*. 2010, roč. 18, č. 4. ISSN 1210-7905.

PAVELKOVÁ, A. *Revmatoidní artritida a biologická léčba*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-192-9.

ROVENSKÝ, J. et al. *Revmatologický výkladový slovník*. 1. vyd. Praha : Grada, 2006. ISBN 80-247-1614-3.

SUCHOPÁR, J. et al. *Remedia Compendium*. 3. vyd. Praha : Panax, 1999. ISBN 80-902126-5-4.

SUCHÝ, D., REICHL, M. Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003, roč. 17, č. 3. ISSN 1212-7973.

ŠEDOVIÁ, L. et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Česká revmatologie*. 2009, roč. 17, č.1. ISSN 1210-7905.

ŠENOLT, L. Golimumab: nový inhibitor TNF , Výsledky studie GO-AFTER. *Remedia*. 2009, č. 4. ISSN 0862-8947.

ŠENOLT, L., VENCOVSKÝ, J. Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna. *Česká revmatologie*. 2009, roč. 17, č.1. ISSN 1210-7905.

TRNAVSKÝ, K. et al. *Léčebná péče v revmatologii*. Praha : Grada, 1993. ISBN 80-7169-030-9.

VENCOVSKÝ, J. Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia*. 2009, č. 4. ISSN 0862-8947.

VENCOVSKÝ, J. Použití rituximabu v léčbě revmatických onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2008, č. 2. ISSN 1212-7299.

Mikro-verze AISLP - ČR [program na CD-ROM]. Ver. 2011.1 pro MS Windows. 2011.

Oficiální stránky Americké revmatologické společnosti [online]. 2010 [cit. 26. února 2011]. Dostupné z www: <<http://www.rheumatology.org>>.

Oficiální stránky České revmatologické společnosti ČLS JEP [online]. 2005 [cit. 25. února 2011]. Dostupné z www: <<http://www.revma.cz/crs>>.

Oficiální stránky Evropské ligy proti revmatismu [online]. 2011 [cit. 25. února 2011]. Dostupné z www: <<http://www.eular.org>>.