

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**POKROKY V LÉČBĚ REVMATOIDNÍ  
ARTRITIDY**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové 2012

Kateřina Papoušková

**CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE**

Faculty of pharmacy in Hradec Králové

Department of pharmacology and toxicology

**ADVANCES IN THE TREATMENT OF  
RHEUMATOID ARTHRITIS.**

Diploma thesis

*Supervisor:* PharmDr. Ludmila Melicharová

In Hradec Králové 2012

Kateřina Papouřková

## **Prohlašení**

**Prohlašuji, že tato práce je mým autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.**

*Kateřina Papoušková v Hradci Králové roku 2012*

### Poděkování:

Chtěla bych touto cestou velmi poděkovat především své školitelce PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení, pomoc a velkou trpělivost, které se mnou při vypracovávání této diplomové práce měla.

Také bych zde chtěla poděkovat své rodině za pomoc a podporu po celou dobu studia.

# Abstrakt

**Univerzita Karlova v Praze**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Studentka:** Kateřina Papoušková

**Školitel:** PharmDr. Ludmila Melicharová

**Název diplomové práce:** Pokroky v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je závažné, systémové, zánětlivé autoimunitní onemocnění, jehož původ není přesně znám.

V poslední dekádě došlo k výraznému pokroku v léčbě tohoto onemocnění.

Zásadním faktorem rozvoje bylo zavedení nových léků a to jednak syntetických chorobu modifikujících léků (leflunomidu) a také hlavně tzv. biologických léků revmatoidní artritidy (inhibitorů TNF  $\alpha$ , abataceptu, rituximabu a tocilizumabu). Kromě toho došlo ke zpřesnění diagnostiky revmatoidní artritidy v časných stádiích, což umožnilo dřívější nasazení účinné léčby a tím i větší úspěch v léčbě tohoto onemocnění.

Důležitým faktorem pokroku bylo i detailnější popsání negativních prognostických ukazatelů pro destruktivní vývoj revmatoidní artritidy a zlepšení hodnocení aktivity revmatoidní artritidy.

Na základě těchto pokroků byl vypracován nový algoritmus léčby revmatoidní artritidy. Komplexní terapie revmatoidní artritidy zahrnuje kromě farmakologické léčby také nefarmakologické postupy a to fyzikální procedury i různé revmatochirurgické zákroky.

Další nadějně postupy v léčbě jsou ve fázi klinického zkoušení.

# Abstract

**Charles University in Prague**

**Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department of Pharmacology and Toxicology**

**Student:** Kateřina Papoušková

**Supervisor:** PharmDr. Ludmila Melicharová

**Title of diploma thesis:** Advances in the treatment of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is a serious systemic inflammatory autoimmune disease whose origin isn't precisely known. In the last decade there has been significant progress in the treatment of rheumatoid arthritis, which is the main topic of this dissertation. Major treatment advances have been based around the introduction of new drugs, including synthetic disease modifying drugs, but primarily biological drugs (inhibitor). Diagnostic techniques for rheumatoid arthritis have also improved significantly, becoming more accurate, especially in the early stages, enabling earlier treatment and better outcomes. In particular a detailed description of the negative prognostic indicators for the destructive development of rheumatoid arthritis, together with improved evaluation of rheumatoid arthritis activity, have been the basis for the development of a new algorithm for the treatment of rheumatoid arthritis. The complex therapy of rheumatoid arthritis is increasingly sophisticated, incorporating both pharmacological and non-pharmacological treatment methods (physical and surgical procedures). Additional promising treatment techniques are in clinical testing.

# Obsah

1	Úvod a cíl.....	16
2	Definice.....	17
3	Epidemiologie.....	18
4	Etiologie a patogeneze.....	19
5	Revmatoidní faktory.....	22
6	Klinický obraz.....	24
6.1	Subjektivní příznaky revmatoidní artritidy.....	24
6.2	Objektivní příznaky revmatoidní artritidy.....	25
6.3	Systémové projevy revmatoidní artritidy.....	25
7	Cíle léčby.....	29
8	Diagnostika revmatoidní artritidy.....	30
8.1	Negativní prognostické ukazatele.....	32
8.2	Hodnocení aktivity a odpovědi na léčbu.....	32
8.3	Hodnocení funkčních schopností.....	34
8.4	Hodnocení strukturální progresu.....	35
8.5	Iniciální vyšetření pacienta s revmatoidní artritidou 1.5.....	37
9	Terapie revmatoidní artritidy.....	38
9.1	Nefarmakologická léčba.....	38
9.2	Chirurgická léčba revmatoidní artritidy.....	39
9.3	Farmakologická léčba.....	40
10	Léčiva užívaná k terapii revmatoidní artritidy.....	43
10.1	Nesteroidní antirevmatika.....	44
10.2	Glukokortikoidy.....	48
10.3	Chorobu modifikující antirevmatická léčiva.....	50
10.3.1	ANTIMALARIKA.....	50
10.3.2	SULFASALAZIN.....	51
10.3.3	METHOTREXÁT.....	52
10.3.4	LEFLUNOMID.....	54
10.3.5	AZATHIOPRIN.....	55
10.3.6	D-PENICILAMIN.....	55
10.3.7	CYKLOFOSFAMID.....	56

10.3.8	SOLI ZLATA.....	56
10.3.9	CYKLOSPORIN A.....	56
11	Biologická léčba.....	59
11.1	Inhibitory TNF $\alpha$ .....	61
11.1.1	INFLIXIMAB .....	63
11.1.2	ADALIMUMAB.....	66
11.1.3	GOLIMUMAB.....	69
11.1.4	CERTOLIZUMAB PEGOL.....	72
11.1.5	ETANERCEPT .....	75
11.2	Terapie ovlivňující B lymfocyty .....	78
11.2.1	RITUXIMAB .....	79
11.3	Terapie ovlivňující T lymfocyty .....	83
11.3.1	ABATACEPT .....	83
11.4	Inhibice interleukinu 6 .....	87
11.4.1	TOCILIZUMAB .....	88
11.5	Inhibice interleukinu 1 .....	91
11.5.1	ANAKINRA .....	91
12	Nové terapeutické cíle v léčbě revmatoidní artritidy .....	93
12.1	Monoklonální protilátky proti cytokinům a jejich receptorům .....	93
12.2	Malé molekuly .....	100
12.2.1	Inhibitory proteolytických enzymů .....	100
12.2.2	Inhibitory intracelulárních signálních molekul .....	100
12.2.3	Inhibitory cytokinů a chemokinů .....	105
12.2.4	Inhibitory povrchových znaků buněk.....	105
13	Diskuze.....	107
14	Závěr .....	110
15	Literatura.....	111



# Seznam použitých zkratek

AAV	Adeno-associated virus
ABA	Abatacept
ACR	Americká revmatologická asociace (American College of Rheumatology)
AIDS	Syndrom získaného selhání imunity (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AIMS	Arthritis Impact Measurement Scale
ALT	Alaninaminotransferáza
Anti-CCP protilátky	Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům
Anti-HBc	Protilátka proti antigenu jádra viru hepatitidy B
AP-1	Activator protein
APRIL	A proliferation-inducing ligand
aPTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastine time)
AS	Ankylozující spondylitida
AST	Aspartátaminotransferáza
ATF2	Activating transcription factor 2
ATTRA	Registr nemocných s revmatickými chorobami léčených biologickou léčbou v České republice
AZA	Azathioprin
BAFF faktor	B-cell activating faktor

BAFF molekula	B-lymphocyte stimulator
B-buňka	B-lymfocyt
BMD	Bone mineral density
c-Abl	Tyrosin kinázy
CCL	Chemokiny
CCP	Cyklický citrulinový peptid
CCR	Chemokinový receptor
CD	Diferenciační skupina (cluster of differentiation)
CDAI	Clinical disease activity index
CFA	Cyklofosfamid
c-kit	Tyrosin kinázy
COX	Cyklooxygenáza
CRP	C-reaktivní protein
CSA	Cyklosporin A
CTLA4	Cytotoxin T-lymfocyte antigen 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4)
CYP450	Cytochrom P450
ČRS	Česká revmatologická společnost
DAS	Disease activity score
DMARD	Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy
EBV	Virus Epsteina a Barrové
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ERK	Extracellular signal-regulated kinases
ETN	Etanercept
EULAR	Evropská liga proti revmatismu (The European League Against Rheumatism)
EuroQol	European questionnaire for quality of life
Fab fragment	Fragment antigen binding (část molekuly imunoglobulinu)
FAS	Receptor smrti
Fas receptor	Transmembránový receptor ze skupiny TNF receptorů
Fc fragment	Fragment crystallizable (část molekuly imunoglobulinu),
FLIP	Fas-associated death domain-like interleukin 1beta-converting enzyme-inhibitory protein
FW	Sedimentace erytrocytů
GIOP	Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza
GIT	Gastrointestinální trakt
GK	Glukokortikoidy
GM-CSF	Faktor stimulující kolonie granulocytů-makrofágů
HACA protilátky	Humánní antichimerické protilátky
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HbsAg	Povrchový antigen virové hepatitidy B
HCQ	Hydroxychlorochin
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti

	(Human Immunodeficiency Virus)
HLA DL4	Human Leukocyte Antigen
HTLV-1	Human T-lymfocyte virus
HuMayIL	Humanizovaná monoklonální protilátka proti interleukinu
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
ICAM	Intracelulární adhezivní molekuly (Intercellular Adhesion Molecule)
ICAM-1	Intracelulární adhezivní molekula 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
Ig	Imunoglobulin
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IKK	Kináza Ik
IL	Interleukin
IL-6R	Receptor proti interleukinu 6
INF- $\gamma$	Interleukin- $\gamma$
JAK	Janus tyrosin kináza
JIA	Juvenilní idiopatická artritida
JNK	C-Jun-terminální kináza
KO + diff	Kevní obraz+diferenciální rozpočet leukocytů
LEF	Leflunomid
MAPK	Proteinkináza aktivovaná mitogeny
MAP-kináza	Mitogenem aktivovaná proteinkináza
MCP	Metakarpofalangeální klouby

MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
M-CSF	Faktor stimulující kolonie makrofágů (macrophage colony stimulating factor)
MEK ½ kinázy	Rodina proteinové kinázy
MIP-1 alfa	Macrophage inflammatory protein 1 alfa
MMP	Matrixové metaloproteinázy
MRI	Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MTP	Metatarzofalangeální klouby
MTX	Methotrexát
NEMO	NF-κB essential modulator
NFAT	Nuclear factor for activation of T-cells
NF-B	Nuclear factor-B
NF-κB	Nuclear factor κB
NK buňka	„Přirozený zabíječ“ (natural killer cell)
NSAID	Nesteroidní antirevmatika
NYHA	Hodnocení srdečního selhání (New York Heart Association)
PDGF	Platelet - derived growth factor
PI3K/AKT	Fosfatidyl 3 - kináza / protein kináza B
PIP	Interfalangeální klouby
PsA	Psoriatická artritida
PTEN	Tumor supresorový protein
QUALY	Quality of life adjusted year
RA	Revmatoidní artritida

RADAI	RA disease activity index
RANKL	Ligand pro receptor aktivující transkripční faktor NF - $\kappa$ B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)
RF	Revmatoidní faktor
RTG	Rentgen
RTX	Rituximab
SAA	Sérový prekurzor amyloidu
SAS	Sulfasalazin
SDAI	Simplified disease activity index
SF-36	Short Form 36 Health Subject Questionnaire
SLE	Systémový lupus erythematoses
SMIP	Jednořetězcové protilátkové polypeptidy (small modular immunopharmaceutical)
STAT	Signal transducerr and activator of transcription
sTNF $\alpha$	Solubilní forma tumor necrosis factor $\alpha$
SYK	Intracelulární tyrosinová kináza (spleen tyrosine kinase)
TACE	Enzymy konvertující neaktivní formy TNF $\alpha$
TACI-Ig	TACI-imunoglobulin
TBC	Tuberkulóza
T-buňka	T-lymfocyt
TGF	Transforming growth factor beta

Th lymfocyt	Pomocný T-lymfocyt
TK	Tlak krve
tmTNF $\alpha$	Transmembránová forma tumor necrosis factor $\alpha$
TNF $\alpha$	Faktor nekrotizující nádory alfa (Tumor necrosis faktor alfa)
TNF $\beta$	Faktor nekrotizující nádory beta (Tumor necrosis factor beta)
TNFR	Tumor necrosis factor receptor 1
TNF-R	„Receptor smrti“
TOC	Tocilizumab
TRAIL-R	„Receptor smrti“
TYK2	Janus kináza
VCAM-1	Vaskulární adhezivní molekula
VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor
WIS	Work instability questionnaire

# 1 Úvod a cíl

V posledních deseti letech došlo k výraznému pokroku v léčbě revmatoidní artritidy (RA). Základními pilíři tohoto rozvoje jsou nové syntetické a biologické léky, nová diagnostická kritéria a nový koncept léčby „Léčba k cíli (Treat to Target)“. Významným faktorem pokroku je i možnost lepšího vyhodnocení negativním prognostických ukazatelů a zlepšení hodnocení aktivity RA pomocí kompozitních skórovacích ukazatelů (např. disease activity score, DAS 28).

Tato práce se zabývá právě těmito pokroky v léčbě revmatoidní artritidy. První část práce je zaměřena obecně na revmatoidní artritidu, její charakteristiku a etiopatogenezi. Druhá část práce se zabývá novými diagnostickými kritérii, hodnocením aktivity choroby, účinků léčby a popisuje možnosti farmakologické, nefarmakologické i chirurgické terapie.

Hlavním cílem této práce je podat přehled o pokrocích v léčbě revmatoidní artritidy a o možnostech výhledu do budoucna. Dále se budu snažit o přehled patofyziologie tohoto onemocnění a jeho klinického obrazu.

Dalším cílem je kompletní přehled aktuálně užívaných léčiv.

Především bych se chtěla zaměřit na novinky v biologické terapii. V této oblasti dochází k neustálému vývoji. Stále se vyvíjí nová léčiva a molekuly a probíhají klinické studie.



## 2 Definice

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění neznámé etiologie, které postihuje 1% populace (3). Je charakterizována symetrickým erozivním zánětem kloubů a někdy i mimokloubním postižením (4). Postupně dochází ke zhoršování funkce kloubů, neschopností a posléze invalidizaci nemocného (5). U většiny pacientů je průběh chronický s vlnovitě probíhající aktivitou, ale může vyústit (i přes léčbu) v progredující kloubní destrukci, vznik deformit, funkční pokles, disabilitu a zkrátit život nemocného v průměru až o 7-10 let (4).

Vyskytuje se napříč celým věkovým spektrem, postižení v dětském věku má však svá specifika (juvenilní idiopatická artritida - JIA) (1).

Onemocnění má multifaktoriální příčiny včetně genetické predispozice a je pro ně charakteristický chronický zánět, který je iniciován a udržován autoimunitními mechanismy. Průběh revmatoidní artritidy je velmi variabilní. Akutní exacerbace mohou být vystřídány remisemi (2).

Revmatoidní artritida je častou příčinou invalidity nejen pro deformující postižení, ale také pro komorbidity, které toto onemocnění provázejí. Jsou jimi nejen komplikace revmatického zánětu (orgánové postižení), ale také onemocnění související s nežádoucími účinky provázející terapii (1).

### 3 Epidemiologie

Incidence revmatoidní artritidy se podle studií pohybuje okolo 0,15-0,26 na 100 tisíc obyvatel u mužů a 0,24-0,60 na 100 tisíc obyvatel u žen (1). Revmatoidní artritida může začínat v každém věku. Zatímco u mužů její incidence s věkem vzrůstá, u žen je nejčastější v 5. dekádě, pak její incidence dosahuje do 75 let určité stagnace, a potom její incidence opět klesá (2).

Sourozenci pacientů, kteří mají RA, mají 2-4x vyšší riziko vzniku tohoto onemocnění v porovnání s nepříbuznými. Toto vyšší riziko může být způsobeno genetickými vlivy i vlivy okolního prostředí. Mezi pacienty s těžšími formami RA je vyšší frekvence HLA-DR4 (human leukocyte antigen). Souvislost s určitými HLA souvisí spíše s tíží onemocnění (1).

Genetickou predispozici k onemocnění potvrzuje i fakt, že výskyt RA u monozygotních dvojčat je 4 krát vyšší než u dvojčat dizygotních. Žádný jednotlivý faktor zevního prostředí nemá jasný a konzistentní vztah ke vzniku nemoci (2).

Z ostatních vlivů je popisován vliv kouření na vyšší riziko vzniku RA, zejména u nemocných s pozitivitou protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu (anti-CCP protilátky) a revmatoidních faktorů (RF) (1).

## 4 Etiologie a patogeneze

Příčina vzniku RA není dodnes známá. Předpokládá se, že jde o onemocnění, které u geneticky predisponovaných jedinců spouští určitý mikroorganismus. Jde o polygenně podmíněné onemocnění, přičemž podstatný podíl na genetické predispozici připadá na HLA-komplex; podíl HLA-genů se odhaduje až na 40-50% (2).

Hlavní biologická role HLA molekul spočívá v prezentaci peptidů pocházejících z bílkovinných antigenů endogenního nebo exogenního původu. Prezentované antigeny následně rozpoznávají T-lymfocyty, které sérií interakcí s dalšími buňkami imunitního systému rozvíjejí imunitní odpověď. Z jakého antigenu však pochází „artritogenní“ peptid při RA, není zatím známo. Předpokládá se, že celý autoimunitní proces spouští infekce (Tab. 1) (2).

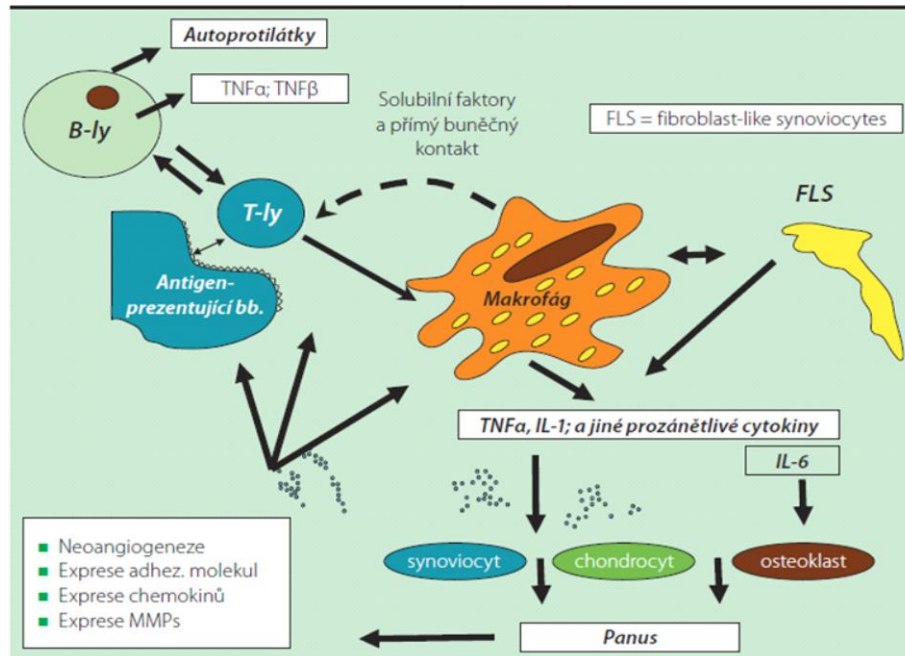
Tab. 1 Možná etiologická agens revmatoidní artritidy

<b>Baktérie</b>	Mycobacterium
	Escherichia coli
	Proteus mirabilis
<b>Baktérie schopné produkovat superantigeny</b>	Streptococcus, skupina A
	Staphylococcus
	Mycoplasma artritidis
	Clostridium perfringens
	Yersinia enterocolitica
<b>Viry</b>	Virus rubeoly
	Parvovirus, kmen B19
	EBV
	Cytomegalovirus
	Virus hepatitidy B
	HTLV-1

*EBV, virus Epstein a Barrové; HTLV-1, human T-lymfocyte virus*

Převzato z: Pavelka K, et al.(2003)

Cílovým orgánem onemocnění je synoviální tkáň, druhotně dochází k patologickým změnám v kloubní tekutině, chrupavce, kosti a periartikulárních strukturách. V kloubu postiženém revmatoidní artritidou dochází zprvu ke kumulaci zánětlivých buněk. Synoviální tkáň je infiltrována T a B lymfocyty, plazmocyty, žírnými buňkami a makrofágy (Obr. 1). V synoviální membráně kloubního pouzdra probíhá novotvorba cév. Výsledkem je vaskularizovaná granulační tkáň (panus), která přerůstá chrupavku a eroduje ji (Obr. 2) (5).

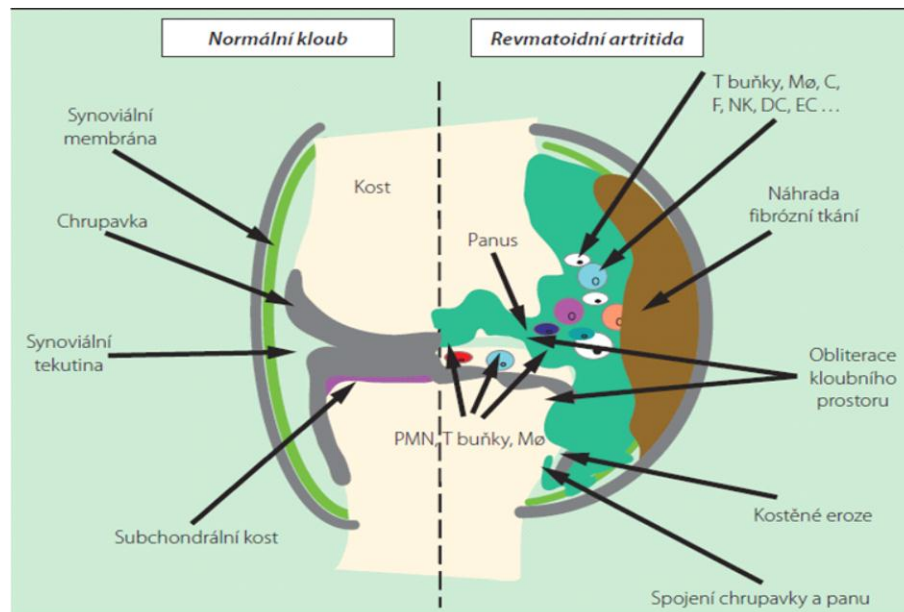


Obr. 1. Obecná imunopatogeneze revmatických zánětlivých artropatií

Převzato z: Štolfa J.( 2009)

Většina infiltrujících buněk produkuje cytokiny, dochází k indukci syntézy interleukinu (IL) 1 a 2. Výrazný stimulační účinek má faktor nekrotizující nádory (TNFα a β). TNFα je především protizánětlivým mediátorem. Má pleiotropní účinek, vede k aktivaci řady buněk, m. j. indukuje syntézu IL 1. Cytokiny TNFβ jsou zodpovědné za tkáňovou reparaci a fibrózu, mají jak stimulační, tak i inhibiční vlastnosti. Významnou roli hraje i faktor stimulující kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF), interferon γ a další. Nejčastější autoantilátkou jsou revmatoidní faktory, které produkují plazmatické buňky v synoviální membráně. Přítomnost revmatoidních faktorů je zachycena v séru u cca 80 % nemocných (5).

Patogeneze RA představuje komplexní interakci mezi vaskulárním endotelem, synovií a četnými buňkami imunitního systému a humorálními látkami, které produkují.



Obr. 2. Revmatoidní artritida

Převzato z: Štolfa J. (2009)

## 5 Revmatoidní faktory

Revmatoidní faktory jsou autoprotilátky, které reagují s antigenními determinantami na Fc části (fragment crystallizable) molekuly imunoglobulinu (Ig) G. Přítomnost IgM RF je sérologickým diagnostickým kritériem revmatoidní artritidy, u které se vyskytují v 75-90 % (7).

RF je možné detekovat jednak v séru a jednak v různých tělních tekutinách, včetně synoviální tekutiny. Místem syntézy je především lymfatická tkáň v kloubu postiženém zánětem a dále kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezina a podkožní revmatické uzly. Revmatoidní faktory lze najít mezi různými imunoglobulinovými izotypy, tj. vedle IgM RF existují i IgG RF, IgA RF a IgE RF (7).

Nejběžnějšími metodami určení RF jsou stále aglutinační testy (7), tzv. „Latex fixační test“ (5). RF je možné také detekovat nefelometrickou metodou, která poskytuje kvantitativní výsledky. V poslední době se stále více využívá pro stanovení RF ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) metoda, která má několik výhod. Především dovoluje určit imunoglobulinové izotypy revmatoidních faktorů v závislosti na specifitě sekundární, enzymem značené protilátky, a je také senzitivnější i pro detekci IgM RF než aglutinační metody. ELISA metoda určí i skryté RF bez předchozí frakcionace séra. IgG RF je možné také zjistit pomocí analytické ultracentrifugace, protože IgG RF vytvářejí intermediální komplexy se sedimentačním koeficientem 10S-18S (7).

Přítomnost revmatoidního faktoru se označuje jako séropozitivita, nepřítomnost jako séronegativita. Séronegativita neznamená zpravidla příznivější průběh nemoci. Za pozitivní se považuje titer latex fixačního testu 1 : 160 a vyšší (5).

U některých případů séronegativní revmatoidní artritidy (aglutinačními testy RF negativní RA) jsou přítomny RF jiných imunoglobulinových izotypů, i když ve většině případů je jasná závislost na přítomnosti IgM RF. Při opakovaném testování se někteří séronegativní nemocní přemění v séropozitivní. Specifitu detekce RF pro RA zvyšuje opakované testování, včetně jednotlivých imunoglobulinových izotypů, a reaktivita s různými Fc IgG (králičí a lidský) (7).

Zásadní rozdíl mezi produkcí RF při patologickém stavu a u normálního jedince je jednak v hladině produkovaných protilátek, a především v perzistenci produkce vysokého množství RF u nemocných jedinců. Zatímco u zdravých dochází po imunizačním stimulu postupně k supresi sekrece RF, u nemocných s RA tvorba RF dlouhodobě přetrvává, dochází k izotypové přeměně z IgM RF na IgA RF a IgG RF a k jejich afinitnímu vyžívání (7).

Genetická úloha v sekreci revmatoidních faktorů a v patogenzi RA je nepochybná. Svědčí pro to 15-30 % konkordance nemoci mezi jednovaječnými dvojčaty a také vyšší rodinný výskyt. Sekrece RF je asociována se zvýšenou frekvencí výskytu alely HLA DR4, a to nejen u nemocných s RA, ale i jejich zdravých příbuzných. Dalšími kandidáty dědičnosti v tvorbě RF jsou geny kódující variabilní oblast imunoglobulinové molekuly nebo geny vytvářející buněčný receptor T-lymfocytů (7).

Pacienti s vysokými hladinami RF mají většinou těžší průběh onemocnění a častější extraartikulární projevy, především podkožní revmatické uzly a známky vaskulitidy. Je to způsobeno hlavně tím, že jak IgM RF, tak IgG RF mohou aktivovat komplementovou kaskádu, což se děje nejen v nitrokloubním prostoru, ale i v cirkulaci. Synoviální tekutina nemocných s RA má často výrazně snížené hladiny složek komplementu (důsledek aktivace) a vysoké hladiny velkých imunitních komplexů, které obsahují IgG RF. Rovněž vysoké hladiny IgA RF mohou sloužit jako předpověď těžšího průběhu onemocnění. Prospektivní studie ukazují, že časná RA s vysokými hodnotami IgA RF má horší prognózu a vyžaduje obecně mnohem agresivnější léčbu (7).

Revmatoidní faktory se však mohou vyskytovat i u řady dalších onemocnění, např. u viróz, u osob po očkování, u parazitárních a nádorových onemocnění, kryoglobulinémie atd. (5).

## 6 Klinický obraz

Revmatoidní artritida je systémové onemocnění charakterizované symetrickou polyartritidou. Charakteristické je symetrické postižení zejména drobných kloubů rukou a nohou symetrickou synoviální proliferací. Postižení bývají typicky metakarpofalangeální klouby (MCP), interfalangeální klouby (PIP), metatarzofalangeální klouby (MTP), zápěstí, ale i lokty, ramena, kyčle, kolena. Někdy onemocnění může začínat netypicky mono či oligoartritidou (1).

RA začíná až 2 krát častěji v zimních měsících než v létě, rovněž tak 2 krát častěji dochází k exacerbaci RA od března do dubna než v létě. Začátek onemocnění bývá nejčastěji plíživý (50-70%), daleko méně často pak akutní (15%), asi 20% nemocných má začátek subakutní (2).

Nejčastější typem průběhu je typ polycyklický. Střídají se fáze akutních exacerbací, zvyšující a snižující se aktivity s občasnými, různě dlouhými remisemi. Celkově onemocnění ovšem progreduje, i když s různou intenzitou. Tímto způsobem probíhá až 70% případů RA. Druhým typem je průběh monocyklický, při kterém se vyskytují nejméně 1 rok dlouhé remise. Má relativně dobrou prognózu. Vyskytuje se asi ve 20% případů. Dalším typem je typ trvale progresivní. Vyskytuje se asi v 10% případů nemocných RA (2).

### 6.1 Subjektivní příznaky revmatoidní artritidy

Počáteční příznaky mohou být kloubní nebo systémové. Mezi kloubní příznaky řadíme především kloubní bolest. Bývá různé intenzity, výrazně horší po ránu. Bývá lokalizována na klouby, někdy vyzařuje i do tkání a svalů kolem kloubů. Zpravidla má klidový charakter. Druhým důležitým příznakem je ranní ztuhlost. Je způsobena nahromaděním edému v zánětlivé tkáni během spánku. Trvá zpravidla déle než jednu hodinu, čímž se liší od ztuhlosti při osteoartróze, která bývá krátkodobá (2).

Mezi systémové příznaky řadíme celkový pocit onemocnění, únavnost, slabost, subfebrilie, úbytek hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti mívají někdy i příznaky anxiety a deprese (2).



## 6.2 Objektivní příznaky revmatoidní artritidy

U časně RA jsou nejčastěji postiženy malé klouby, velké klouby jsou zpravidla postiženy až v pokročilejší fázi nemoci. Někdy však RA naopak na velkých kloubech začíná (např. u starších nemocných). Typickým rysem kloubního postižení u RA je fakt, že jde o artritidu symetrickou (2).

U pozdního rozvinutého onemocnění bývají přítomny kloubní deformity, nejčastěji ulnární zapouzdření v MCP kloubech či subluxace, atrofie interoseálních svalů a dochází také k omezení hybnosti v postiženém kloubu. Komplikací pozdní RA jsou ruptury šlach, ruptury svalů, může být přítomno postižení n. medianus při syndromu karpálního tunelu. Mohou se objevit revmatické uzle. V důsledku RA může vzniknout tzv. „revmatická noha“, což je postižení MTP kloubů a struktur celého nártu. Vzniká obraz deformit prstů, pes planus, pes valgus. Závažnou komplikací může být destrukce velkých kloubů, např kyčlí a kolenních kloubů (1).

Základním klinickým projevem kloubního zánětu je kloubní otok a palpační bolestivost kloubu. Může být teplejší kůže nad kloubem, erytém však do klinického obrazu RA nepatří (2).

## 6.3 Systémové projevy revmatoidní artritidy

### • Hematologické abnormality

U pacientů s RA může být přítomna anemie, jejíž příčina je multifaktoriální. Většinou se jedná o anemii normochromní a normocytární. Anemie se může upravit při úspěšné léčbě revmatického zánětu. Další častou hematologickou abnormalitou je trombocytóza v důsledku chronického zánětu. Dále trombocytopenie, která může být důsledkem farmakoterapie či součástí Feltyho syndromu. Eozinofilie bývá někdy přítomna v souvislosti s plicními komplikacemi choroby. U aktivní RA může být přítomna nebolestivá lymfadenopatie (1).

Feltyho syndrom je definován jako kombinace RA se splenomegalií a leukopenií. Může být přítomna i hepatomegalie (až u 65% pacientů) bez elevace jaterních enzymů. Tento syndrom se většinou objevuje u pacientů s aktivním séropozitivním, nodulárním, dlouhotrvajícím a deformujícím onemocněním (1).

- **Hepatální abnormality**

Aktivní RA může být spojena s poruchou jaterních funkcí při současné anemii, trombocytóze a zvýšené sedimentaci erytrocytů (1). Při snížení aktivity se většinou jaterní testy normalizují (2).

- **Plicní postižení**

Je u pacientů s revmatoidní artritidou relativně časté. Častější je u mužů. Postižení pleury bylo prokázáno až u 50% nemocných s RA při sekci, avšak klinické projevy byly přítomny jen u 10% pacientů (1).

U pacientů s RA může být přítomna i exsudativní pleuritida a intersticiální plicní postižení. Plicní uzle bývají většinou asymptomatické a vyskytují se nejčastěji u nemocných se séropozitivní aktivní RA s výskytem revmatických uzlů periartikulárně. Jako „Kaplanův syndrom“ nazýváme RA s přítomnou plicní nodulózou a pneumokoniózou a vyskytuje se nejvíce i jedinců pracujících v prostředí s uhelným prachem (1).

Výskyt difúzní intersticiální plicní fibrózy je relativně častý. Klinicky se neliší od plicních fibróz jiné etiologie. Může být bezpříznaková, nebo může být přítomen kašel s expektorací a později námahová či klidová dušnost (2).

- **Kardiální postižení**

K postižení srdce může dojít v důsledku vaskulitidy, nodulózy, amyloidózy, serositidy, vulvitidy a fibrózy (1).

Nejčastějším projevem RA v kardiální oblasti je perikarditida. Může být přítomna i nespecifická myokarditida a koronární arteritida. Samotná RA je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik koronárního onemocnění v důsledku jejího zánětlivého charakteru. Při úspěšné léčbě chorobu modifikujícími či anti-TNF léky dochází ke snížení rizika kardiovaskulární komorbidity (1).

- **Oční postižení**

Nejčastějším očním projevem u pacientů s RA je keratoconjunctivitis sicca, která postihuje méně než 10% pacientů s RA. Klinicky je přítomno řezání či pocit cizího

tělesa v oku, či jen pocit oční suchosti. Někdy se tento projev pojí s xerostomií a tvoří tak obraz „Sjogrenova syndromu“ (1).

Další oční jednotkou je episkleritida, která většinou koreluje s aktivitou RA. Jde o akutní projevy bolesti a zarudnutí oka. Skleritida je méně častá a vyskytuje se spolu s vaskulitidou a aktivním kloubním postižením. Neléčená skleritida může přejít ve skleromalacii (1).

Zřídka se může vyskytnout uveitida, ulcerativní keratitida, episklerální nodulóza (1).

- **Neurologické postižení**

Periferní nervové léze mohou vznikat jednak na podkladě komprese nebo na podkladě vaskulitidy v nervových pochvách. Mícha může být postižena kompresí na podkladě atlantoaxiální dislokace (2).

V důsledku vaskulitidy malých cév může dojít k projevům periferní neuropatie s projevy difuzní senzomotorické neuropatie či mononeuritis multiplex. Častým projevem RA je komprese nervu, která může být důsledkem těžké synovitidy v místě postižení. Klinicky jsou přítomny zejména noční parestezie a bolesti. Cervikální myelopatie je komplikace, která se vyskytuje zejména u aktivní a dlouhotrvající choroby (1).

- **Renální postižení**

Renální postižení u pacientů s RA není časté. Může být přítomna membranózní nefropatie, glomerulonefritida, vaskulitida či sekundární amyloidóza. Mesangioproliferativní glomerulonefritida je příznakem systémového orgánového postižení u pacientů s RA (1).

U pacientů s aktivní RA jsou dlouhodobě zvýšeny hladiny sérového prekurzoru amyloidu (tzv. SAA), který je stimulován některými zvýšenými hodnotami cytokinů při zánětlivém onemocnění (2). Amyloidóza může postihovat různé orgány, nejčastěji ledviny, srdce, játra, slezinu, střeva i kůže. Postižení ledvin se manifestuje jako proteinurie a diagnóza je potvrzena biopsií (1). Léčba amyloidózy je málo úspěšná a prognóza nemocných velmi špatná (2).

- **Revmatická vaskulitida a cévní postižení**

Revmatická vaskulitida je vaskulitidou malých cév, často je vaskulitida zodpovědná za kožní projevy (periunguální infarkty, gangrény prstů, bérkové vředy). Systémová vaskulitida je spojena s těžkou destruktivní RA s vysokými titry revmatoidních faktorů, cirkulujících imunokomplexů, mohou být přítomny kryoglobuliny. Takoví pacienti mívají vysokou sedimentaci erytrocytů (FW), nízký albumin, anemii a trombocytózu (1).

- **Revmatické uzle**

Revmatické uzle jsou nodozity v podkoží asi u 20% pacientů s dlouhotrvající séropozitivní a destruktivní chorobou. Vyskytují se na extenzorové straně kloubů v oblastech chronické mechanické iritace (např. na palcích, loktech a patách) (1).

- **Další komplikující stavy**

Jedná se o septické (infekční) artritidy, sekundární osteoporózu a kortikoidy indukovanou osteoporózu (2).

## 7 Cíle léčby

Cíle léčby revmatoidní artritidy se v posledních 10 letech výrazně změnily. Původní koncept pomalé a neagresivní terapeutické intervence, založené na sekvenčním podávání antirevmatik prošel díky nástupu biologických léků zásadní revizí. Aktuálně je kladen důraz zejména na časnou diagnostiku onemocnění s vyhodnocením rizikových faktorů a aktivity onemocnění (22).

Hlavním cílem léčby RA je navození remise nebo stavu blízkého remisi, čili princip „Treat to Target“ - léčba směřující k cíli (18). Koncept „Treat to Target“ vyžaduje stanovení cílů léčby ještě před jejím zahájením. Jednoznačným cílem terapie je dosažení nízké aktivity po třech měsících, tj. DAS 28 < 3,2, a remise po šesti měsících, tj. DAS 28 < 2,6 s tím, že u pacientů s dlouhotrvající revmatoidní artritidou je tento cíl někdy příliš náročný, a dlouhodobě přípustný může být i DAS 28 < 3,2. V případě, že není možné stávající léčbou dosáhnout těchto cílů, je nezbytné její přehodnocení (66).

Principem nového konceptu „Treat to Target“ je měřit, a to v určitých intervalech, na základě měření pak zhodnocovat a přizpůsobovat léčbu (66).

K dosažení co nejlepších výsledků terapie a zpomalení rentgenové progresy je třeba zahájit bazální léčbu nejpozději několik měsíců po vzniku onemocnění. Je prokázáno, že rentgenové progresy korelují s vývojem funkčního postižení a tzv. disability a včasným zahájením léčby je možno významně snížit míru funkčního postižení. Současně tak dochází ke snížení mortality a morbidity a redukcii nežádoucích účinků způsobené užíváním symptomatické terapie (1).

## 8 Diagnostika revmatoidní artritidy

V roce 2010 byly zveřejněny Nová diagnostická kritéria ACR/EULAR, která nahrazují původní kritéria Americké revmatologické asociace (ACR, American College of Rheumatology) z roku 1987 (62).

Donedávna používaná ACR kritéria nebyla pro stanovení diagnózy, především časné RA, příliš vhodná. Čekání na splnění kritérií RA bývalo často příčinou oddáleného nasazení choroby modifikujících léků (DMARD), přičemž časné nasazení DMARD bylo ve studiích prokazatelně účinnější (15).

Nová diagnostická kritéria umožňují dřívější stanovení diagnózy, a tedy i nasazení léčby. Zaručují větší úspěch terapie. Liší se v požadované přítomnosti synovity alespoň jednoho kloubu a dále pak v požadovaném splnění dalších kritérií, kdy se zohledňuje velikost postižených kloubů. Zároveň zapracovávají faktory imunologické, kdy se hodnotí pozitivita či negativita revmatoidního faktoru a anti-CCP protilátek, reaktantů akutní fáze a rovněž se hodnotí délka trvání symptomů. Diagnóza revmatoidní artritidy může být nově vyslovena pouze v případě, kdy jsou vyloučena jiná onemocnění a bodovací skóre dosáhne alespoň šesti bodů (Tab. 2) (66).

Tab. 2 Nově navržená ACR/EULAR 2010 klasifikační kritéria revmatoidní artritidy

<b>KLOUBY (0-5)</b>	
1 velký	0
2-10 velkých	1
1-3 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí (s nebo bez postižení rukou/nohou nebo zápěstí)	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
<b>SÉROLOGIE (0-3)</b>	
RF a/nebo anti-CCP protilátky obojí negativní	0
RF a/nebo anti-CCP protilátky nízce pozitivní	2
RF a/nebo anti-CCP protilátky vysoce pozitivní	3
<b>TRVÁNÍ SYMPTOMŮ (0-1)</b>	
< 6 týdnů	0
>6 týdnů	1
<b>REAKTANTY AKUTNÍ FÁZE (0-1)</b>	
Normální CRP a FW	0
Abnormální CRP a/nebo FW	1

*Pro stanovení diagnózy je nezbytné skóre > 6*

*Anti-CCP protilátky, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům; CRP, C-reaktivní protein; FW, sedimentace erytrocytů*

Modifikováno dle: Pavelka K. a Vencovský J. (2010)

## 8.1 Negativní prognostické ukazatele

Dalším důležitým faktorem pokroku je detailnější popsání časně se vyskytujících negativním prognostických ukazatelů pro destruktivní vývoj RA. Mezi faktory řadíme především přítomnost některých autoprotilátek (revmatoidní faktory, protilátky proti citrulinovým peptidům), počet oteklých kloubů, trvale vysoké reaktanty akutní fáze (C-reaktivní protein CRP, sedimentace), přítomnost některých genetických faktorů (tzv. sdílený epitop) a časný vývoj erozí detekovatelných i pomocí moderních zobrazovacích metod (sonografie, magnetická resonance MRI) (Tab. 3) (62).

Tab. 3 Negativní prognostické ukazatele průběhu RA

- 
- ✓ **revmatoidní faktory**
  - ✓ **anti-CCP protilátky**
  - ✓ **polyartritida**
  - ✓ **vysoké reaktanty akutní fáze**
  - ✓ **sdílený epitop**
  - ✓ **otok kostní dřene na MRI**
  - ✓ **časný vývoj erozí**
- 

*Anti-CCP protilátky, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům; MRI, magnetická rezonance*

Modifikováno dle: Pavelka K. a Vencovský J. (2010)

## 8.2 Hodnocení aktivity a odpovědi na léčbu

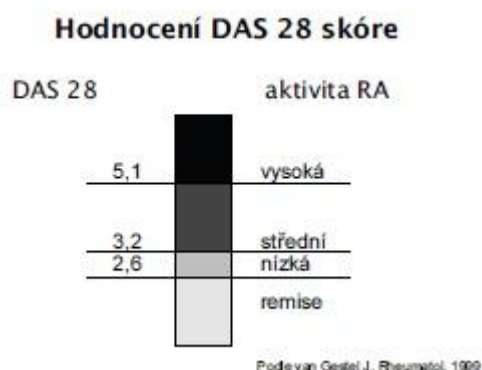
Třetím pilířem moderní léčby RA je zlepšení hodnocení aktivity RA. Pro hodnocení aktivity onemocnění byly navrženy validizované, numerické, kompozitní indexy DAS 28 (Disease activity score - hodnocení 28 kloubů), DAS 44 (hodnocení 44 kloubů), SDAI (Simplified disease activity index), CDAI (Clinical disease activity index) (Tab. 5). Přestože lze doporučit používání všech těchto instrumentů, je vhodné na prvním místě doporučit DAS 28, se kterým jsou v Evropě a České republice největší zkušenosti a je používán i v Národním registru ATTRA (Registr nemocných s revmatologickými chorobami léčených biologickou léčbu v České republice). Hodnocení indexu DAS 28 obsahuje počet oteklých kloubů, palpačně citlivých kloubů,



globální hodnocení pacientem a sedimentaci erytrocytů. Hodnocení aktivity pomocí DAS 28 by se měl v budoucnu stát univerzálním parametrem, jež sledují všichni revmatologové, a to nejen v klinických studiích, ale i v běžných praxích (66). (Obr. 3) (62).

K výpočtu DAS vede složitý vzorec a hodnoty se pohybují od 0-10, výpočet je možno provést on-line na internetu <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/DAS28calc.htm> (1).

Revmatoidní artritida s vyšší aktivitou by měla být hodnocena zpočátku pravidelně každý měsíc, později každé tři měsíce, v pozdějších letech, kdy se onemocnění může přesunout do remise, je zřejmě postačující její půlroční hodnocení (66).



*Obr 3 Hodnocení DAS 28 skóre*

Převzato z: Pavelka J. a Vencovský (2010)

•K hodnocení odpovědi na léčbu se používají tzv. ACR-kritéria pro zlepšení, která mohou být definována jako ACR 20 a analogicky ACR 50 a ACR 70 (11). Jednotlivá kritéria jsou uvedena v tabulce 4. Často je však zdůrazňováno, že kritéria ACR jsou nevhodná pro hodnocení individuálních pacientů (27).

Tab. 4 Ukazatele aktivity revmatoidní artritidy (srovnání kriterií ACR a EULAR – DAS 28)

Ukazatel aktivity	ACR	EULAR (DAS 28)
počet citlivých kloubů	68	28
počet oteklých kloubů	66	28
bolest na vizuální analogové škále	+	-
celkové hodnocení pacientem	+	+
celkové hodnocení lékařem	+	-
funkce	+	-
proteiny akutní fáze	+	+

*Odpověď: ACR 20 (nejméně 20 % zlepšení počtu citlivých a oteklých kloubů a dále 20 % zlepšení tří z pěti dalších ukazatelů)*

*ACR 50 (zlepšení stejných ukazatelů o 50 %)*

*ACR 70 (zlepšení stejných ukazatelů o 70 %)*

Převzato z: Pavelka K. (2005)

Kromě faktorů aktivity se při rozhodování o strategii léčby zvažují ještě další aspekty každého individuálního pacienta: mimokloubní a systémové příznaky, funkční schopnosti, rentgenová progresa, vliv na kvalitu života, vliv na průceschopnost pacienta (Tab. 6), očekávání pacienta, přítomnost dalších onemocnění, použití DMARD a biologik v minulosti a jejich případné nežádoucí účinky (62).

### 8.3 Hodnocení funkčních schopností

Funkci lze hodnotit několika způsoby. Jedním ze způsobů je hodnocení podle Steinbrockera, které je však zvláště pro klinické hodnocení naprosto nevhodné (Tab. 5). Dále se můžeme setkat s přímým měřením funkce (např. měřením času potřebného k určité činnosti, např. 20 metrů chůze). Nejvíce výhod má však měření funkčních schopností pomocí dotazníků, které funkci vyhodnocují s pomocí systému otázek,

na které odpovídá sám pacient (2). Používají se validizované dotazníky, jako je Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) (9) nebo Health Assessment Questionnaire (HAQ) (10), k hodnocení kvality života se doporučuje dotazník SF 36 (Short Form 36 Health Subject Questionnaire) nebo Euroqol (European questionnaire for quality of life) (20). Změny se doporučuje v běžné klinické praxi hodnotit jednou ročně, optimálně však každých 6 měsíců (62).

Tab. 5 Funkční hodnocení pacientů podle Steinbrockera

---

A – pacient je schopen vykonávat všechnu normální činnost v běžném životě

---

B – nemocný je schopen 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 schopen postarat se o sebe jen velmi málo nebo vůbec ne

---

Převzato z: Pavelka K. (2003)

#### **8.4 Hodnocení strukturální progresse**

Strukturální progresse je rovněž důležitým aspektem hodnocení úspěšnosti léčby. V klinických studiích a vědeckých publikacích je za standardní metodu považováno tzv. Sharpovo skóre, které se nejvíce používá v modifikaci dle van der Heijde. Hodnotí se v něm jednak počet erozí a zúžení kloubních štěrbin vybraných kloubů, které se pak sčítají v tzv. celkovém Sharpově skóre. Optimálním stavem by bylo i v běžné klinické praxi používat k hodnocení rentgenové progresse právě Sharpovo skóre, ale bohužel je hodnocení dle Sharpa v běžné klinické praxi obtížně dosažitelné. Minimálním požadavkem však musí být alespoň semikvantitativní posouzení, zda-li nemocný progreduje rychle, pomalu či vůbec ne. Rentgenová (RTG) progresse se doporučuje hodnotit v ročních intervalech (62).

Tab. 6 Ukazatele hodnocení aktivity, funkčního stavu, kvality života a strukturální progresu u RA

<b>Aktivita</b>	DAS 28 (disease activity score) DAS 44 SDAI (simplified disease activity index) RADAI (RA disease activity index) CDAI (Clinical disease activity index) Kloubní indexy (Ritchie, ACR) Reaktanty akutní fáze
<b>Funkce</b>	HAQ (Health Assessment Questionnaire) SF 36 (Short Form 36 Health Subject Questionnaire)
<b>Kvalita života</b>	EuroQol (European questionnaire for quality of life)
<b>RTG progresu</b>	Sharp (mod. Van der Heijde, mod. Gennant) Larsen
<b>Pracovní disabilita</b>	PRESENTEISMUS ABSENTEISMUS WIS (Work instability questionnaire)
<b>Nákladová efektivita</b>	QUALY (Quality of life adjusted year)
<b>Kritéria odpovědi na léčbu</b>	ACR 20, 50, 70 (American College of rheumatology) EULAR (DAS 28) (European league against rheumatism)

Převzato z: Pavelka K. a Vencovský J. (2010)

## 8.5 Iniciální vyšetření pacienta s revmatoidní artritidou

Iniciální vyšetření pacienta s RA by mělo obsahovat vyšetření aktivity (14). Jde o subjektivní symptomy pacienta (přítomnost kloubní bolesti, trvání ranní ztuhlosti, únavnost), funkční stav, objektivní známky aktivity (oteklé a palpačně citlivé klouby), mechanické kloubní problémy (omezení pohybu, deformity, instability), přítomnost mimokloubních příznaků, laboratorní ukazatele aktivity (CRP a FW) a stupeň RTG progresu (1, 27).

Bazální laboratorní vyšetření by mělo obsahovat kompletní krevní obraz s diferencíálem, dále vyšetření bazálních biochemických parametrů včetně mineralogramu a glykémie, dále ledvinné a jaterní funkce i vzhledem k potenciálu léků vyvolávat v této oblasti nežádoucí účinky. U potenciálně hepatotoxických léků a imunosupresivních léků vylučujeme hepatitidy B a C. Důležité je i vyšetření moči. Při přítomnosti kloubního výpotku provádíme synovialogram (20).

Z imunologických testů provádíme vyšetření RF pomocí latex fixačního testu a vyšetření anti-CCP protilátek. Při plánování biologické léčby provádíme screening na vyloučení latentní tuberkulózy (TBC) (27).

Při zahájení jakékoliv delší léčby (více než 3 měsíce) glukokortikoidy (GK) provádíme vyšetření kostní denzity (Bone mineral density BMD) na přístroji DEXA nejlépe v intervalech jednoho roku (62).

Pacient s aktivní RA by měl být léčen a dispenzarizován u specialisty – revmatologa. Je-li pacient v remisi, lze připustit péči praktického lékaře s periodickými návštěvami (jednou za 6-12 měsíců) u specialisty (20).

## 9 Terapie revmatoidní artritidy

S nástupem nových léčebných možností je potřebná individualizace léčby. Pečlivé rozhodnutí o terapeutickém plánu vede nejen k navození remise onemocnění, ale i k účelnému vynaložení nákladů (19).

Způsoby léčby revmatoidní artritidy lze rozdělit na nefarmakologické, farmakologické a chirurgické. Léčba by měla být vždy komplexní a obsahovat více způsobů (62).

### 9.1 Nefarmakologická léčba

V terapii revmatoidní artritidy dnes jasně dominuje léčba farmakologická, nicméně léčba nefarmakologická má stále své místo v algoritmu terapie a představuje určitý bazální program pro každou RA (6).

K nefarmakologickým postupům patří edukace, režimová opatření, fyzikální léčba a rehabilitace a léčba prací a sociální readaptací (62).

Hlavním cílem fyzioterapie je redukce bolesti a zachování či zlepšení hybnosti. Široké spektrum nefarmakologických postupů zahrnuje rehabilitační pohybovou léčbu, elektroterapii, ultrazvuk, magnetoterapii, aplikaci laseru, transkutánní elektrostimulaci a další nefarmakologické přístupy. Při indikaci jednotlivých prostředků fyzioterapie je nutný individuální přístup pro konkrétního pacienta. Problémem hodnocení efektu a účinnosti těchto léčebných postupů je nedostatek seriózních klinických hodnocení (20).

Z dostupných hodnocení je prokázán efekt ultrazvuku, který je užíván k symptomatické léčbě RA pro svůj protizánětlivý a analgetický efekt. Jeho aplikace na ruce vede ke zlepšení síly stisku, dochází ke snížení počtu bolestivých a oteklých kloubů, zkrácení ranní ztuhlosti (20).

Transkutánní elektroneurostimulace snižuje bolest a citlivost kloubů rukou ve srovnání s placebem. Termoterapie je často užívanou fyzikální terapií RA. Zahrnuje povrchovou aplikaci tepla, kryoterapii, parafinové zábaly, tepelné koupele. Termoterapie může být užívána jako paliativní či doplňující terapie v kombinaci

s cvičením. Pozitivní efekt v ovlivnění rozsahu pohybů, svalové síly, bolesti a ztuhlosti byl prokázán při aplikaci parafinových zábalů na ruce postižené RA. Dynamické cvičení přiměřené intenzity po dobu 3 měsíců vedlo ke zlepšení svalové síly, kloubní mobility a aerobní kapacity, bez progresu bolesti, kloubního poškození a aktivity onemocnění. Nutno však poznamenat, že všechny tyto závěry jsou limitovány malým počtem klinických hodnocení a jejich nízkou kvalitou (20).

Další důležitou složkou nefarmakologické léčby je vzdělávání pacienta. Ve světovém měřítku se to považuje za klíčové, u nás je to však podceňované a nedostatečně prováděné (2). Pacient by měl na začátku své nemoci dostat adekvátní informaci o tomto onemocnění. Kromě pohovoru s lékařem, psychologem, fyzioterapeutem to může být i studium materiálů o těchto onemocněních, které vydává např. Revma Liga v ČR (6).

## **9.2 Chirurgická léčba revmatoidní artritidy**

Chirurgická léčba je nedílnou součástí komplexní terapie RA. Dle různých zdrojů 50 - 70% pacientů s RA prodělá v průběhu onemocnění revmato-ortopedickou operaci. Mezi nejdůležitější zákroky patří totální endoprotézy kyčelního kloubu a cervikální spondylodézu. Cílem revmatochirurgických zákroků jsou korekce deformací či prevence vývoje nových deformací a z toho plynoucí zlepšení pohyblivosti, paliativní ovlivnění bolesti, prevence či snížení invalidity (20, 27).

K chirurgické léčbě jsou indikováni pacienti:

- s výraznou bolestí netlumitelnou konzervativní způsobem
- s výrazným omezením pohybu
- s výraznou ztrátou funkčních schopností způsobenou strukturální destrukcí kloubů (6).

Dle cíle můžeme revmatochirurgické operace rozdělit na:

- ❖ uvolňující (parciální synovektomie, dekomprese nervů, excize revmatických uzlů)
- ❖ korekční (osteotomie, plastiky vazů a kloubního pouzdra)

- ❖ znehybňující (artrodézy)
- ❖ mobilizující (synovektomie, artrolýzy, resekce, interpoziční artroplastiky, totální endoprotézy) (20, 27).

Nejvíce používanými zákroky u RA jsou: operace karpálního tunelu, resekce hlaviček metatarzů, artrodéza a artroplastiky (6).

Při plánování revmatochirurgických zákroků je nutná kooperace revmatologa a chirurga s přihlédnutím ke specifickým problémům pacientů s RA (jedná se o osteoporózu, fragility kůže se zhoršenou hojivostí, anémie, atd.) (27).

### **9.3 Farmakologická léčba**

Cílem farmakoterapie RA je dosažení remise nebo alespoň stavu nízké aktivity. Základním lékem léčby revmatoidní artritidy jsou tzv. choroby modifikující léky, které se dále dělí na syntetické či chemické DMARD a na biologické léky (62). Dalšími léky v terapii RA jsou glukokortikoidy, používané především k zvládnutí období zvýšené aktivity onemocnění, nebo v rámci tzv. „bridging strategie“ před dosažením efektu terapie DMARD. Nedílnou součástí farmakoterapie RA jsou nesteroidní antirevmatika (NSAID), jejichž účinek je zcela symptomatický (27).

#### **Algoritmus léčby**

Na základě Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) byl vypracován algoritmus léčby, který považuje Česká revmatologická společnost (ČRS) za velmi dobrý a ztotožňuje se s ním (Obr. 3). Algoritmus je zde rozdělen do 3 fází (strategií) (Obr. 4) (62).

#### ***Fáze I.***

Časně stanovení klinické diagnózy revmatoidní artritidy. Jestliže nejsou kontraindikace, tak nasazení methotrexátu (MTX), v případě kontraindikací je doporučeno zahájit podávání leflunomidu (LEF), sulfasalazinu (SAS) nebo solí zlata. U aktivních případů se doporučuje individuálně zvážit krátkodobou aplikaci nižších, nebo středních dávek glukokortikoidů. Cíle léčby by mělo být dosaženo do 3 až 6 měsíců (40).



### ***Fáze II.***

Pokud není dosaženo cíle léčby (nedostatečná účinnost, nežádoucí účinky) ve fázi I, nastává fáze II. Zde je pro další postup důležitá přítomnost či nepřítomnost prognosticky nepříznivých faktorů. V případě nepřítomnosti nepříznivých faktorů progrese je možnost zkusit jiný syntetický DMARD nebo je případně kombinovat (40).

### ***Fáze III.***

Jestliže není ve fázi II dosaženo účinku v intervalu 3–6 měsíců, nastupuje fáze III.

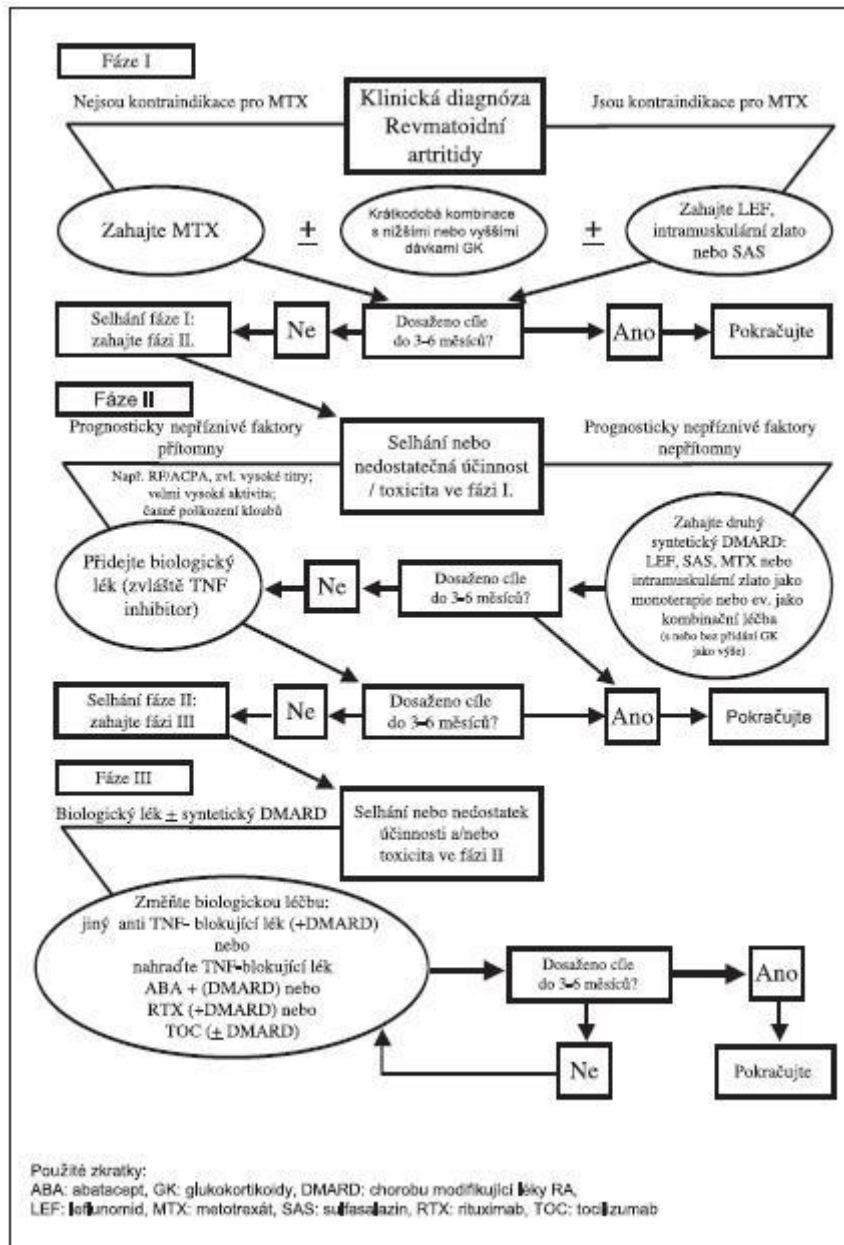
Ve fázi III se kombinuje DMARD a biologický lék. V případě selhání biologického léku je možné aplikovat 2. anti TNF přípravek nebo použít biologický lék s jiným mechanismem účinku – abatacept (ABA), rituximab (RTX) nebo tocilizumab (TOC).

Účinnost biologické léčby by měla být průkazná po 3 měsících, u abataceptu a rituximabu po 4 měsících. Léčbu lze považovat za úspěšnou, pokud je pacient v remisi (DAS 28 méně než 2,6). U pacientů s dlouhotrvající léčbou, lze považovat za úspěch i pokles do úrovně nízké aktivity, tj. DAS 28 méně než 3,2. Tyto cíle by měly být udržovány v průběhu celé léčby (40).

### **Vysazení léčby u pacientů v remisi**

Strategie vysazování léčby RA u pacientů v remisi zatím není zcela jasná. O vysazování léčby by se mělo začít uvažovat u pacientů, kteří splňují kritéria remise (např. DAS 28 < 2,6) na 2 následujících návštěvách tzn. v intervalu 6 měsíců. První z léků by měly být vysazeny GK, protože léčby GK by měla být z principu krátkodobá především z důvodu výskytu nežádoucích účinků. Druhým v pořadí by měl být vysazen biologický lék. V první fázi se doporučuje snížit dávku či prodloužit interval biologického léku před jeho úplným vysazením. Vysazení syntetického DMARD (např. MTX) se provádí až jako poslední (62).

Udržení remise po vysazení biologického léku je pravděpodobnější u časně RA. U pacientů s déletrvajícím onemocněním je udržení remise méně pravděpodobné. Existují však argumenty pro nepřerušování léčby DMARD. Např. v jedné metodologicky dobře provedené studii vzplanulo při léčbě DMARD 1/3 pacientů, zatímco při jejich vysazení 2/3 pacientů (62).



Obr. 4 Algoritmus léčby revmatoidní artritidy

Převzato z: Pavelka K. a Vencovský J. (2010)

## 10 Léčiva užívaná k terapii revmatoidní artritidy

### Nesteroidní antirevmatika

- neselektivní antirevmatika
- preferenční antirevmatika proti cyklooxygenáze 2
- selektivní antirevmatika

### Glukokortikoidy

### Chorobu modifikující léčiva

- soli zlata (auranofin, aurothiomalát sodný)
- antimalarika (hydroxychlorochin, chlorochin)
- sulfasalazin
- imunosupresiva (methotrexát, cyclosporin, cyclofosfamid, azathioprin, leflunomid)
- biologická léčba
  - inhibitory TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept)
  - látky ovlivňující depleci B-lymfocytů (rituximab)
  - látky ovlivňující depleci T-lymfocytů (abatacept)
  - inhibitory IL-6 (tocilizumab)
  - inhibitory IL-2 (anakinra)

## 10.1 Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (non-steroidal antiinflammamtory, NSAID) představují chemicky heterogenní skupinu léčiv s protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým účinkem. Některá z nich mají ještě další prospěšné účinky (60). Podávají se většinou jako iniciální lék při léčbě revmatoidní artritidy, ale i později v průběhu nemoci, pokud přetrvává bolest. NSAID jsou u revmatoidní artritidy účinná ve smyslu zmenšení bolesti i zlepšení funkčních schopností a celkové kvality života nemocných. Neovlivňuje však přítom aktivitu nemoci, nepotlačuje reaktanty akutní fáze ani rentgenovou progresi nemoci. Jejich účinek je proto čistě symptomatický (6).

### Mechanismus účinku:

Mechanismem účinku NSAID je inhibice cyklooxygenázy (COX), a tím i syntézy prostaglandinů (59, 60). Rozlišujeme dva její izoenzym: COX 1, která je exprimována konstitutivně na všech buňkách, a je inducibilní za určitých okolností a COX 2, která je inducibilní jako odpověď na zánětlivé, mitogenní či hemodynamické stimuly, ale je i konstitutivně exprimována v některých tkáních (ledviny, mozek) (1).

### Klasifikace nesteroidních antirevmatik:

V současné době jsou NSAID klasifikována nejčastěji podle jejich afinity k cyklooxygenázám: na neselektivní antirevmatika, preferenční a selektivní inhibitory COX-2 (Tab. 7). Do skupiny neselektivních NSAID řadíme v současné době všechna tradiční NSAID. Tato antirevmatika inhibují oba izoenzymy. Tzv. preferenční inhibitory COX-2 inhibují COX-2 ve vyšší míře nežli COX-1, v nižších koncentracích působí selektivně, ve vyšších pak neselektivně. Nová generace antirevmatik, tzv. selektivní inhibitory COX-2, blokují prakticky výhradně COX-2, COX-1 není ovlivněna vůbec (59).

Tab. 7 Rozdělení NSAID podle afinity k cyklooxygenázám

---

<b>Neselektivní antirevmatika</b>	ibuprofen, diclofenac a další „tradiční“ NSAID
<b>Preferenční inhibitory COX-2</b>	nimesulid, meloxicam, nabumeton
<b>Selektivní inhibitory COX-2</b>	celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etocoxib aj.

---

Převzato z: Olejárová M. (2002)

Farmakokinetika:

Většina NSAID jsou slabé organické kyseliny, které se dobře vstřebávají perorálně, jsou metabolizovány v játrech a vylučovány glomerulární filtrací a tubulární resorpcí. NSAID se akumulují v místě zánětu a liší se biologickým poločasem (1).

Kontraindikace:

Kontraindikací k podání NSAID je gastrointestiální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID, dále aktivní peptický vřed či krvácení z vředu, nebo anamnéza opakovaného peptického vředu či krvácení. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti je kontraindikována léčba NSAID u městnavého srdečního selhání. Velmi diskutované je zvýšené kardiovaskulární riziko u coxibů. Proto jsou coxiby kontraindikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s prodělaným infarktem myokardu v anamnéze (1). Vzhledem k tomu, že je většina antirevmatik metabolizována v játrech a vylučována ledvinami jsou NSAID kontraindikována u těžších hepatopatií a těžké renální insuficienci (59). Zvýšené riziko hyperkalemie lze očekávat u nemocných s renální insuficiencí, s diabetem, při současné terapii některými farmaky (betablokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, kalium šetřícími diuretiky). NSAID jsou kontraindikována také v posledním trimestru gravidity, nejsou však teratogenní. Při kojení je jejich použití možné, existuje ale potenciální riziko ikteru (1).

### Dávkování:

V úvodu léčby se podávají obecně vyšší antiflogistické dávky (ibuprofen – nejméně 1 600 mg, diclofenac 150 mg apod.). Pokud je zavedena základní terapie chorobu modifikujícími léky (sulfasalazin, methotrexát apod.), je možné po dosažení klinického zlepšení dávky NSAID redukovat a ponechat je jen podle potřeby při bolesti (59).

### Nežádoucí účinky:

Mezi nejzávažnější účinky patří gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, bolesti břicha, průjemy), které mohou vést ke vzniku vředů a krvácení či perforaci horní části gastrointestinálního traktu (1). Pacienti s RA, často současně užívají kortikosteroidy, čímž ještě zvyšují riziko vzniku NSAID gastropatie. Proto u rizikových pacientů (vyšší věk, kortikosteroidy, vředy v anamnéze, antikoagulační léčba) je třeba spolu s NSAID podávat gastroprotektivní medikaci (omeprazol) nebo je možné podat selektivní inhibitory COX-2. Terapie NSAID může potencovat hepatotoxicitu některých chorobu modifikujících léků (sulfasalazin, methotrexát) (59).

Další nežádoucí účinky se týkají kardiovaskulárního ústrojí. Zejména u coxibů je třeba opatrnosti ohledně kardiovaskulárních chorob, tromboembolických příhod v anamnéze, renální insuficience a hypertenze (59). Data o možné kardiotoxicitě neselektivních NSAID nejsou zatím známa (1). U pacientů s bronchiálním astmatem či chronickou obstrukční plicní nemocí mohou NSAID indukovat bronchokonstrikci (59).

Dalšími nežádoucí účinky NSAID souvisí s renálním ústrojím. Patří mezi ně otoky, pokles glomerulární filtrace vedoucí k akutní renální insuficienci, event. akutní tubulární nekróze, vznik intersticiální nefritidy či papilární nekrózy. V důsledku elektrolytových poruch může dojít k vzestupu krevního tlaku (TK), k retenci kalia (1).

Všechna NSAID jsou potenciálně hepatotoxická. Těžké jaterní postižení vzniká přibližně u 0,1% uživatelů NSAID. Riziko toxicity je úměrné podané dávce, roste s věkem a je vyšší při renální insuficienci a současném abúsu alkoholu (41).

Poznámka:

Odpověď jednotlivých pacientů na léčbu NSAID může být různá. Je třeba najít pro pacienta optimální NSAID, způsob podání a dávkovací režim tak, aby byla snížena bolest na přijatelnou úroveň za minimálních nežádoucích účinků (1).

## 10.2 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou další skupinou léčiv používaných v terapii revmatoidní artritidy. Jedná se o silně protizánětlivě působící látky, schopné potlačit všechny fáze zánětu (61). Jejich místo v léčebném programu RA je především na začátku chorobného procesu (je-li aktivní a progredující), kdy mohou umožnit jakousi indukci léčebného účinku chorobu modifikující léčby (MTX, SAS, antimalariky) a v kombinované léčbě umocnit léčebný účinek vedoucí k supresi zánětu (56). V krátkodobém užívání snižují u pacientů s RA klinickou aktivitou onemocnění a mají výrazný účinek na snížení bolesti i trvání ranní ztuhlosti. Také snižují dávku NSAID (1). Při dlouhodobém užívání jsou schopné zpomalit progresi revmatoidní artritidy (61).

### Dávkování a léčba:

Aplikace glukokortikoidů lze rozdělit podle denní dávky (Tab. 8).

Tab. 8 Aplikace glukokortikoidů u revmatoidní artritidy

---

<b>malé dávky</b>	< 10 mg prednisolonu nebo ekvivalentu denně
<b>střední dávky</b>	10-100 mg prednisolonu denně
<b>pulzní dávky</b>	125-1000 mg metylprednisolonu i.v, 1-3x i.v. nebo i.m.
<b>intraartikulární léčba</b>	5-40 mg metylprednisolonu i.a. (triamcinolonhexacetonid, betametazon)

---

Převzato z: Pavelka K. a Vencovský J. (2010)

- **Aplikace středních dávek**

Středními dávkami rozumíme ekvivalentní 10-100 mg prednisolonu denně. Tato léčba by měla být časově omezená. Může se používat k léčbě mimokloubních manifestací RA (např. perikarditidy či alveolitidy). Dávky 60 mg prednisolonu byly užity také jako součást iniciální fáze indukční léčby tzv. sestupnými kroky. Tyto dávky při podávání delším než několik týdnů vyvolávají osteoporózu (62).



- **Aplikace nízkých dávek**

Nízkými dávkami glukokortikoidů rozumíme dávky < 10 mg prednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně. Zájem o tuto léčbu prudce stoupl po zjištění, že dlouhodobé aplikované dávky GK zpomaluje rentgenovou progresi RA a že po jejich vysazení rentgenová progresse akceleruje. Procento pacientů dlouhodobě léčených nízkými dávkami GK se zvýšilo z 10-20% (kolem roku 1990) na dnešních 40-60% (62).

Ale i při aplikaci těchto nízkých dávek GK musíme brát do úvahy možné nežádoucí účinky a vážit poměr efekt/riziko. Vždy by měla být podávána nejnižší účinná dávka a zkracovány intervaly podávání (62). Podáváme perorální GK s kratším poločasem (s ohledem na možný útlum osy hypothalamus-hypofýza) prednison a prednisolon nejlépe v ranních hodinách (přizpůsobení diurnálnímu rytmu produkce endogenních steroidů). Při vyšší celodenní dávce je možné její menší část podat v poledne, ne však večer. Alternativou může být i podání dvojité dávky obden (u nemocných s kontrolovanou aktivitou onemocnění) (27).

- **Pulzní léčba glukokortikoidy**

Pulzní léčba GK se nejčastěji provádí intravenózní aplikací, méně často intramuskulární. Podává se zpravidla 500-1000 mg methylprednisolonu. Infuze se aplikují většinou každý druhý den, méně často pak tři dny po sobě (62).

Pulzy methylprednisolonu jsou většinou dobře snášeny. Nežádoucí účinky jsou převážně mírné a časově omezené: zčervenání, palpitace, hořkost v ústech, psychické poruchy. Závažné nežádoucí účinky jako bradykardie a infekce se vyskytují vzácně. Pulzní léčba nevyvolává nežádoucí účinky charakteristické pro dlouhodobou léčbu GK, tzn. útlum osy hypothalamus-hypofýza a ovlivnění kostního metabolismu (62).

Filosofií pulzní léčby je zlomit rychle aktivitu a překlenout období do nástupu účinku DMARD. O této léčbě se hovoří jako o léčbě přemostující (bridging) (62).

Pulzní léčba GK je nyní používána zřídka a je doporučována při závažném postižení vnitřních orgánů, nebo při extrémně vysoké aktivitě při exacerbaci RA (62).

### Nežádoucí účinky:

Mezi základní nežádoucí účinky léčby kortikoidy patří vředy, gastritida, krvácení z GIT, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP), vznik porotické fraktury, diabetes, hyperlipoproteinemie, akcelerace aterosklerózy, katarakta, glaukom, ekchymózy, papírová kůže, steroidní akné, hirsutismus, strie, porucha hojení ran, insomnie, depresivní stavy (1).

### **10.3 Chorobu modifikující antirevmatická léčiva**

Chorobu modifikující léky jsou takové, které ovlivňují laboratorní a klinickou aktivitu a mají eventuálně vliv na RTG progresi RA. Optimálním cílem jejich působení je dosažení remise, což se při použití klasických DMARD daří jen asi u 10 % (1).

V minulosti se používaly jako DMARD dnes již do jisté míry obsolentní a zejména relativně toxické léky (zlato, azathioprin, cyklofosfamid, D-penicilamin). Jejich úloha se v současné revmatologii neustále snižuje a jejich použití je nyní vyhrazeno na některé zvláštní situace (1). K běžně užívaným DMARD patří antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin (HCQ), sulfasalazin, methotrexát a leflunomid (27). Jednotlivé choroby modifikující léky se navzájem liší nástupem účinku, toxicitou a nežádoucími účinky (1).

#### **10.3.1 ANTIMALARIKA**

Antimalarika jsou poměrně slabě účinná DMARD s dlouhým nástupem účinku (obvykle 2-6 měsíců), jsou však velmi dobře tolerována. S úspěchem jsou používána v kombinační terapii (5). Symptomatický efekt antimalarik je prokázán u 60-80 % pacientů s RA (27), nejsou však žádná data o zpomalení RTG progresu choroby při léčbě antimalariky (1).

#### Mechanismus účinku:

Mechanismus účinku antimalarik u autoimunitních onemocnění není přesně znám, je však pravděpodobně dán kumulací antimalarik v lysozomech leukocytů, fibroblastů a polymorfonukleárů (5).

### Indikace:

Obecně lze antimalarika doporučit při léčbě méně aktivní RA bez nepříznivých známek vývoje, spíše s oligoartikulárním postižením a zejména s autoprotilátkovou aktivitou, která by mohla odpovídat i jiné zánětlivé artropatii (1). Lze je také použít v trojkombinaci s methotrexátem a sulfasalazinem (62).

### Dávkování:

Dávkujeme 400 mg hydroxychlorochinu denně s možností ponechání udržovací dávky 200 mg denně (1).

### Nežádoucí účinky:

Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují gastrointestinální příhody (nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem), kožní změny, neurologické příhody a myelotoxicita. K závažným nežádoucím účinkům antimalarik pak patří zejména okulotoxicita s rizikem vývoje ireverzibilní retinopatie (27). Očním nežádoucím účinkům lze předejít očním vyšetřením a vlastním monitorováním, při poruše zraku je na místě oční kontrolní vyšetření. Frekvence očních vyšetření je třeba upravit podle rizika vzniku retinopatie (1).

## **10.3.2 SULFASALAZIN**

Sulfasalazin je efektivním DMARD u RA. Je to podvojná sloučenina, která se ve střevě působením bakterií rozkládá na kyselinu 5-aminosalicylovou (mesalazin) a sulfapyridin. Mesalazin se prakticky nevstřebává (terapie ulcerózní kolitidy), zatímco sulfapyridin se vstřebává a má antirevmatický účinek (5). SAS je lékem, který potenciálně zpomaluje RTG progresi choroby. Je ceněn zejména pro rychlý nástup účinku, který se dostavuje po 3 až 4 týdnech a dále pro nepřítomnost závažných pozdních nežádoucích účinků (např. vznik nádorů) (27).

### Mechanismus účinku:

Mechanismus účinku není zcela jasný. Jde o účinek na komplement, koagulaci, fibrinolytický a kininový systém a vůbec účinek na počáteční imunitní odpověď. Sulfasalazin narušuje funkci neutrofilů, které v menší míře invalidují zánětlivě změněný kloub, ale postihují i jejich funkci v místě zánětu. SAS inhibuje IL-2 indukovanou

proliferaci B buněk (B-lymfocytů), snížení hladin revmatoidních faktorů a imunoglobulinů ukazuje na účinky také na B buňky. SAS inhibuje proliferaci fibroblastů a snižuje produkci prozánětlivých cytokinů a metaloproteináz (1).

#### Dávkování:

Dávkujeme vzestupně, zahajujeme léčbu dávkou 500 mg denně a cca po týdnů stoupáme s dávkou o 500 mg až do konečné dávky 2x1000 mg denně. Postupné dávkování má význam zejména pro gastrointestinální toleranci léčby (1).

#### Nežádoucí účinky:

Hlavním nežádoucím účinkem je myelotoxicita, která se vyskytuje nejčastěji v prvním půlroce léčby. Méně závažné nežádoucí účinky jsou kožní raš a fotosenzitivita, cefalea, změny nálady, dyspepsie, elevace jaterních parametrů, vertigo, tinitus (42).

### **10.3.3 METHOTREXÁT**

Methotrexát je antimetabolit kyseliny listové, který se používá v revmatologii již déle než 30 let. Je v rámci skupiny chorobu modifikujících léků pro léčbu revmatoidní artritidy lékem první volby a také „kotevním“ lékem do kombinací s ostatními DMARD i s biologickými léky (52).

#### Mechanismus účinku:

Mechanismus účinku MTX není zcela jasný. Jeho účinek je stejně různorodý, jako je mechanismus chronického zánětlivého onemocnění. Má obecně antiproliferativní a imunosupresivní účinek (52).

Schopnost MTX potlačit zánětlivý proces při RA se uplatňuje na několika úrovních působení:

- potlačení buněčné proliferace
- vystupňování apoptózy T buněk (T-lymfocyt)
- podpora uvolnění endogenního adenosinu
- potlačení exprese buněčných adhezivních molekul
- ovlivnění produkce cytokinů, humorální odpovědi a kostní formace (52).

### Farmakokinetika:

Po perorálním podání se MTX téměř kompletně vstřebává, zatímco biologická dostupnost intramuskulárně podaného MTX se pohybuje v rozmezí 45-85 % (52).

### Indikace

MTX je lékem volby u všech aktivních forem RA, pokud není kontraindikován (62). Jeho použití je široké, od časné, ještě nediferencované artritidy, až po dlouholetou etablovanou revmatoidní artritidu. Své uplatnění nachází i v terapii jiných systémových revmatických onemocnění (52).

### Účinnost:

V celé řadě randomizovaných studií byla prokázána jak vysoká účinnost a bezpečnost MTX, tak zpomalení rentgenové progresy onemocnění a snížení mortality pacientů s těžkou RA (52). U časných forem RA je doporučován MTX jako monoterapie, protože nebylo prokázáno, že by kombinace MTX s dalším chemickým DMARD byla účinnější než monoterapie MTX. Na MTX lze pohlížet jako na tzv. kotevní lék. U části pacientů je dosaženo i dlouhodobého efektu, u části je efekt MTX pouze parciální. U těchto pacientů lze použít kombinace více syntetických DMARD případně při vyšší aktivitě onemocnění i kombinace MTX s biologickými léky (62).

V současné době se jeví jako nejúčinnější kombinace MTX s inhibítorem TNF $\alpha$ . Dokonce anti TNF $\alpha$  infliximab je výhradně určen k podání v kombinaci s MTX. Tato kombinace vykazuje kromě synergického účinku i vyšší bezpečnost (snižuje imunogenicitu infliximabu) (52).

### Dávkování:

MTX podáváme přednostně perorálně, v případě intolerance parenterálně. Úvodní perorální dávka MTX by měla být 10-15 mg týdně s následným zvýšením o 5 mg každé 2-4 týdny do 20-30 mg/týden dle klinické odpovědi a tolerance. Při léčbě MTX je velmi vhodná souběžná terapie kyselinou listovou v minimální dávce 5 mg týdně (52).

Při zahájení podávání nebo zvýšení dávky je vhodné kontrolovat jaterní enzymy alaninamimotransferázu (ALT) případně aspartátaminotransferázu (AST), kreatinin

a krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů (KO + diff.) každých 4-6 týdnů do dosažení stabilizované dávky a dále každé 1-3 měsíce (52).

#### Nežádoucí účinky.

U 20-70% léčených pacientů se zejména během prvního roku léčby vyskytuje dyspepsie, nauzea a anorexie. Tyto nežádoucí účinky obvykle vymizí při výměně perorální formy za parenterální. U 10% nemocných léčených MTX se může objevit ulcerativní stomatitida a dále alopecie. Účinnou prevencí těchto nežádoucích účinků je suplementace kyselinou listovou (1).

Mezi závažné nežádoucí účinky patří hematologické poruchy, pneumonitida, vznik plicních infarktů, jaterní fibróza nebo cirhóza. U pacientů léčených MTX nebyl zjištěn vyšší výskyt nádorových onemocnění (5).

Methotrexát je teratogenní, tudíž není vhodné jeho podání během těhotenství a tři měsíce před plánovanou koncepcí. Jeho použití je kontraindikováno i během kojení (1).

### **10.3.4 LEFLUNOMID**

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi (57). Jedná se o novější DMARD, který prokazatelně účinně snižuje klinickou aktivitu, zlepšuje funkci a zpomaluje rentgenovou progresi RA (58).

Dle Doporučení ACR z roku 2008 je leflunomid účinným lékem první volby u RA bez ohledu na stadium, aktivitu a délku trvání RA. V některých evropských Doporučeních včetně v Doporučení ČRS je leflunomid až jako lék druhé volby, který se podává buď při nedostatečném efektu MTX, nebo při nežádoucích účincích MTX. ČRS upřednostňuje MTX kvůli kratšímu poločasu a lehčímu zvládnutí nežádoucích účinků, větší flexibilitě při dávkování a nižší ceně (58).

#### Mechanismus účinku:

Leflunomid je derivát isoxazolu, který je po perorálním podání ve střevě a v játrech přeměněn v účinný metabolit A77 1726. Tento metabolit blokuje především syntézu pyrimidinu, inhibuje proliferaci B lymfocytů a tvorbu prozánětlivých cytokinů. Leflunomid tedy působí na různých úrovních patogeneze RA (55).

### Indikace:

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou a s aktivní psoriatickou artritidou (PsA) (57). Je stejně účinný u nemocných s krátce trvajícím onemocněním (do 2 let) jako u déle trvající RA (55).

### Dávkování:

Dříve užívána sytící dávka 100 mg denně po dobu tří dnů již není třeba. Dnes dávkujeme perorálně 20 mg denně. Sytící dávka sice zrychlí nástup účinku léčby, ale častěji vyvolává gastrointestinální nežádoucí účinky (1).

### Nežádoucí účinky:

Výskyt nežádoucích účinků vyskytujících se při léčbě LEF je srovnatelný s počtem nežádoucích účinků po SAS a MTX. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří průjem, respirační infekce, cefalea, nauzea a dyspepsie, hypertenze a kožní projevy (27). Hlavním nežádoucím účinkem je hepatotoxicita (42).

## **10.3.5 AZATHIOPRIN**

Azathioprin (AZA) je analog purinů s myelosupresivními účinky. V léčbě RA potlačuje zánětlivou aktivitu, ale nebyl prokázán jeho vliv na radiologickou progresi nemoci. O jeho podávání lze uvažovat u refrakterních forem RA s mimokloubními projevy. Užívá se jen zřídka, protože nemá výhodný poměr účinnost riziko. Má vyšší toxicitu než jiná DMARD a vzhledem k častějším nežádoucím účinkům není vhodný do kombinací s jinými DMARD (27).

## **10.3.6 D-PENICILAMIN**

Penicilamin patří mezi starší DMARD (5). Jedná se chelát, který váže kovy (včetně zlata) a působí rovněž na imunitní pochody, snižuje množství revmatoidního faktoru a imunokomplexů v kloubech (61). Od jeho používání se v poslední době ustoupilo, což je způsobeno především závažnými nežádoucími účinky (imunokomplexová glomerulonefritida, indukce autoimunitních onemocnění: systémový lupus erythematoses SLE) (5).

### **10.3.7 CYKLOFOSFAMID**

Cyklofosfamid (CFA) je silná alkylační látka. Je účinná v léčbě RA, ale v praxi se užívá velmi zřídka. Důvodem je především dlouhodobá toxicita a riziko indukce maligních nádorů. Při léčbě RA ho lze užít ve formě intravenózních pulzů při viscerálních manifestacích, jako je vaskulitida, nefritida nebo intersticiální plicní proces (27).

### **10.3.8 SOLI ZLATA**

Soli zlata se sírou patří ke klasickým chorobu modifikujícím léčivům. Vzhledem k vysokému výskytu nežádoucích účinků (asi u 30-40 % léčených) se dnes používají velmi málo (61).

Podstata příznivého působení zlata při RA spočívá v ovlivnění imunitních pochodů celulárních i humorálních (61). Stabilizují lyzozomální membrány, potlačují aktivitu makrofágů a blokují tvorbu imunitních komplexů a složek komplementu (27).

Pro léčbu RA se užívají soli zlata vždy ve formě sloučeniny síry- aurothiomalát sodný pro parenterální aplikaci a triethylfosfin pro perorální aplikaci. Injekční forma se podává v týdenních intervalech a perorální v denních. Nedoporučuje se podávat v kombinacích s jinými DMARD (27).

### **10.3.9 CYKLOSPORIN A**

Cyklosporin A (CSA) je cyklický fugální polypeptid, který představuje první přírodní látku se selektivním imunosupresivním účinkem. Je účinným reverzibilním inhibitorem časně fáze aktivace a proliferace pomocných T lymfocytů. CSA představuje alternativu k běžně používaným chorobu modifikujícím lékům a vzhledem k svému mechanismu účinku i možnost, jak synergicky v kombinaci s ostatními antirevmatiky ovlivnit mechanismy kloubního zánětu u RA (53).

#### Mechanismus účinku:

Primárním mechanismem je vazba na cyklofilin a kalcineurinová inhibice, vedoucí prostřednictvím celé řady dějů k blokadě produkce IL-2 a receptoru pro IL-2 pomocnými T lymfocyty (53).



### Indikace:

Cyklosporin je určen pro léčbu refrakterní revmatoidní artritidy (6).

### Účinnost:

Ačkoliv byla klinická účinnost CSA u pacientů s RA prokázána jak v monoterapii, tak i v kombinační léčbě, monoterapie se nedoporučuje. Příznivý klinický efekt CSA totiž během monoterapie záhy mizí. Vhodná je kombinační léčba s methotrexátem (53).

### Nežádoucí účinky:

Mezi závažné nežádoucí účinky patří snížení renálních funkcí, hypertenze a malignity (42, 54). Právě tyto nežádoucí účinky brání širšímu použití CSA u revmatoidní artritidy (6). Jako méně závažné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout hypertrichóza, gingivální hyperplazie, neuropatie a hypomagnezemie (54).

### ***Strategie podávání a kombinační léčba syntetických DMARD***

Volba vhodného DMARD by měla být u každého nemocného s RA individuální a ovlivňuje ji řada faktorů. Hlavními kritérii pro výběr DMARD jsou odhad účinnosti u pacienta a prognózy onemocnění a způsob podávání. Vždy je nutno zhodnotit riziko nežádoucích účinků, jejich možnou frekvenci a závažnost, tedy zvážit poměr účinnost k riziku vedlejších účinků a v neposlední řadě poměr účinnost k nákladům terapie (27).

Terapie DMARD by měla tedy být nasazena časně a podávána kontinuálně a dlouhodobě. U části pacientů v podstatě celoživotně. Účinnost DMARD by měla být prokázána v období 3-6 měsíců. Při nedostatečné efektu by měl být preparát zaměněn za jiný DMARD. Druhou alternativou je ke stávajícímu DMARD přidat další (tzv. „add on“ princip nebo tzv. „step up“ princip) (62).

Řada randomizovaných klinických hodnocení prokázala vyšší efektivitu kombinované terapie DMARD ve srovnání s monoterapií při srovnatelném a v některých případech i lepším bezpečnostním profilem (20, 27). Na druhé straně byla provedena i celá řada kombinačních studií s DMARD se zcela negativními výsledky. Proto pracovní skupina ČRS na základě těchto výsledků studií navrhla následující stanoviska:

- I. U pacientů s časnou RA je doporučeno zahájit monoterapii MTX, eventuálně při nemožnosti podání MTX zahájit léčbu LEF či SAS.
- II. Při selhávání monoterapie MTX je vhodné přidat další DMARD, nejlépe syntetické. Jako vhodné kombinace léčby se jeví MTX+SAS+HCQ, nebo MTX+LEF nebo MTX+CSA.
- III. Po určitou omezenou dobu je účinné podávat ke kombinační terapii střední nebo vyšší dávky glukokortikoidů.
- IV. Dalším alternativním postupem při selhávání MTX je přidat k němu biologický lék. Tento postup je velmi účinný, ale vzhledem k vyšší ceně a omezené dostupnosti biologických léků je tento postup volen jen při přítomnosti přetrvávající aktivity a negativních predikčních faktorů progresu (62).

## 11 Biologická léčba

Biologická léčba představuje převrat v terapii RA a některých dalších revmatických zánětlivých onemocnění. Termín „biologické léky“ označuje komplexní proteinové molekuly, které jsou vyvíjeny na podkladě sofistikovaných metod molekulární biologie a jsou produkovány prokaryotickými nebo eukaryotickými buňkami. Jejich biologická aktivita je namířena proti specifickým cytokinům nebo buněčnému povrchu imunitních buněk. Důležitý zlom v léčbě RA přinesla identifikace klíčového postavení TNF $\alpha$  v hierarchii cytokinů a úspěšné zavedení terapie blokující TNF $\alpha$  do klinické praxe (64).

Jedná se o vysoce účinnou terapii, která snižuje klinickou aktivitu, významně zpomaluje progresi onemocnění a zlepšuje kvalitu života. Na druhé straně může být biologická léčba provázena některými nežádoucími projevy (např. infekce, tumory, kardiální insuficience, demyelinizační onemocnění, hepatopatie), někteří pacienti nemusí odpovídat na léčbu dostatečně, mohou klinickou odpověď v průběhu léčby ztratit nebo na léčbu neodpovídají vůbec (23).

Dle Doporučení České revmatologické společnosti je indikován k biologické terapii nemocný s aktivitou onemocnění hodnocenou DAS 28 vyšší než 3,9 a s anamnézou nedostatečné terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem (v případě jeho netolerance leflunomidem či sulfasalazinem), která byla podávána v dostatečně vysoké dávce po dobu 3-6 měsíců. Biologickou léčbu je třeba ve většině případů kombinovat s methotrexátem či jiným chorobu modifikujícím lékem (18, 62).

V České republice je v současné době k dispozici devět biologických léků (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab a anakinra) (51). V zemích Evropské unie mají status první linie inhibitory TNF $\alpha$  a inhibitor receptoru pro IL-6 (tocilizumab). Za léky druhé linie jsou považovány léky navozující depleci B-lymfocytů (rituximab) a depleci T lymfocytů (abatacept) (62).

Biologická léčba není účinná u všech pacientů, pokud během 3–6 měsíců léčby není dosažena remise nebo alespoň nízká aktivita nemoci, je nutné zvážit změnu

biologického léku za jiný. To samé platí při ztrátě klinické odpovědi nebo vzniku nežádoucího účinku v průběhu léčby. Mezi jednotlivými biologickými léky nebyly zatím provedeny přímé srovnávací studie, proto nelze považovat jeden biologický lék za účinnější než ten druhý. Toto platí zejména pro inhibitory TNF $\alpha$ . Při selhání inhibitoru TNF $\alpha$  lze doporučit druhý inhibitor TNF $\alpha$  (64). Alternativou může být podání biologického léku s jiným mechanismem účinku. Česká revmatologická společnost vyjmenovává okolnosti, které mohou při výběru druhého (nebo následného) biologického léku hrát roli. Patří mezi ně např. důvod přerušení původního biologického léku, riziko infekce, malignita v anamnéze, další mimokloubní projevy, komorbidity, užívání dalších léků a přání pacienta (62).

Indikace a aplikace biologické léčby se provádí v „centrech biologické léčby“. Indikace pro zavedení pacienta na tuto účinnou, ale nákladnou léčbu se řídí doporučením ČRS. Předpokladem k zavedení na takovou léčbu je vždy přetrvávající aktivita onemocnění dle předdefinovaných kritérií přes standardní léčbu. Povinné je sledování výskytu nežádoucích účinků léčby a monitorace průběhu onemocnění v rámci celonárodního projektu ATTRA. Předpokladem pro pokračování v léčbě je odpověď na léčbu dle předdefinovaných kritérií (47).

V současné době se v terapii RA se používají tyto skupiny biologických léčiv:

- Antagonisté TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept)
- Antagonisté IL-1 (anakinra)
- Antagonisté IL-6 (tocilizumab)
- Látky navozující depleci B-lymfocytů (rituximab)
- Látky inhibující aktivaci T-lymfocytů (abatacept) (21).

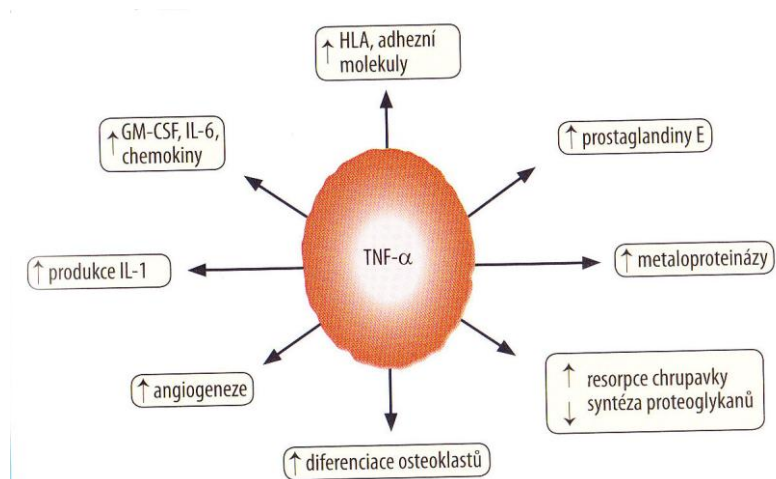
Nejpoužtější a nejdéle používanou skupinou preparátů v terapii revmatických onemocnění jsou inhibitory TNF $\alpha$  (18).

## 11.1 Inhibitory TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  je cytokin, který hraje klíčovou roli v patogenezi zánětu u revmatických onemocnění (1). Jedná se o protein složený ze tří identických podjednotek. Vyskytuje se v organismu ve dvou formách. Transmembránová forma (tmTNF $\alpha$ ) je strukturální částí cytoplazmatické membrány, volná neboli solubilní forma (sTNF $\alpha$ ) vzniká enzymatickým odštěpením extracelulární domény formy transmembránové. Obě formy se podílejí na regulaci imunitních reakcí prostřednictvím vazby na specifické receptory (TNFR1 a TNFR2), a aktivací intracelulárních signálních mechanismů (24).

TNF $\alpha$  vykazuje pleiotropní účinek (Obr. 5):

- stimuluje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (IL1, IL6 a IL8)
- zvyšuje proliferaci fibroblastů, expresi adhezivních molekul na povrchu buněk a migraci buněk do ložisek zánětu
- aktivací proteáz, degradujících mezibuněčnou hmotu, zrychluje TNF $\alpha$  proces remodelování kloubu
- zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů se uplatňuje i v patogenezi osteoporózy, a to aktivací osteoklastů se zvýšením kostní resorpce a inhibicí její novotvorby (22).



Obr. 5 Centrální úloha TNF $\alpha$  v patogenezi zánětlivých onemocnění

Převzato z: Olejarová M. (2010)

Široké spektrum účinků TNF potvrzuje i množství rozdílných buněčných populací, u kterých byla po stimulaci popsána jeho produkce – makrofágy, T lymfocyty, mastocyty, granulocyty, NK buňky, fibroblasty, neurony, keratinocyty, buňky hladké svaloviny (24).

Zvýšené koncentrace TNF $\alpha$  byly nalezeny v synoviální tkáni a synoviální tekutině pacientů s revmatoidní artritidou, přičemž koncentrace TNF $\alpha$  koreluje s aktivitou onemocnění (21).

Nastolení rovnováhy mezi TNF a anti-TNF působky a snížením aktivity TNF může vést k velmi zásadnímu zlepšení, nebo aspoň ke stabilizaci stavu pacienta (26).

Léky blokující TNF jsou indikovány u pacientů s RA:

- Kteří nedostatečně odpovídají na léčbu methotrexátem a v případě jeho intolerance či při kontraindikacích tak na terapii leflunomidem nebo sulfasalazinem. Tyto léky by měly být podávány v dostatečné dávce a po dostatečně dlouhou dobu (6 měsíců), pokud jsou tolerovány (27).
- Aktivita choroby musí být hodnocena jako vysoká (pomocí DAS 28 skóre > 3,9) (62).
- Látky blokující TNF mohou být přidány k MTX, případně k jinému bazálnímu léku, či použity samostatně. Doporučená je kombinace s MTX ve všech případech, pokud je MTX tolerován. Infliximab by měl být podáván pouze současně s MTX.
- Léčba preparáty blokujícími TNF by měla vést k významnému zlepšení. To by mělo být dokumentováno poklesem aktivity (pokles DAS 28 alespoň o méně než 1,2) během 12 týdnů léčby, a toto zlepšení by mělo být udržováno během následující terapie s kontrolami v intervalu 8 týdnů. Pokud pacient nesplní kritérium zlepšení ve dvou po sobě následujících návštěvách, léčba příslušným preparátem by měla být ukončena.
- V případě dosažení remise či dobré klinické odpovědi je doporučeno zvážit snížení nebo postupné vynechání dávky glukokortikoidů, pokud je pacient

užívá. Lze také zvážit pokles v dávce bazálního léku či anti-TNF $\alpha$  (20, 22, 27).

Dostatečného účinku je po prvním anti TNF léku dosaženo u 60-70 % pacientů s RA. U zbytku pacientů dochází k tzv. selhání léku, a to proto, že účinek vůbec nenastane (tzv. primární selhání), nebo proto, že po počáteční příznivé odpovědi dochází k její ztrátě (tzv. sekundární selhání). U části pacientů pak dochází k přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům (62).

#### Výběr preparátu:

Jak již bylo zmíněno, zatím nebylo prokázáno, že by některý z léku blokujících TNF $\alpha$  byl účinnější než jiný preparát z této skupiny a neexistuje tedy důvod k doporučení látky, která by měla být používána prioritně. Byly však popsány individuální rozdíly mezi pacienty v reaktivitě na různé TNF inhibitory. V případě ztráty účinnosti může záměna jednoho preparátu za druhý vést k obnovení léčebného efektu. Zachování účinnosti léčby lze očekávat i u vynucené záměny preparátů v důsledku vedlejší nežádoucí reakce. O účinnost záměny za třetí TNF inhibitor je málo údajů, nicméně zdá se, že zde je efekt podstatně menší. Rituximab je indikován u nemocných, kterým selhala anti-TNF terapie. Rozhodnutí o tom, zda dalším biologickým preparátem bude záměna za jiný anti-TNF lék nebo rituximab je individuální a závisí na několika okolnostech. Jedná se např. o charakteristiku nemoci pacienta, komorbiditu, preference nemocného, předcházející nežádoucí účinky a případně i ekonomické aspekty terapie (27).

### **11.1.1 INFLIXIMAB**

Infliximab je historicky první prostředek biologické léčby v revmatologii, který zahájil revoluční éru v léčbě chronických zánětlivých revmatických onemocnění. Jedná se o chimerickou monoklonální protilátku proti TNF $\alpha$  (21). Její molekula je složena z 75% lidského a 25% myšního proteinu. Infliximab je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF $\alpha$  za vzniku stabilních komplexů (25).

### Mechanismus účinku:

Mechanismem účinku infliximabu je vazba na solubilní a transmembránovou formu TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  je tímto inaktivován a zbaven schopnosti vazby na buněčné receptory. Infliximab není schopen blokovat TNF $\beta$ , ovlivňuje nicméně další cytokiny a chemokiny, například interleukiny (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) (18). Infliximab v experimentu ovlivňuje migraci lymfocytů, snižuje expresi adhezivních molekul v buňkách endotelu synoviálních cév a ovlivňuje neoangiogenezi. U nemocných s revmatoidní artritidou byl též pozorován pokles sérových hladin IL-6 a C-reaktivní proteinu (21).

### Farmakokinetika:

Infliximab je třeba podávat intravenózní infuzí. Farmakokinetika léku po aplikaci závisí na velikosti dávky a souběžném podávání methotrexátu, resp. přítomnosti neutralizačních protilátek (tzv. humánních antichimerických protilátek – HACA protilátek). Biologický poločas eliminace infliximabu při podání dávky 3 mg/kg se pohybuje v rozmezí 8-9,5 dne. Kumulace nebyla při běžném podávání léku v intervalech 8 týdnů v dávce 1-10 mg infliximabu/kg pozorována (21).

Opakované podání chimerické protilátky může vést k indukci neutralizačních protilátek, které mohou snižovat intenzitu i délku trvání klinického efektu. Výskyt těchto protilátek u revmatoidní artritidy lze minimalizovat souběžným podáváním methotrexátu, který snižuje imunogenní potenciál infliximabu a zabraňuje syntéze těchto protilátek. Sérová koncentrace infliximabu po infuzi není methotrexátem bezprostředně ovlivněna, ale díky inhibici tvorby HACA protilátek klesá pomaleji a klinický účinek je intenzivnější a trvá déle (21).

Infliximab není metabolizován cytochromem P450 (CYP450), neovlivňuje tedy farmakokinetiku léčiv metabolizovaných tímto cytochromem. Riziko lékových interakcí je proto nízké. Přesný mechanismus eliminace infliximabu není dosud znám, ale nezměněný infliximab v moči detekován nebyl (21). Clearance ani distribuční objem nejsou významněji ovlivněny věkem ani pohlavím pacienta. Vliv hepatálního či renálního postižení na clearanci infliximabu není zcela dořešen (22, 25).



### Indikace:

Infliximab je indikován u pacientů s déletrvající i časnou RA v kombinaci s MTX. Zmírňuje příznaky onemocnění, inhibuje rentgenovou progresi choroby a zlepšuje funkci u pacientů se středně aktivní až velmi aktivní RA. V monoterapii je indikován u Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, ankylozující spondylitidy (AS) a psoriázy (1).

### Kontraindikace:

Kontraindikace léčby infliximabem jsou relativně velmi úzké a patří k nim: přítomnost závažného infekčního onemocnění (především tuberkulózy), přítomnost středně závažného a závažného srdečního selhávání (NYHA III, IV), a přítomnost hypersenzitivity na infliximab, jiné myší proteiny nebo pomocné látky v preparátu obsažené (8).

### Účinnost:

Jeho klinický efekt byl studován a potvrzen v několika randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích:

- Studie ATTRACT srovnávala účinnost infliximabu v různých dávkovacích schématech s placebem. Účinek byl nejvýraznější u vyšší dávky (10 mg/kg) infliximabu. Léčba byla účinná dlouhodobě. Dále bylo pozorováno u všech skupin s infliximabem zpomalení rentgenové progrese choroby.
- Studie ASPIRE sledovala účinnost infliximabu u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří doposud nebyli léčeni methotrexátem. Ve skupinách infliximabu byla méně rozsáhlá rentgenová progrese a zlepšila se fyzická funkce více než při monoterapii MTX. Výskyt nežádoucích účinků byl ve skupině infliximabu vyšší, nejčastěji se jednalo o pneumonie.
- Studie BeST se zabývala hledáním optimální strategie k udržení fyzické funkce a prevence rentgenové progrese u pacientů s časnou revmatoidní artritidou. Studie hodnotila čtyři terapeutické režimy - sekvenční monoterapii (skupina 1), „step-up“ kombinovanou terapii (skupina 2), „step-down“ strategii (skupiny 3 a 4) za užití prednisonu a methotrexátu nebo sulfasalazinu (skupina 3) nebo infliximabu s methotrexátem

(skupina 4). Snížení aktivity podle DAS 44 a remise byly ve všech čtyřech skupinách srovnatelné. Avšak rentgenová progresse byla méně závažná ve skupinách 3 a 4 než ve skupinách 1 a 2.

- Studie RRR (Remission induction by Remicade in Rheumatoid arthritis) se zabývala otázkou ukončení léčby infliximabu u pacientů v dlouhodobé remisi či s nízkou aktivitou. Podle autorů přerušení léčby k významné morfologické progresi nevedlo (21).
- Řadou klinických studií byla potvrzena vyšší účinnost kombinované terapie s methotrexátem oproti monoterapii (18).

#### Dávkování:

Infliximab se podává intravenózní infuzí. Infuze se po první aplikaci opakují za 2 a 6 týdnů a dále pak každých 8 týdnů. U RA podáváme obvykle infliximab v dávce 3 mg/kg hmotnosti současně s methotrexátem. Při nedostatečném efektu v průběhu dlouhodobé léčby je možné dávku zvýšit až na 10 mg/kg, případně zkrátit interval mezi podáními na 4-6 týdnů (1, 21).

#### Nežádoucí účinky a bezpečnost léčby:

Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infuzní reakce (bolesti hlavy, horkost, zvýšení teploty, horečka, třesavka, vyrážka, dušnost, hypotenze). Pokud se reakce objeví, je nutné zastavit infuzi a pacientovi podat intravenózně bisulepin, popř. hydrocortizon (200 mg). Pokud reakce odezní, je možné pokračovat v infuzi s nižší rychlostí. Při trvání nebo znovuobjevení symptomů je třeba podání léků opakovat. Může se objevit i pozdní reakce (za 24 hodin až 14 dní, nejčastěji mezi 5. a 7. dnem po infuzi) (21).

Bezpečnost dlouhodobé léčby a doporučeným opatřením k zajištění bezpečnosti léčby inhibitory TNF $\alpha$  je věnována samostatná kapitola.

### **11.1.2 ADALIMUMAB**

Další pokrok představuje vývoj plně humánní anti TNF $\alpha$  protilátky adalimumabu. Adalimumab strukturou molekuly odpovídá humánnímu imunoglobulinu (22, 25). Molekula adalimumabu neobsahuje žádné myší proteiny a její imunogenní potenciál

je proto ve srovnání s chimerickými monoklonálními protilátkami nižší (21). Získávání je rekombinantní technologií (phage display technology), která pracuje pouze s humánními sekvencemi (22, 25).

#### Mechanismus účinku:

Adalimumab se váže na volný TNF $\alpha$ , brání jeho vazbě na příslušné buněčné receptory a blokuje tak jeho biologické funkce. Vazba adalimumabu k TNF $\alpha$  je vysoce specifická, neváže se však na lymfotoxin TNF $\beta$ , ani ho neovlivňuje žádným jiným způsobem (21). Podávání adalimumabu snižuje jak hladiny interleukinů (IL-1 a IL-6), tak i hladiny metaloproteináz (18, 21). Po podání adalimumabu dochází u RA k rychlému poklesu reaktantů akutní fáze, zejména CRP a sedimentace erytrocytů (21).

#### Farmakokinetika:

Adalimumab se obvykle podává v jedné subkutánní injekci každé dva týdny. Po aplikaci je adalimumab vstřebáván pomalu, maximální koncentrace je dosaženo za 5 dní po injekci. Synoviální koncentrace se pohybuje v rozmezí 36-94 % koncentrace sérové. Průměrný biologický poločas eliminace adalimumabu při dávkování 40 mg/2 týdny je přibližně 14 dní s rozmezím 10-20 dní. Protilátky proti adalimumabu se vyskytují vzácně (méně než 1 %). Souběžná léčba methotrexátem prodlužuje biologický poločas eliminace zhruba o pět dní (21).

Hodnota celkové clearance je přibližně 12ml/h, není závislá na dávce léčiva, mírně se snižuje při současném podání MTX. Clearance se snižuje s věkem, zvyšuje se v přítomnosti protilátek proti adalimumabu a s rostoucí tělesnou hmotností pacienta (1). Nebyl dosud studován u dětí do 13 let a pacientů s postižením jaterních a ledvinných funkcí (21).

#### Indikace:

Adalimumab je indikován v léčbě aktivní revmatoidní artritidy při selhání léčby chorobu modifikujícími léky (21). Dále je indikován v léčbě AS, PsA, psoriázy, Crohnovy choroby a u JIA (od 14 let věku) (1).

### Kontraindikace:

Mezi kontraindikace můžeme zařadit: hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku, těžké infekce nebo aktivní tuberkulóza a středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III, IV) (29).

### Účinnost:

Klinická účinnost u revmatoidní artritidy byla prokázána v řadě klinických studií.

- ✓ Například studie ARMADA hodnotila účinnost adalimumabu v různých dávkách v kombinaci s MTX a porovnávala ji s MTX v monoterapii. Ze studie jasně vyplývá, že klinická odpověď byla statisticky významně lepší ve skupině adalimumabu.
- ✓ Studie STAR studovala účinnost adalimumabu u nemocných s revmatoidní artritidou s přetrvávající aktivitou při standardní terapii (chorobu modifikující léky, glukokortikoidy v nízkých dávkách, NSAID, analgetika). Účinnost adalimumabu v této studii opět významně převyšovala účinnost placeba. Frekvence nežádoucích účinků ani výskyt závažných infekcí se od placeba nelišil.
- ✓ Předmětem studie DE 019 bylo zhodnocení rentgenové progresy revmatoidní artritidy při léčbě adalimumabem v kombinaci a při léčbě samotným methotrexátem. Rentgenová progresy byla statisticky významně menší ve skupinách léčených adalimumabem.
- ✓ Otázku léčby časně revmatoidní artritidy adalimumabem a otázku účinnosti adalimumabu v monoterapii řešila studie PREMIER. Nejúčinnější byla opět kombinace adalimumab + methotrexát. Klinická odpověď na léčbu ve skupině monoterapie adalimumabem byla nižší než ve skupině monoterapie MTX (21).
- ✓ Studie PROWD prokázala snížení pracovní disability u pacientů s časnou RA po aplikaci kombinace inhibitoru TNF $\alpha$  a MTX oproti MTX samotnému (49).

### Dávkování:

Adalimumab se podává u revmatických onemocnění v dávce 40 mg subkutánně jednou za dva týdny, výjimečně lze podat v indikovaných případech i 40 mg jednou týdně. Adalimumab podáváme v monoterapii nebo v kombinaci s MTX, přičemž účinnost kombinace je u revmatoidní artritidy vyšší (21).

### Nežádoucí účinky:

Léčba je tolerována ze strany pacienta obvykle velmi dobře. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou reakce po aplikaci injekce (v klinických studiích cca 15 %), která bývají přechodné, dále se mohou vyskytovat bolesti hlavy, nauzea, průjem, svědění, exantém aj (21).

Bezpečnost dlouhodobé léčby a doporučeným opatřením k zajištění bezpečnosti léčby inhibitory TNF $\alpha$  je věnována samostatná kapitola.

## **11.1.3 GOLIMUMAB**

Golimumab představuje další látku, která rozšiřuje spektrum inhibitorů TNF $\alpha$ . Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku (30) IgG1, která byla vyvinuta pomocí linie hybridomových buněk myší technologií rekombinace DNA (29).

### Mechanismus účinku:

Molekuly golimumabu vytváří stabilní komplexy se solubilní i transmembránovou formou lidského TNF $\alpha$  (21, 29), čímž neutralizuje jeho biologické účinky, např. TNF $\alpha$  produkovanou expresi adhezivních molekul, sekreci IL-6, IL-8 a GM-CSF. Snižuje sérové hladiny CRP, IL-6, intracelulárních adhezivních molekul 1 (ICAM-1), matrixové metaloproteinázy-3, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) i hladiny TNF $\alpha$  (21, 29).

### Farmakokinetika:

Golimumab lze aplikovat subkutánní formou. Biologický poločas eliminace golimumabu je 7-20 dní (30). Odhadovaná biologická dostupnost po subkutánní aplikaci představuje 53 % (32). Clearance golimumabu je ovlivněna tělesnou hmotností, přítomností protilátek proti golimumabu, sérovou hladinou C-reaktivního proteinu

a kouření. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce mezi golimumabem a methotrexátem, glukokortikoidy či nesteroidními antirevmatiky (21). Sérová hladina golimumabu je u pacientů, současně užívajících methotrexát, o 30 % vyšší, což může souviset s inhibicí syntézy protilátek proti golimumabu (21, 29).

#### Indikace:

Golimumab je indikován pro dospělé pacienty se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou, u kterých se neprojevil dostatečný účinek předchozí terapie léky modifikujícími průběh choroby, preferenčně methotrexátu (21, 29). Je dostatečně účinný i u nemocných, u kterých selhala léčba jiným inhibitorem TNF $\alpha$  (21). Obvykle se podává v kombinaci s methotrexátem. V monoterapii se používá u aktivní psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy (21, 29).

#### Kontraindikace:

Jedná se o: hypersenzitivitu na léčivou nebo pomocnou látku přípravku, těžké infekce nebo aktivní tuberkulózu a středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III, IV). Golimumab by neměl být podáván pacientům s aktivní infekcí. Vzplanutí nové infekce v průběhu terapie golimumabem je doporučováno léčbu přerušit a infekci dostat pod kontrolu adekvátní léčbou. Při podezření na latentní TBC by měl být kontaktován specialista na léčbu tuberkulózy a předem by měla být zahájena profylaktická terapie antituberkulotiky (29).

#### Účinnost:

U pacientů s RA byly provedeny tři velké randomizované klinické studie, které hodnotily účinek subkutánně podávaného golimumabu:

- Studie GO-BEFORE testovala podání golimumabu jako léku první linie pacientům v časně fázi nemoci, kteří do té doby nebyli léčeni methotrexátem (37). Studie potvrdila účinnost kombinované léčby golimumabem a methotrexátem u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, současně ukázala, že monoterapie golimumabem není účinnější než léčba samotným methotrexátem (21).

- Studie GO-FORWARD hodnotila účinnost a bezpečnost golimumabu v aktivní fázi nemoci navzdory terapii methotrexátem (38). Výsledky prodlouženého klinického hodnocení této studie prokázaly zlepšení fyzické funkce i kvality života při dlouhodobé léčbě golimumabu. U kombinované léčby bylo zjištěno zlepšení fyzické i mentální komponenty SF-36 a zvýšení pracovní produktivity. Dále bylo u kombinované léčby pozorováno výrazné zlepšení indexu HAQ (21).
- Studie GO-AFTER sledovala účinnost a bezpečnost golimumabu u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří měli nedostatečnou odpověď na předchozí léčbu inhibitory TNF $\alpha$  (39). Tato studie prokázala, že léčba golimumabem v kombinaci s terapií modifikující průběh choroby účinně snižuje příznaky a projevy aktivní RA a zlepšuje funkční schopnosti pacientů, u nichž byla zaznamenána nedostatečná odpověď na předchozí léčbu blokující TNF $\alpha$ . Lze předpokládat, že záměna jednoho inhibitoru TNF $\alpha$  za golimumab je účinná a dobře snášená (30).

#### Dávkování:

U revmatoidní artritidy se aplikuje golimumab subkutánně v dávce 50mg jednou za 4 týdny v kombinaci s MTX (21, 29). U starších pacientů není nutná úprava dávkování. Podávání golimumabu dětem a jedincům mladším 18 let se pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (29).

#### Nežádoucí účinky:

Reakce v místě vpichu injekce (erytém apod.) se vyskytuje u 6 % pacientů, nebývají však závažné. Nejčastějším vedlejším účinkem dlouhodobé léčby jsou infekce, zejména horních cest dýchacích (7,2 %). Závažné infekce se vyskytly u 1,4 % pacientů léčených golimumabem (21, 29). Jednalo se o tuberkulózu, sepse, pneumonie, invazivní mykotické a jiné oportunní infekce. Dále se může objevit mírné zvýšení jaterních enzymů, které je přechodné nebo po úpravě dávky či přerušení léčby odezní (21).

U pacientů léčených golimumabem byl výskyt lymfomů a nemelanomových karcinomů kůže ve srovnání s frekvencí v běžné populaci vyšší, výskyt ostatních

malignit odpovídá výskytu v běžné populaci. Riziko malignity je vyšší u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem (21).

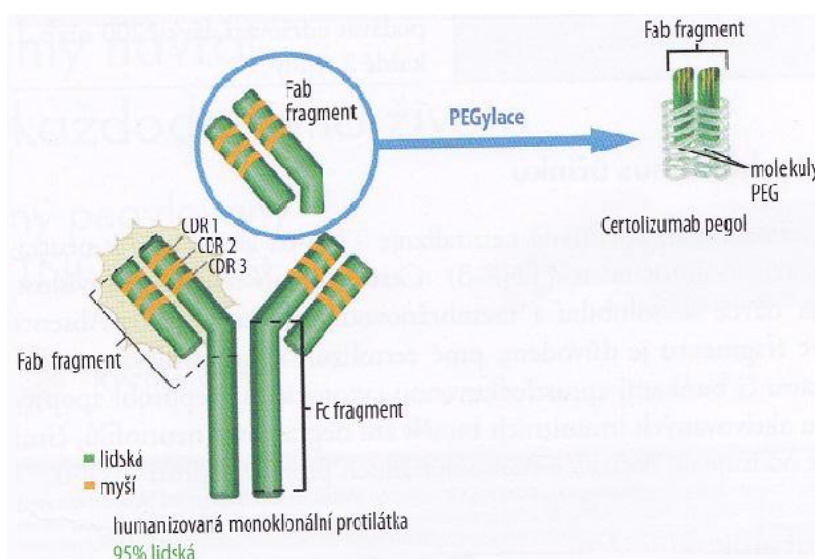
Celkový bezpečnostní profil se shoduje s charakterem nežádoucích účinků po podání ostatních inhibitorů TNF $\alpha$  (29).

Poznámka:

Při léčbě golimumabem byla u pacientů prokázána významně lepší funkční schopnost a menší míra únavy. Výhodou golimumabu je pohodlnější dávkovací schéma oproti ostatním preparátům ze stejné skupiny (29, 30).

### 11.1.4 CERTOLIZUMAB PEGOL

Certolizumab je další typ monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$  nové generace. Na rozdíl od ostatních preparátů neobsahuje Fc část imunoglobulinu. Obsahuje pouze Fab fragment (fragment antigen binding) humanizované monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$ , na který jsou navázány 2 molekuly polyetylenglykolu (Obr. 6). Tato vazba příznivě ovlivňuje farmakokinetiku léku (prodlužuje biologický poločas eliminace na cca 14 dnů) i jeho farmakodynamiku a mechanismus účinku (21, 31, 33).



Obr. 6: Schéma molekuly certolizumab pegolu

Převzato z: Olejárová M. (2010)



### Mechanismus účinku:

Certolizumab selektivně neutralizuje TNF $\alpha$ , ale nevede k neutralizaci lymfotoxinu- $\alpha$  (TNF $\beta$ ) (21). Reaguje v závislosti na dávce se solubilní i membránovou formou TNF $\alpha$ . Absence Fc fragmentu je důvodem, proč certolizumab neaktivuje komplement, nepůsobí degranulaci neutrofilů a nevyvolává buňkami nebo protilátkami zprostředkovanou cytotoxicitu a nezpůsobuje apoptózu aktivovaných imunitních buněk, čímž se odlišuje od ostatních monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$  (21, 31, 33). Podobně jako adalimumab nebo infliximab, ale ne etanercept, inhibuje certolizumab pegol téměř úplně uvolňování IL-1 $\beta$  z lipopolysacharidem stimulovaných monocytů, což může dále přispívat k jeho účinnosti při tlumení zánětu (33).

### Farmakokinetika:

Po subkutánním podání vrcholí plazmatické koncentrace certolizumab pegolu mezi 54 a 171 hodinami po injekci, biologická dostupnost po subkutánním podání je přibližně 80 % ve srovnání s intravenózním podáním. Kovalentní vazba proteinů na polyetylglykol prodlužuje eliminaci certolizumabu (snížení vylučování ledvinami, snížení proteolýzy, snížení imunogenicity). Biologický poločas eliminace je cca 14 dní, není závislý na dávce. Ovlivňuje ho však přítomnost protilátek proti certolizumab pegolu a tělesná hmotnost pacienta. Clearance certolizumab pegolu se v přítomnosti protilátek zvyšuje přibližně trojnásobně. U pacientů s váhou 70 kg je clearance o 29 % nižší než clearance pacienta s hmotností 40 kg a o 30 % vyšší než clearance nemocného s váhou 120 kg (21).

U starších pacientů a nemocných s lehkou poruchou renálních funkcí není nutné dávku redukovat. U středně těžkých a těžkých poruch funkce ledvin nebyl certolizumab dosud zkoušen (21).

### Indikace:

Certolizumab pegol je indikován v kombinaci s methotrexátem v léčbě středně závažné až závažné formy aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, které mají nedostatečnou odpověď na léčbu chorobu modifikujícími léky včetně MTX. Lze jej podat i v monoterapii při intoleranci nebo kontraindikaci MTX (21, 31). Jeho indikace

se zřejmě ještě rozšíří, je totiž prokázána účinnost i u Crohnovy choroby (indikace je schválena v USA a ve Švýcarsku) (31).

#### Účinnost:

Účinnost certolizumabu v léčbě RA a bezpečnost léčby byla hodnocena ve třech zásadních studiích:

- ❖ Studie FAST4WARD (34) potvrdila účinnost monoterapie certolizumabu, kdy došlo k významnému snížení aktivity onemocnění a k funkčnímu zlepšení.
- ❖ Studie RAPID 1 (36) prokázala účinnost kombinace certolizumabu s MTX u pacientů s nedostatečným efektem samotného methotrexátu – došlo k významné odpovědi klinické, funkční i radiologické.
- ❖ Studie RAPID 2 (35) potvrdila účinnost kombinace certolizumabu s MTX oproti monoterapie MTX u časně RA – podobně jako v RAPID 1 došlo k významné odpovědi klinické, radiologické i funkční (31, 46).

U pacientů s RA, kteří absolvovali studie RAPID 1 a RAPID 2 byla provedena analýza hodnotící pracovní produktivitu těchto nemocných. Z analýzy vyplynulo, že kombinace methotrexátu s certolizumabem významně pozitivně ovlivňuje pracovní produktivitu nemocných. Došlo ke snížení počtu zameškaných dní pro nemoc a počtu dní se sníženou pracovní produktivitou alepoň o polovinu. Významně se zvýšila i kvalita života pacienta (více dní strávených s rodinou či aktivitami volného času) (21).

Na základě studie FAST4WARD se jeví monoterapie certolizumabu jako dostatečně účinná, kombinace s MTX není nezbytně nutná, představuje tedy pouze účinnou alternativu pro nemocné, kteří netolerují methotrexát, event. jiné chorobu modifikující léky (21).

#### Dávkování:

Doporučená dávka u revmatoidní artritidy je 400 mg s.c. (ve 2 denních dávkách po 200 mg) v týdnu 0, 2 a 4 a dále 200 mg s.c. každé 2 týdny (21, 31).

### Nežádoucí účinky:

V místě vpichu se může vyvinout lehká reakce (erytém, svědění, hematom, bolest, otok nebo podlitina) (21).

Dlouhodobá léčba je zatížena rizikem infekcí včetně tuberkulózy a oportunních infekcí (např. histoplazmóza, nokardióza, kandidiáza), nemocné je proto třeba před započatím léčby vyšetřit na přítomnost latentní tuberkulózy a dlouhodobě sledovat. Při vzniku nové závažné infekce je nutné léčbu certolizumabem po dobu trvání infekce přerušit (21).

Při léčbě certolizumabem může také dojít k reaktivaci viru hepatitidy B u pacientů, kteří jsou chronickými nosiči tohoto viru, proto je třeba před zahájením léčby vyšetřit sérologii hepatitidy B a nemocným s prokázanou hepatitidou B je třeba podávat s maximální opatrností (21).

Dlouhodobá léčba zvyšuje riziko vzniku malignit (nejvyšší riziko je u nemocných s CHOPN a kuřáků) a riziko progresu městnavého srdečního selhání (21).

Vzácně se popisují v souvislosti s léčbou hematologické poruchy (pancytopenie včetně aplastické anemie, trombocytopenie, leukopenie), demyelinizační poruchy, křeče (21).

Léčba může dále vyvolat vznik antinukleárních protilátek, méně často lupus-like syndrom, může být prodloužen aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) u pacientů bez abnormalit koagulace (21).

### **11.1.5 ETANERCEPT**

Etanercept (ETN) je fúzovaný protein, jehož molekula se skládá ze dvou receptorů pro TNF $\alpha$  navázaných na Fc fragment humánního imunoglobulinu. Fc fragment imunoglobulinu, obsažený v molekule etanerceptu, prodlužuje poločas etanerceptu v séru (21).

### Mechanismus účinku:

Působí jako kompetitivní inhibitor vazby TNF $\alpha$  na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje jeho biologickou aktivitu (21).

### Farmakokinetika:

Etanercept se podává subkutánně. Z místa aplikace se vstřebává poměrně pomalu, maximální koncentrace po jednotlivé dávce je dosaženo přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při pravidelném dávkování 2x týdně se koncentrace ustálí a je přibližně dvojnásobná než koncentrace po jednotlivé dávce. Vylučování etanerceptu je rovněž pomalé, biologický poločas eliminace je zhruba 70 hodin (21).

U pacientů s poruchami ledvin a jater se kinetika etanerceptu výrazněji nemění. Renální a jaterní poruchy tedy nevyžadují změnu dávkování. U pacientů starších 65 let se kinetika léků také nemění, a proto není úprava dávkování u starších nemocných nutná. Methotrexát farmakokinetiku etanerceptu neovlivňuje (21).

### Indikace:

Podobně jako ostatní inhibitory TNF $\alpha$  je indikován u aktivní RA při selhání léčby chorobu modifikujícími léky z důvodu nedostatečného účinku nebo intolerance. Mezi jeho další indikace patří: AS, PsA a JIA (polyartikulární forma) (21).

### Účinnost:

Etanercept snižuje aktivitu revmatoidní artritidy, zlepšuje funkci a kvalitu života nemocných s revmatoidní artritidou a zpomaluje také její rentgenovou progresi (21).

Také účinnost etanerceptu byla zkoumána v několika studiích, např.

- Studie TEMPO dokazuje, že etanercept je možné podávat v monoterapii, nicméně jeho účinnost v kombinaci s methotrexátem je vyšší.
- Studie ADORE se zabývala otázkou, zda je výhodnější u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou s nedostatečným účinkem methotrexátu etanercept přidat do kombinace nebo jej za methotrexát zaměnit. Autoři došli k závěru, že jsou u těchto pacientů možné obě varianty (21).

Klinická odpověď na léčbu etanerceptem je závislá na stádiu, resp. délce trvání choroby. Všechny klinické studie prokázaly u pacientů s RA zlepšení funkce, nicméně u pacientů s časnou revmatoidní artritidou je zlepšení funkce při léčbě etanerceptem výraznější než u nemocných v pokročilém stádiu revmatoidní artritidy. Odpověď

naopak není ovlivněna věkem, starší nemocní odpovídali na léčbu etanerceptem stejně jako mladší populace, rovněž i výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný (21).

#### Dávkování:

Etanercept se podává subkutánní injekcí. Pacientům s revmatoidní artritidou se podává dvakrát týdně 25 mg nebo alternativně jednou týdně 50 mg. V léčbě dětských pacientů lze etanercept podávat již od 4 let (v léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, 1x za 3-4 týdny). Může být podáván v monoterapii i v kombinaci s MTX (26).

#### Nežádoucí účinky:

Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou lokální reakce v místě vpichu, častější jsou v prvním měsíci léčby. Většinou jsou mírné a přechodné, trvají 3-5 dní a spontánně odeznívají, v závažných případech je možné reakci tlumit lokálními glukokortikoidy nebo antihistaminiky (21).

Problematikou bezpečnosti dlouhodobé léčby inhibitorů TNF $\alpha$  se zabývá následující kapitola.

### ***Bezpečnost dlouhodobé léčby inhibitorů TNF $\alpha$***

Léčba biologickými léky je zpravidla dobře tolerována a přerušení léčby pro nežádoucí účinky je méně časté než u tradičních DMARDs (47). Mezi hlavní rizika terapie patří infúzní reakce nebo reakce v místě vpichu, infekce, autoimunitní projevy, neurologické projevy typu demyelinizačních onemocnění, malignity, hematologické komplikace s pancytopenií a městnavé srdeční selhání (17).

Infúzní reakce a reakce v místě vpichu jsou asociovány s imunogenicitou preparátů a jsou většinou jen mírné. Jsou charakterizovány vznikem erythému, svěděním, bolestí a otokem. Vzácně se mohou vyskytnout závažné reakce, především při intravenózní aplikaci infliximabu, které vyžadují intenzivní terapii a jsou absolutní kontraindikací dalšího podávání. Tyto příhody jsou způsobeny, hlavně alergickou reakcí na myší protein obsažený v molekule infliximabu, s čímž souvisí i tvorba protilátek proti infliximabu, jež vede ke snížení účinnosti léčby. U plně humaní monoklonální protilátky anti-TNF $\alpha$  adalimumabu se problém imunogenicity preparátu nevyskytuje (17).

Mezi závažné neurologické komplikace terapie lze zařadit výskyt demyelinizačních chorob typu roztroušené sklerózy a záchvatovitých onemocnění. Vzácně byla popsána i neuritida optiku, retrobulbární neuritida a periferní neuropatie. Proto je doporučováno neaplikovat anti-TNF $\alpha$  terapii nemocným s anamnézou demyelinizačního onemocnění, zejména roztroušené sklerózy a u rizikových pacientů je vhodné při léčbě sledovat MRI mozku (17).

K nejčastějším komplikacím léčby anti-TNF $\alpha$  patří běžné infekce, zejména horních cest dýchacích (20 %). Méně často se objevuje pyelonefritida, pneumonie, celulitida a sepse. Vzácněji se vyskytuje histoplazmóza, listerióza, aspergilóza, kryptokoková infekce a kokcidiodomykóza. Nejzávažnější komplikací je možnost vzplanutí latentní TBC infekce. Blokádou efektu TNF $\alpha$  vede k blokáde fyziologického obranného účinku TNF $\alpha$  a tím ke zvýšení rizika manifestace latentní infekce TBC. U pacientů, kteří trpí akutní nebo chronickou infekcí (sinusitida, pyelonefritida, bronchiektázie, recidivující septické stavy) se nedoporučuje anti-TNF $\alpha$  terapii zahajovat (17).

Ačkoliv první metaanalýzy randomizovaných studií nasvědčovaly možnému riziku nádorových onemocnění u pacientů s RA, léčených biologickou léčbou, data z několika rozsáhlých databází a registrů biologické léčby zvýšené riziko malignit zatím nepotvrzují. Tudiž odpověď na otázku zda léčba antagonisty TNF $\alpha$  zvyšuje riziko vzniku, progresu či reaktivace nádorových onemocnění zatím stále neznáme (16).

## **11.2 Terapie ovlivňující B lymfocyty**

Pacientům, kteří neodpovídají nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na terapii inhibitory TNF $\alpha$  můžeme nabídnout jinou alternativu biologické léčby. Jedná se o biologické léky, které působí odlišným mechanismem účinku (1).

K ovlivnění zánětlivého procesu dochází prostřednictvím deplece B buněk. B buňky hrají důležitou roli v patogenezi RA. Působí jako antigen prezentující buňky a poskytují kostimulační signál nutný pro buněčnou klonální expanzi a efektivní funkci. B buňky produkují v synoviální membráně prozánětlivé cytokiny a chemokiny i revmatoidní faktory. Dochází k aktivaci komplementu a propagaci zánětlivé kaskády (1).

CD (diferenciační skupina) 20 je povrchový antigen téměř výlučně exprimovaný na B buňkách. Je přítomen na tzv. pre B buňkách a zralých B buňkách, není přítomen na kmenových buňkách, dendritických a plasmatických buňkách. Při terapeutické intervenci prostřednictvím protilátky proti CD20 dojde k depleci B buněk, ale ne k významnému poklesu imunoglobulinů (ty dále produkují plasmatické buňky). Kmenové buňky zajistí po asi 4-6 měsících návrat periferních buněk (1).

### **11.2.1 RITUXIMAB**

Rituximab je chimerická monoklonální protilátka proti antigenu CD20 B buněk, která je složena z variabilních myších částí a lidské IgG1 konstatní oblasti. Rituximab vede k apoptóze B buněk a jejich depleci. Tento účinek rituximabu je využíván v léčbě ne Hodgkinských lymfomů z B buněk a revmatoidní artritidy. Ve stadiu klinického zkoušení jsou i další indikace např. systémový lupus erythematosus (21).

#### Mechanismus účinku:

Rituximab se specificky váže na antigen CD20, jenž se vyskytuje na pre-B a B lymfocytech, na kterých je exprimován ve více než 95 %. Nachází se na normálních i maligně transformovaných B-lymfocytech, není přítomen na žádných dalších buňkách včetně hematopoetických kmenových buněk, pro-B-buněk a normálních plasmatických buněk (21).

Rituximab se svým Fab fragmentem váže na CD20 antigeny na povrchu B lymfocytů, jeho Fc část spustí další imunitní reakce, které vedou k lýze B buňky. Možným mechanismem je cytotoxická reakce účinkem komplementu, dále pak protilátkami zprostředkovaná cytotoxická reakce, závislá na aktivaci či více Fc receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Vazba rituximabu na antigen CD20 vyvolává apoptózu těchto buněk (21).

Po infuzi rituximabu bezprostředně dochází k hluboké depleci B lymfocytů v periferní krvi. Počet lymfocytů začne znovu stoupat od 24. týdne a k obnovení populace B buněk dochází zhruba do 40 týdnů (21).

### Farmakokinetika:

Po podání jedné léčebné série dvou infuzí rituximabu v dávce 1000 mg/infuzi v odstupu dvou týdnů byl průměrný biologický poločas eliminace 20,8 dne s rozmezím 9-36 dní. Farmakokinetika závisí na velikosti tělesného povrchu a pohlaví, u mužů byla pozorována i po přepočtu na tělesný povrch rychlejší clearance než u žen, úprava dávkování však s ohledem na pohlaví nutná není. Nejsou dosud k dispozici jak údaje u pacientů s hepatální lézí nebo renální insuficiencí, tak data při opakovaném podání (21).

### Indikace:

V České republice je rituximab lékem druhé linie. Jeho podání je indikováno:

- Pokud má nemocný neadekvátní odpověď na léčbu pomocí blokády TNF (selhání léčby, nežádoucí účinky). Výjimečně může být zvážena terapie rituximabem před TNF blokádou, a to v případě, že jsou jasné kontraindikace anti-TNF léčby, a zejména tehdy, když má pacient v anamnéze B lymfocytární lymfom (20).
- Aktivita choroby by měla být hodnocena jako vysoká (DAS 28 skóre > 3,9) (64).
- Léčba je podávána v kombinaci s MTX.
- U pacientů, kteří iniciálně zareagovali na léčbu, a vykáží opět zhoršení nemoci, může být zváženo opakování léčby. To je možné nejdříve po 24 týdnech od předchozí léčby rituximabem. Dávkovací schéma je stejné.
- K redukci frekvence a závažnosti infuzních reakcí se doporučuje podávat 100 mg i.v. methylprednisolonu 30 minut před infuzí rituximabu (20).

Před léčbou je třeba provést rutinní biochemické vyšetření, vyšetření koncentrace imunoglobulinů, vyloučení hepatitidy B, odebrat pečlivou anamnézu a provést RTG plic (1).

### Účinnost:

I účinnost rituximabu byla kontrolována několika randomizovanými studiemi:



- Studie Emeryho et al. testovala pacienty s aktivní RA refrakterní k dosavadní léčbě včetně methotrexátu. Pacienti byli zařazeni do skupin: monoterapie MTX, monoterapie s rituximabem, kombinace rituximab s CFA anebo kombinace rituximab a MTX. Všechny režimy s rituximabem byly účinnější než monoterapie methotrexátem. Kombinace rituximabu s MTX byla stejně účinná jako kombinace s cyklofosfamidem, ale s lepší tolerancí (21).
- Studie DANCER měla za cíl ověřit účinnost různých dávkování rituximabem i účelnost podávání glukokortikoidů v období kolem infuze. Z výsledků vyplynulo dávkování 2x 1000 mg i.v. v odstupu dvou týdnů při současném premedikaci glukokortikoidy i.v. před infuzí (1).
- Studie Reflex se zabývala pacienty, u kterých selhala léčba alespoň jedním anti-TNF lékem. Z výsledků vyplynula lepší účinnost kombinované léčby než monoterapie MTX. Bylo prokázáno zlepšení ukazatele kvality života, únavnosti a zpomalení RTG progresu u pacientů léčených rituximabem. Léčba byla spojena s rychlou deplecí CD19 pozitivních B buněk, návrat B buněk do periferie nastával mezi 16-20 týdnem (1).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost léčby rituximabem byla studována v prodloužených fázích výše uvedených studií. Ukázalo se, že opakování léčby je spojeno spíše s lepší tolerancí při zachování stejného účinku. Interval mezi první a další sérií není zatím jednoznačně definován (neměl by být podáván dříve než ve 24. týdnu, většinou se opakuje v 32-35. týdnu). K exacerbaci artritidy docházelo častěji u nemocných, u kterých se počet B buněk normalizoval (21).

#### Dávkování:

Jsou podávány dvě intravenózní infuze s 1000 mg rituximabu s odstupem 14 dní. Třicet minut před infuzí je třeba podat 100 mg methylprednisolonu i.v. Současně je třeba podávat MTX 1x týdně (1, 21).

Pokud pacient užíval etanercept nebo adalimumab, je doporučovaná 4 týdenní „wash out“ perioda před zahájením léčby rituximabem, v případě předchozí terapie infliximabem 8 týdnů (22).

### Nežádoucí účinky:

*Infuzní reakce:* Infuzní reakce jsou relativně časté (cca 15 %), nebývají však závažné, přičemž jejich výskyt významně snižuje premedikace i.v. glukokortikoidy (3 %). Mohou se projevovat svěděním, horečkou, vyrážkou, urtikou, zimnicí, třesavkou, kýcháním, angioneurotickým edémem, kašlem, bronchospasmem, hypotenzí i hypertenzí. Riziko infuzních reakcí se při opakovaném podání snižuje.

*Infekce:* Nejčastěji se jedná o respirační a močové infekce. Nebylo prokázáno zvýšené riziko reaktivace latentní tuberkulózy a oportunních infekcí. Riziko infekce se při opakovaném podání nezvyšuje, zvyšuje se při prolongované depleci B lymfocytů a při významném snižování gamaglobulinů IgM a IgG. Rituximab by proto neměl být podáván nemocným s akutními infekcemi nebo pacientům s imunodeficity. Opatrnost je třeba u nemocných s anamnézou častých a chronických infekcí.

*Kardiovaskulární příhody:* Výskyt kardiovaskulárních příhod je podle studií srovnatelný s placebem.

*Neurologická onemocnění:* Vzácně se může vyskytnout progresivní multifokální leukoencefalopatie.

*Kožní reakce:* U nemocných s RA byla pozorována manifestace psoriázy.

*Neutropenie:* Rovněž vzácně se může vyskytnout opožděná neutropenie (21).

### Sledování bezpečnosti léčby:

Před zahájením léčby je vhodné vyšetřit KO+diff, jaterní aminotransferázy, kreatinin a moč+sediment. Doporučuje se také stanovit hladiny IgM, IgA, a IgG. Nemocné je potřeba dále vyšetřit na přítomnost virové hepatitidy. Také je třeba opatrnosti u protilátky proti antigenu jádra viru hepatitidy B (anti-HBc) pozitivních pacientů. Během léčby je nutné monitorovat povrchový antigen virové hepatitidy B (HbsAg) i další parametry reaktivace hepatitidy B, zatímco cílený screening na latentní TBC není nutné provádět (21).

Kontrola laboratorních parametrů je vhodné provést v odstupu 4 týdnů, frekvence dalších kontrol určuje souběžná léčba chorobu modifikující léky. Hladiny imunoglobulinu kontrolujeme při vzniku infekce a před zahájením opakované léčby (21).

### **11.3 Terapie ovlivňující T lymfocyty**

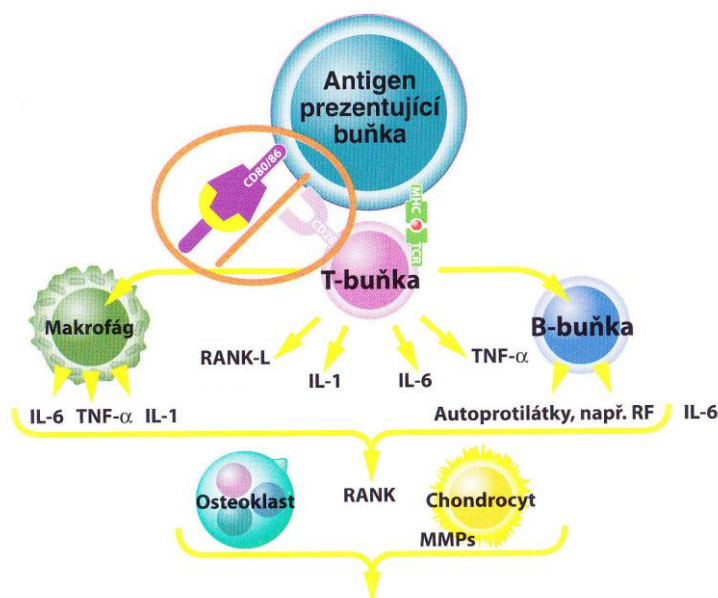
Aktivace T buněk hraje velmi důležitou úlohu v patogenezi RA. Pro úplnou aktivaci T buňky potřebují antigen specifický signál a kostimulační signál. Jedním z kostimulačních signálů je interakce CD80 a CD86 na antigen prezentujících buňkách s CD28 na T buňkách. V přítomnosti optimálního T buněčného receptoru a CD28 T buňky proliferují a produkují cytokiny, které spouštějí další zánětlivý proces. Bez CD28 signálu není T buněčná aktivace optimální a T buňky špatně odpovídají na následující stimulační signály a mohou propadnout apoptóze. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen (CTLA4) je přítomen na povrchu membrány T buněk vždy po jejich aktivaci. Snižuje aktivaci T buněk tím, že má vyšší afinitu k CD80/CD86 než k CD28 (1).

#### **11.3.1 ABATACEPT**

Abatacept je plně humánní, solubilní rekombinantní fúzovaný protein, složený z extracelulární domény lidského CTLA4 a fragmentu Fc části lidského IgG1, jenž není schopen aktivovat komplement. (1, 21, 45).

##### Mechanismus účinku:

Abatacept se kompetitivně váže na molekuly CD80/86, čímž selektivně inhibuje vazbu molekul CD80 a CD86 na receptor CD28 na T lymfocytu a zabraňuje úplné aktivaci a proliferaci T buněk a snižuje tak tvorbu antigen-specifického TNF $\alpha$ , interferonu- $\gamma$ , a IL-2 (Obr. 7). V závislosti na dávce snižuje též sérové hladiny solubilního receptoru pro IL-2, sérového IL-6, RF a CRP. Dále snižuje sérové hladiny metaloproteinázy 3 a inhibuje činnost osteoklastů (21).



Obr. 7 Schéma účinku abataceptu u revmatoidní artritidy

Převzato z: Olejárová M. (2010)

#### Farmakokinetika:

Po intravenózní infuzi abatacept se vylučuje z těla se středním biologickým poločasem 13,1 dne s rozmezím 8-25 dní. Systémová akumulace abataceptu nebyla při standartním dávkování pozorována. Clearance abataceptu se mírně zvyšuje se zvyšující se tělesnou hmotností. Není však ovlivněna věkem, pohlavím nebo souběžnou léčbou methotrexátem, NSAID, glukokortikoidy či antagonisty TNF $\alpha$  (45).

U dětí je clearance abataceptu po podání dávky 10 mg/kg, přepočtené na výchozí hmotnost, vyšší a průměrný biologický poločas eliminace je u dětí o něco kratší (11,4 dne), intervaly podávání infuzí zůstávají stejné jako u dospělých (21).

#### Indikace:

Indikací k léčbě abataceptem je středně těžká až těžká aktivní RA v kombinaci s MTX u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď nebo nesnášeli alespoň jeden TNF $\alpha$  blokátor. Dle ČRS je třeba vysoké aktivity choroby (DAS 28 > 3,9) a selhání alespoň jednoho anti-TNF přípravku (45).

Lék je možno nasadit okamžitě po ukončení anti TNF $\alpha$  léčby bez „wash out“ periody. Měl by být podáván v kombinaci s MTX (22).

### Kontraindikace:

Kontraindikace podání je hypersenzitivita na léčivou látku a pomocnou látku, dále těžká infekce a oportunní infekce, gravidita (1). Zvýšené riziko zhoubných onemocnění zatím nebylo ve studiích pozorováno, ale přesto je podle posledních doporučení abatacept kontraindikován u nemocných se zhoubným nádorovým onemocněním v posledních 5 letech s výjimkou kompletně odstraněného nemelanomového nádoru kůže (21).

### Účinnost:

Efekt abataceptu u RA byl sledován v řadě randomizovaných, prospektivních, klinických studií, které prokázaly jeho velmi dobrou klinickou účinnost při srovnání s placebem, MTX či s infliximabem. Jedna klinická studie také dokázala, že abatacept významně zpomaluje rentgenovou progresi, zlepšuje fyzickou funkci a kvalitu života nemocných s revmatoidní artritidou (45).

- Studie AIM probíhala u nemocných s aktivní RA i přes terapii MTX. Pacientům byl podáván abatacept v kombinaci s MTX. Studie potvrdila, že podání abataceptu vede ke zlepšení příznaků nemoci, zpomalení rentgenové progresi a funkční schopnosti.
- Studie ATTAIN hodnotila efekt léčiva u nemocných s aktivní RA nedostatečně reagující na léčbu blokátory TNF $\alpha$ . I tato studie potvrdila účinnost podání abataceptu.
- Studie ASSURE hodnotila bezpečnost abataceptu v dávkování 10 mg/kg u nemocných s aktivní RA, kteří nedostatečně reagovali na léčbu biologickými i nebiologickými léky modifikujícími průběh choroby. Tato studie ukázala častější výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupinách s biologickou terapií, což se stalo jedním z podkladů k doporučení nepodávat abatacept současně s jinými biologickými léky.

- Studie ATTEST porovnávala účinnost abataceptu, infliximabu a placebo u pacientů s nedostatečným efektem methotrexátu. Účinnost abataceptu se signifikantně nelišila od účinnosti infliximabu, ale u abataceptu byl registrován nižší počet závažných nežádoucích účinků, včetně infekcí a infuzních reakcí (45).

#### Dávkování:

Abatacept se aplikuje formou 30 minutové intravenózní infuze podle tělesné hmotnosti pacienta. U nemocných s hmotností do 60 kg se podává intravenózně 500 mg, s hmotností mezi 60-100 kg 750 mg, nad 100 kg pak 1 000 mg abataceptu. Obecně se tedy dává 10 mg/kg. Po prvním podání se abatacept podává dále po 2 a 4 týdnech od první infuze a poté vždy po 4 týdnech (45).

Dávku není nutno upravovat u starších nemocných ani při souběžné léčbě dalšími léky revmatoidní artritidy (ostatní DMARD, glukokortikoidy, NSAID apod.) (1, 21).

#### Nežádoucí účinky:

*Infuzní reakce.* Během infuze abataceptu se mohou vyskytnout běžné infuzní, event. poinfuzní reakce, např. bolesti hlavy, hypertenze, hypotenze, dušnost, exantém, únava, slabost apod.

*Infekce.* Při dlouhodobé léčbě je zvýšeno riziko nejčastěji infekcí respiračních a močových, ale i závažných bakteriálních infekcí. Nebylo však zatím zjištěno zvýšení rizika reaktivace latentní tuberkulózy. Respirační infekce jsou častější u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Dále se mohou objevit trávicí obtíže (nauzea, bolesti břicha, průjem), poruchy funkce jater (zvýšení jaterních enzymů), případně reaktivace hepatitidy B.

*Malignita.* Zvýšené riziko zhoubných onemocnění zatím nebylo pozorováno (21).

#### Bezpečnost léčby:

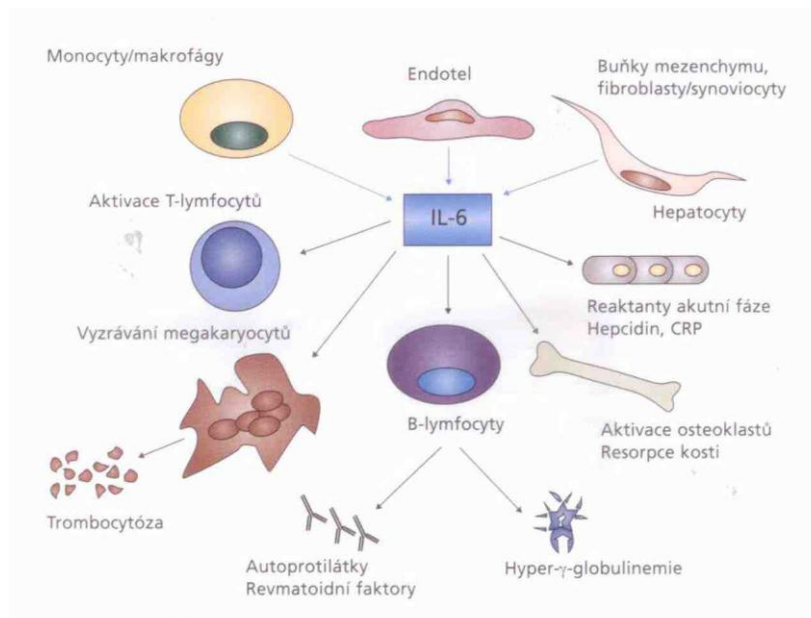
Před zahájením léčby je třeba provést anamnézu a klinické vyšetření, standardní laboratorní vyšetření (krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, jaterní enzymy, kreatinin a moč), screening latentní TBC a sérologii virových hepatitid B, C (1, 21). Kontrolní hematologická a biochemická vyšetření se doporučuje zopakovat s odstupem

2 a 4 týdnů a dále jednou za 8-12 týdnů, podobně jako u léčby samotným methotrexátem (21).

Není doporučována kombinace abataceptu a ostatních biologických léků z důvodů vzestupu počtu nežádoucích účinků léčby, zejména infekcí. Během léčby abataceptem a tři měsíce po jejím ukončení se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami (1).

### **11.4 Inhibice interleukinu 6**

Interleukin-6 je pleiotropní cytokin, který je schopen ovlivňovat různé buněčné řady a významně se podílet na regulaci imunitní odpovědi (Obr. 8). IL-6 je glykopeptid produkovaný mononukleáry, fibroblasty a endoteliálními buňkami. Jeho tvorba je stimulována IL-1, IL-2, TNF $\alpha$  a interferony. Receptory pro interleukin-6 (IL-6R) na svém povrchu exprimují T lymfocyty, aktivované B lymfocyty a hepatocyty. Existuje transmembránová i solubilní forma receptoru pro IL-6. Při akutním zánětu vyvolá IL-6 horečku a stimuluje v hepatocytech tvorbu reaktantů akutní fáze včetně fibrinogenu, CRP a sérového amyloidového proteinu A. IL-6 aktivuje buňky endotelu a prostřednictvím chemokinů ovlivňuje migraci neutrofilů do místa zánětu. U nemocných s RA jsou zvýšené koncentrace IL-6 v séru i synoviální tekutině a zvýšení koreluje s laboratorní zánětlivou aktivitou. Prostřednictvím účinku IL-6 na B lymfocyty dochází k hypergamaglobulinemii a produkci autoprotilátek (RF a dalších). IL-6 ovlivňuje ale i T lymfocyty a v důsledku tohoto působení je zodpovědný za chronický zánět u RA (1, 50).



Obr. 8 Schéma pleiotropního účinku interleukinu-6 u revmatoidní artritidy

Převzato z: Olejárová M. (2010)

### 11.4.1 TOCILIZUMAB

Tocilizumab je humanizovaná protilátka proti receptoru pro IL-6 třídy IgG. Chimerická molekula tocilizumabu je složena z myší protilátky proti humánnímu IL-6, která je rekombinantní technologií navázána na lidský imunoglobulin IgG1 (21).

#### Mechanismus účinku:

Tocilizumab se váže specificky na solubilní i membránovou část receptoru pro IL-6 a tím inhibuje přenos signálu zprostředkovaného tímto cytokinem. Blokáda IL-6R pomocí této protilátky kontroluje lokální i systémovou manifestaci zánětu a blokuje rovněž destrukci chrupavky a kosti (48, 50).

#### Farmakokinetika:

Tocilizumab je určen k intravenózní aplikaci. Jeho biologický poločas je závislý na koncentraci. V rovnovážném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny klesá biologický poločas s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 14 do 8 dní. Na hladinu tocilizumabu nemá vliv současné podávání MTX, NSAID nebo kortikoidů (48, 50).



IL-6 potlačuje expresi jaterních enzymů CYP450, proto by při zahájení nebo ukončení terapie tocilizumabu měli být sledováni pacienti užívající léčivé přípravky metabolizované cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C19 (např. atorvastatin, blokátory kalciových kanálků, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny). K udržení terapeutického účinku může být u těchto pacientů nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločasů eliminace mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie (50).

#### Indikace:

Tocilizumab je indikován v kombinaci s MTX k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří neodpovídají dostatečně nebo netolerují předchozí terapii jedním a/nebo více tradičními DMARD či antagonisty TNF. V případě intolerance nebo nevhodnosti léčby MTX lze podávat tocilizumab i v monoterapii (48, 50).

#### Kontraindikace:

Tocilizumab (TOC) je kontraindikován u nemocných s těžší poruchou jaterních funkcí nebo s hodnotami jaterních enzymů vyššími než pětinašobek normy, dále u pacientů se závažnou granulocytopenií nebo trombocytopenií (21).

#### Účinnost:

Také účinnost tocilizumabu byla testována v několika klinických studiích.

- Studie CHARISMA testovala pacienty s nedostatečnou odpovědí na léčbu MTX. Hodnotila se monoterapie TOC oproti kombinaci TOC+MTX. Jako nejúčinnější se ukázala kombinace TOC v dávce 8 mg/kg s MTX.
- Studie SAMURAI hodnotila RTG progresi u nemocných s aktivní RA. Z výsledků vyplynulo, že pacienti léčení TOC progredovali významně pomaleji, než skupina léčená klasickými DMARD.
- Studie OPTION se týkala pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří nedostatečně reagovali na léčbu MTX. Výsledky studie ukázaly signifikantní zlepšení aktivity onemocnění i zlepšení kvality života.

- Studie SATORI prokázala účinnost monoterapie TOC u pacientů se selháním léčby MTX.
- Studie AMBITION hodnotila účinek TOC v monoterapii u pacientů, z nichž většina dosud nebyla léčena MTX. Ve všech důležitých kritériích klinické účinnosti se prokázal lepší efekt TOC.
- Studie LITHE se zaměřila na prevenci strukturálních kloubních postižení u pacientů s nedostatečnou odpovědí na MTX. Studie prokázala, že TOC signifikantně zpomalila RTG progresi (50).

#### Dávkování:

U RA se tocilizumab podává v intravenózních infuzích v dávce 8 mg/kg v intervalu 4 týdnů, obvykle v kombinaci s methotrexátem (48, 50).

#### Nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky jsou při podávání tocilizumabu vzácné. Stejně jako blokátory TNF $\alpha$  zvyšuje i léčba tocilizumabem incidenci infekcí. Nejčastěji se jedná o infekci horních dýchacích cest, zvýšený výskyt tuberkulózy však pozorován nebyl. Vzácně se mohou vyskytnout demyelinizační poruchy a malignity, zvýšené je obecné riziko kardiovaskulárních onemocnění. U části nemocných může léčba vyvolávat neutropenii, která je většinou mírná a odezní i při pokračování léčby. Při léčbě je třeba věnovat pozornost riziku perforací gastrointestinálního traktu, zvláště u nemocných s divertikulózou. Dále se může vyskytnout zvýšení lipidů a lipoproteinů v séru včetně hladiny celkového cholesterolu, LDL-lipoproteinů, HDL-lipoproteinů i triglyceridů (21, 48).

#### Bezpečnost léčby:

Před zahájením léčby tocilizumabem je třeba provést klinické vyšetření s pečlivým vyhodnocením rizika infekce a screening latentní TBC, dále pak stanovit krevní obraz, diferenciální rozpočet neutrofilů, renální funkce, jaterní aminotransferázy a lipidogram. Kontroly provádíme po 4-8 týdnech od zahájení léčby a dále pak každých 12 týdnů (21).

Při poklesu neutrofilů nebo trombocytů pod určitou mez je třeba snížit dávku na 4 mg/kg. Při vzestupu jaterních enzymů nad trojnásobek normy je třeba snížit dávku účinné látky na polovinu, při vzestupu nad pětinasobek normy je nutné léčbu ukončit. Při zvýšení lipidů v séru je třeba podat hypolipidemickou léčbu (21).

Léčbu je také třeba přerušit při infekčních komplikacích a chirurgických výkonech (21).

## **11.5 Inhibice interleukinu 1**

Interleukin 1 je prozánětlivý mediátor, podporuje také resorpci kostí a odbourávání proteoglykanů, což vede k poškození chrupavky (26).

### **11.5.1 ANAKINRA**

Anakinra je rekombinantní antagonist receptoru pro IL-1, vykazující slabší léčebný efekt než inhibice TNF $\alpha$  (23).

Léčba anakinrou může vést k signifikantnímu zlepšení příznaků i laboratorní aktivity u RA do 16 týdnů a může zpomalit RTG progresi onemocnění. Nedojde-li ke zlepšení příznaků do 16 týdnů, je třeba zvážit další podání tohoto léku (1).

Současné podání anakinry s ostatními biologickými léky (anti-TNF) nepřináší zlepšení účinku léčby, avšak zvyšuje počet zejména infekčních nežádoucích účinků (1).

#### Indikace:

Anakinra je registrována v USA i v Evropě. V Evropě je indikována k léčbě aktivní RA v kombinaci s MTX (1).

#### Kontraindikace:

Kontraindikováno je současné podání s anti TNF přípravky či podávání při závažnějším poškození ledvin (26).

#### Dávkování:

Podává se ve formě subkutánní injekce v dávce 100 mg/denně v kombinaci s MTX 1x týdně (1).

### Nežádoucí účinky:

Reakce v místě vpichu se vyskytují až u 70 % pacientů. Reakce nebývají závažné a jejich intenzita může s pokračující léčbou klesat (1).

U pacientů s anakinrou byl popsán vyšší výskyt závažných infekcí než u pacientů s RA léčených jinými DMARD. Tento jev byl potencován současným použitím glukokortikoidů. Z těchto důvodů nezahajujeme léčbu u pacientů s infekcí. Vztah anakinry a rizika vzniku TBC nemůžeme zatím blíže specifikovat, především z důvodu nedostatku potřebných dat (1).

## 12 Nové terapeutické cíle v léčbě revmatoidní artritidy

V posledním desetiletí došlo k dramatickému pokroku v léčbě revmatoidní artritidy. Registrováno bylo již devět biologických léků. Biologická léčba se tak stala významným přínosem imunoterapie RA pacientů nereagujících na standardní antirevmatickou terapii.

Dosud ale žádná biologická léčba nedokáže navodit kompletní remisi u většiny pacientů s RA. Proto se s rostoucími poznatky o patogenezi autoimunitního zánětu rozšiřuje spektrum nových molekul, z nichž se některé v brzké budoucnosti stanou dalším cílem léčby RA. Spektrum se tak rozšiřuje o nové monoklonální protilátky proti jiným cytokinům (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-23) nebo léky zaměřené na depleci B-lymfocytů (ocrelizumab, ofatumumab, TRU-015, belimumab, atacicept). Intenzivně jsou zkoumány malé molekuly, převážně inhibitory MAP-kináz (mitogenem aktivované proteinkinázy) zprostředkovávající nitrobuněčný přenos signálu. Největší naděje jsou vkládány do inhibitorů kináz JAK3 (tyrosinová Janus kináza) a Syk (intracelulární tyrosinová kináza). Jejich výhodou je perorální aplikace. Protože nitrobuněčné signální dráhy mají pleiotropní účinky, může být jejich inhibice provázena nečekanými nežádoucími projevy, proto je pro další studie nezbytné těsnější zaměření na bezpečnostní profil (23).

Biologické léky, které jsou ve stádiu klinického zkoušení lze jednoduše rozdělit na monoklonální protilátky a malé molekuly (23).

### 12.1 Monoklonální protilátky proti cytokinům a jejich receptorům

V revmatologii se v posledních letech stále více začala prosazovat terapie pomocí monoklonálních protilátek. Zpočátku se jednalo o protilátky chimerické, později vznikly protilátky humanizované a nakonec i plně humánní. Monoklonální protilátky již představují základ imunoterapie RA. Jejich mechanismus účinku spočívá v neutralizaci cílového cytokinu nebo jeho receptoru, blokadě kostimulačních molekul a navození cytolyzy, apoptózy nebo snížení proliferace cílové buňky (23).

**Inhibitory TNF $\alpha$**  byly pro léčbu RA poprvé registrovány v USA v roce 1999 a o rok později v Evropě. V současné době máme k dispozici pět preparátů (infliximab,

adalimumab, etanercept, golimumab, certulizumab pegol). Jejich kombinace s MTX podstatným způsobem zabraňuje strukturální progresi, významně snižuje aktivitu nemoci a zlepšuje kvalitu života jedinců s RA. Na druhou stranu se jedná o léčbu finančně nákladnou, přičemž stále většina pacientů nedosáhne klinické remise onemocnění. Proto je snahou farmaceutických firem modifikovat současně používané inhibitory TNF $\alpha$  za účelem jejich zefektivnění a zjednodušení výroby (23).

V poslední době je největší nadějí rekombinantní adeno asociovaný virus (AAV), který nese zároveň část genetické informace, kterou po inkorporaci do nitra buňky začne využívat a tvořit příslušný protein. V současné době je hodnocena látka s názvem tgAAC94 (23).

**Inhibitory IL-1.** Za účelem jednoduššího dávkování, snížení rizika lokálních nežádoucích reakcí, vyšší afinity k IL-1 a tudíž i lepší snášenlivosti než má anakinra byla nedávno vyvinuta humanizovaná monoklonální protilátka proti samotnému IL-1, canakinumab (ACZ885). V roce 2008 byla zahájena II. fáze klinického zkoušení u pacientů s RA (23).

**Inhibitory IL-6.** V roce 2008 byla zahájena II. fáze klinického zkoušení subakutní monoklonální protilátky anti-IL-6 (CNTO136). CNTO 136 je bílkovina, který blokuje IL-6. Nedávno ukončená studie zjišťovala vhodnou dávku a potvrdovala účinnost a bezpečnost v terapii. Nyní se čeká na výsledky (12).

**Inhibitory IL-15.** IL-15 je cytokin, který může ovlivňovat řadu buněk imunitního systému. Blokování tohoto cytokinu vedlo na experimentálním modelu artritidy k podstatné redukci destrukce chrupavky a kosti. Byla již provedena otevřená, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie na třiceti pacientech, která prokázala obdobnou účinnost humanizované monoklonální protilátky proti IL-15 (HuMayIL-15) jakou mají TNF $\alpha$  inhibitory. Proběhla již také II. fáze klinického zkoušení plně humánní monoklonální protilátky anti-IL15 (AMG 714) (23).

Shodnou receptorovou podjednotkou  $\gamma$  řetězce a tudíž některé funkce s IL-15 mají například cytokiny IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 nebo IL-21. Na experimentální úrovni byla úspěšně zkoušena monoklonální protilátka proti alfa řetězci receptoru pro IL-2. Rekombinantní monoklonální protilátky proti receptoru IL-2 (daclizumab

a basiliximab) našly své uplatnění v transplantologii, ale chybí údaje o jejich terapeutickém uplatnění u pacientů s RA. Významné postavení v patogenezi zánětu a destruktivního procesu při RA mají cytokiny IL-17 a IL-21. Pozitivní výsledky jejich inhibice na experimentální úrovni jsou základem pro další nadějná klinická zkoušení (23).

**Inhibitory IL-17.** IL-17 představuje klíčový produkt Th17 lymfocytů, ovlivňuje expresi několika prozánětlivých cytokinů a jeho inhibice je účinná v léčbě experimentálního modelu artritidy (23). Právě probíhá nábor pro III. fázi klinického zkoušení podávání monoklonální protilátky anti-IL-17 secukinumabu (AIN457) u nemocných s RA. Tato studie bude hodnotit bezpečnost a účinnost secukinumabu u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří netolerují nebo měli nedostatečnou odpověď na inhibitory TNF $\alpha$  (13).

**Inhibitory IL-12/IL-23.** IL-23 je asociován s RA pro jeho stimulační účinek na Th1 imunitní odpověď. Cytokin IL-23 má jistou podobnost s IL-12, navíc je zodpovědný za proliferaci nově popsaného subsetu paměťových T-lymfocytů - Th17 buněk, které zvýšeně produkují zejména cytokin IL-17, ale také IL-6, TNF $\alpha$ , GM-CSF a IL-22. STA-5326 mesylát inhibuje produkci IL-12 a IL-23, a proto může bránit Th1 produkci cytokinů. Snížení Th1 odpovědi má potenciál pro minimalizaci nebo odstranění poškození kloubů způsobené imunitní odpovědí u revmatoidní artritidy. V roce 2008 byla zahájena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie inhibitoru IL-12/23 (STA-5326 mesylát). Tato studie byla navržena tak, aby posoudila zda navrhovaný mechanismus působení je spojen se snížením zánětu v synovii u pacientů s RA. Stav této studie je zatím neznámý (28).

**Inhibitory cytokinů ze superrodiny IL-1 a TNF.** V patogenezi RA hraje úlohu řada dalších cytokinů. Z cytokinů řazených do superrodiny IL-1 byl na experimentálním modelu artritidy pozorován pozitivní účinek při blokování např. IL-18, IL-32 nebo IL-33 (67). Ze superrodiny TNF můžeme třeba zmínit lymfotoxin  $\beta$ , molekuly BAFF (neboli BlyS, B-lymphocyte stimulator) a APRIL (a proliferation-inducing ligand). Ve II. fázi klinického zkoušení u RA byl nedávno baminercept (BG994), inhibitor lymfotoxinu  $\beta$ , cytokinu, který je tvořen lymfocyty a hraje zásadní úlohu během vývoje germinálních center v revmatické synoviální tkáni. Analýza data však nepotvrdila

dostatečnou účinnost (23). Aktivované buňky myeloidního původu a synoviální fibroblasty tvoří faktory BAFF (B-cell activating factor) a APRIL podporující maturaci, proliferaci a oddalující apoptózu B-lymfocytů (69). Atacicept představuje rekombinantní fúzní protein receptoru pro BAFF a APRIL (TACI-Ig). Výsledky I. fáze klinického zkoušení ukazují dobrý efekt na humorální systém s poklesem periferních B lymfocytů, RF a anti-CCP protilátek. Během tříměsíčního sledování byl pozorován na malém souboru nemocných pozitivní klinický efekt, nicméně nebyl provázen významným poklesem reaktantů akutní fáze (68). V II. fázi klinického zkoušení byla provedena studie zabývající se bezpečností a účinností ataciceptu u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou neúspěšně léčených inhibitory TNF $\alpha$  (65). Tato studie nesplnila požadovanou účinnost. Bezpečnost ataciceptu byla považována za přijatelnou (43). Belimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti BAFF, která snižuje humorální i klinickou aktivitu u pacientů se systémovým lupus erythematoses, ale výsledky II. fáze klinického zkoušení u pacientů s RA nejsou zatím příliš povzbudivé (23).

**Inhibitory osteoklastogeneze.** V poslední době je veliký zájem o ovlivnění molekul regulujících osteoklastogenezi. Zkoušena je např. protilátka proti faktoru stimulujícímu kolonie monocytů (M-CSF). Předpokladem je fakt, že blokování účinku M-CSF může snižovat diferenciaci osteoklastů a tím potažmo destrukci kloubu (67). V Německu proběhla I. fáze klinického zkoušení plně humánní protilátky proti receptoru pro GM-CSF (CAM-3001). Tato studie ukázala předběžné důkazy o farmakodynamické aktivitě mavrilimumabu (CAM-3001) (70). Nyní probíhá II. fáze klinického zkoušení CAM-3001, která ověřuje účinnost a bezpečnost CAM-3001 u pacientů s RA (44). Ve III. fázi klinického zkoušení u postmenopauzální osteoporózy je účinný inhibitor osteoklastogeneze, denosumab, monoklonální protilátka proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Subkutánní podání denosumabu po 6 měsících vedlo po roce k významnému zpomalení rentgenové progresu u pacientů s aktivní RA. Léčba byla dobře tolerována, nicméně nebyl pozorován větší efekt na aktivitu nemoci (23).

**Inhibitory chemokinů.** Chemokiny jsou malé molekuly zvýšeně exprimované RA synoviální tkání, které jsou odpovědné za migraci leukocytů do míst zánětu.



Na experimentální úrovni vedlo blokování několika specifických chemokinů nebo jejich receptorů ke snížení klinické aktivity artritidy (71). V preklinické fázi byl například úspěšně zkoušen inhibitor CCL-2/MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (72). Bohužel, časně fáze klinických zkoušení na pacientech s aktivní RA dostatečný klinický účinek monoklonální protilátky proti CCL-2/MCP-1 nebo protilátky proti jeho receptoru CCR-2 neprokázaly. Na adjuvantním modelu artritidy byly také úspěšné zkoušeny další inhibitory chemokinových receptorů, například CXCR3 nebo CCR6 (23). Zejména posledně jmenovaná monoklonální protilátka významně snižovala migraci artritogenních Th17 pozitivních lymfocytů do míst zánětu. Významné potlačení artritidy na experimentální úrovni bylo pozorováno po blokování chemokinových receptorů CCR1 a CCR5, které váží chemokiny CCL3 (macrophage inflammatory protein 1 alfa, MIP-1 alfa) a CCL5 (RANTES) (73).

**Inhibitory angiogeneze.** V časně fázi RA se uplatňuje novotvorba cév, která umožňuje chemotaktickou migraci zánětlivých buněk do synoviální tkáně. Na tomto procesu se podílí řada chemokinů a prozánětlivých cytokinů, z nich asi nejdůležitější je VEGF (74). Monoklonální protilátka proti VEGF, Bevacizumab (Avastin), našla již své uplatnění v terapii několika maligních onemocnění a významně tak rozšířila léčebné možnosti v onkologii (75). V preklinické fázi bylo nedávno prokázáno profylaktické působení monoklonální protilátky proti VEGF beta u myšího modelu. Pokud ale byla protilátka podána až v průběhu etablované choroby, artritida ovlivněna významně nebyla (23).

**Ovlivnění apoptózy.** Revmatická synoviální tkáň je infiltrována mnoha zánětlivými buňkami a synoviálními fibroblasty. Tyto buňky jsou aktivovány a mají narušený mechanismus apoptózy. Současná biologická terapie je zaměřena proti makrofágům (TNF inhibitory), T-lymfocytům a B-lymfocytům, přičemž aktivované synoviální fibroblasty mohou této léčbě unikat. Lze tak předpokládat, že aktivované synovialocyty mohou být v některých případech důvodem nedostatečné účinnosti současné léčby (76, 77).

Jednou z možností jak tyto buňky ovlivnit je navození apoptózy, která může být teoreticky indukována aktivací tzv. receptorů smrti (FAS, TRAIL-R a TNF-R) nebo ovlivněním apoptotických molekul. Rezistence buněk revmatické synovie k apoptóze

je vysvětlována působením prozánětlivého prostředí na zvýšenou tvorbu anti-apoptotických molekul FLIP (Fas-associated death domain-like interleukin-1beta-converting enzyme-inhibitory protein), sentrin a transkripčních faktorů NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), STAT-3 (signal transducer and activator of transcription), p53 nebo signální dráhy PI3K/AKT (76, 77).

Invazivní charakter RA synoviálních fibroblastů může navíc podporovat nedostatečná exprese tumor supresorového proteinu zvaného PTEN synoviální tkáni v místech kloubní invaze, což pravděpodobně umožňuje delší přežívání agresivních fibroblastů (78). Nedávno bylo na experimentálním modelu artritidy pomocí genového inženýrství poprvé prokázáno, že stimulace exprese PTEN dokáže zlepšit aktivitu nemoci (79).

Již před více než 10 lety byla na „in vivo“ modelu artritidy představena nová strategie léčby RA procesem apoptózy navozené vazbou na receptor FAS (80). V návaznosti na to byla nedávno vyvinuta první monoklonální protilátka anti-FAS IgM (ARG098). Byla již provedena studie, která dokazuje, že ARG098 má schopnost potlačit synoviální hyperplazii a zabránit destrukci chrupavky in vivo. Tyto výsledky naznačují, že by se mohl stát ARG098 novým lékem terapie RA (81).

**Inhibitory T-lymfocytů.** CD4<sup>+</sup> T-lymfocyty tvoří většinu buněk lymfocytárního infiltrátu revmatické synoviální tkáně a jsou považovány za klíčové buňky regulující mnoho mechanismů patogeneze RA (23). Klinické studie zaměřené na depleci T lymfocytů nebyly dosud příliš úspěšné. Příkladem neúspěšného preparátu je alemtuzumab (anti-CD52, Campath-1H), který neprokázal dobrý klinický účinek a byl naopak provázen řadou závažných nežádoucích reakcí spojených s těžkou CD4<sup>+</sup> T-lymfopenií a vyrážkou (82).

Výhodou nebyla ani parciální deplece CD4 lymfocytů, kterou navozují chimerické monoklonální protilátky proti CD4, keliximab nebo IgG4 verze předchozí protilátky clenoliximab. Pro časté kožní vyrážky bylo klinické zkoušení těchto preparátů také přerušeno (23).

Předpokládá se, že ovlivnění znaku CD4 může postihovat také regulační T lymfocyty, což by mohlo vysvětlit nedostatečnou účinnosti anti-CD4 terapie. Firma

Genentech vyvinula nedávno humanizovanou monoklonální protilátku anti-CD4 (MTRX1011A), která blokuje aktivaci T-efektorových buněk, přičemž ale nepostihuje T-regulační buňky. Nedávno byla ukončena studie, která se zabývala bezpečností, farmakokinetikou a farmakodynamikou MTRX1011A u pacientů s revmatoidní artritidou. Studie byla dokončena, ale další klinické zkoušení MTRX1011A bylo zatím pozastaveno kvůli výskytu vyrážky po injekčním podání (90).

**Inhibitory B-lymfocytů.** B-lymfocyty mohou kromě tvorby protilátek a cytokinů fungovat jako buňky prezentující antigen, proto se předpokládá, že mají důležitý význam v patogenezi RA. Pokroky v technologii výroby vedly k vývoji humanizovaných a plně humánních protilátek, které jsou ve III. fázi klinického zkoušení. Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka a ofatumumab (HuMax-CD20) je plně humánní monoklonální protilátka proti CD20 molekule. Výsledky časných fází ukazují na dobrý efekt obou preparátů u RA pacientů refrakterních k MTX i TNF $\alpha$  inhibitorům. Dobrý klinický účinek je provázen významnou deplecí CD-19 B-lymfocytů a oproti rituximabu je minimální imunogenicita (23).

V I. fázi klinického zkoušení byla pozastavena studie bezpečnosti plně humánní plně humánní monoklonální protilátky anti-CD19 (MDX-1342) u pacientů s revmatoidní artritidou (103). U pacientů se středním až těžkým průběhem SLE je ve III. fázi klinického zkoušení monoklonální protilátka anti-CD22 (epratuzumab), která by cílenou deplecí B-lymfocytů měla redukovat subset patologických B-buněk a zachovávat populaci neagresivních lymfocytů (83). U pacientů s RA zatím údaje o jeho zkoušení nejsou (23).

Nově byly vyvinuty jednořetězcové protilátkové polypeptidy známé jako SMIP (small modular immunopharmaceutical), které mají velikosti přibližně 1/2-1/3 standardní monoklonální protilátky. Předpokládá se, že tyto menší molekuly mají lepší tkáňovou penetraci, lepší účinnost a bezpečnostní profil. Firma Trubion Pharmaceuticals vyvinula SMIP, který váže a specificky blokuje CD20 molekulu (TRU-015), navozuje periferní depleci B-lymfocytů a má redukovanou schopnost vazby komplementu (23). Počáteční klinické zkoušení ukázalo dobrý bezpečnostní profil a klinickou účinnost u RA pacientů. V současné době probíhá II. fáze klinického zkoušení (104).

## **12.2 Malé molekuly**

Současná biologická léčba je aplikována parenterálně, je spojována se zvýšeným rizikem některých nežádoucích projevů a je finančně velmi nákladná. To vede ke snaze získat preparáty v orálně dostupné formě, které by měly být levnější, alespoň stejně nebo více účinné jako současná biologická léčba a výhodou by bylo nižší riziko vedlejších nežádoucích projevů. Budoucnost léčby RA je tak v posledních několika letech spatřována v tzv. malých molekulách, které mají molekulovou hmotnost menší než 1kDa. Více než polovina nových protizánětlivých preparátů ve stadiu preklinických a klinických studií představuje právě malé molekuly. Je třeba si také uvědomit, že většina současně používaných DMARDs představuje malé molekuly, které ale většinou nemají známý mechanismus působení. Nově vyvíjené malé molekuly cíleně ovlivňují různé mezibuněčné faktory nebo buněčné struktury - receptory, intracelulární signální dráhy a enzymy (23).

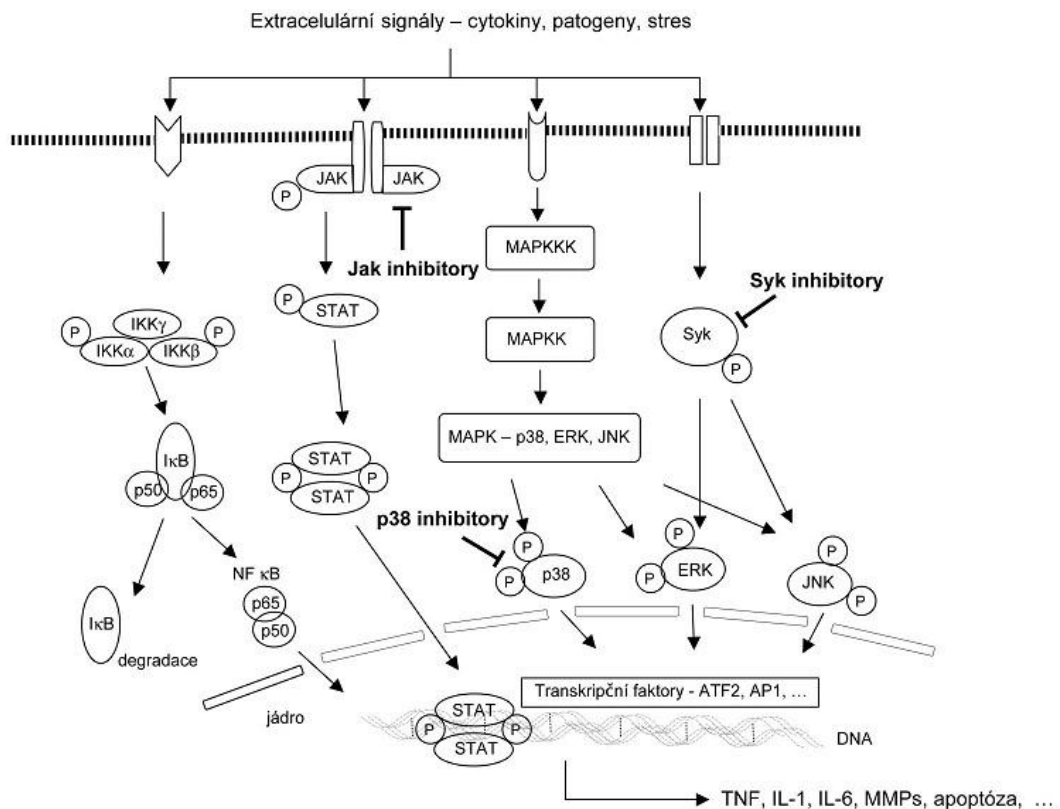
### **12.2.1 Inhibitory proteolytických enzymů**

Matrixové metaloproteinázy (MMPs) se významně podílejí na destrukci kloubních struktur během RA. Nicméně testované inhibitory MMPs pro nedostatečnou účinnost a muskuloskeletální nežádoucí projevy v klinickém zkoušení zatím selhávají. Velké naděje se vkládaly do duálních inhibitorů MMPs a enzymů konvertujících neaktivní formy TNF $\alpha$  (TACE). Nicméně klinické zkoušení aprastatu (TMI 005), duálního inhibitoru TACE a MMP-13, bylo zastaveno koncem roku 2006 pro nedostatečnou účinnost již ve II. fázi (84). Perspektivním preparátem v klinickém zkoušení pro léčbu osteoporózy jsou inhibitory cysteinové proteázy cathepsinu K (85). Nedávno bylo prokázáno, že inhibice cathepsinu K zabraňuje nejenom osteoklastické resorpci kosti, ale navíc také autoimunitnímu zánětu na experimentálním modelu artritidy (86). Ve II. fázi klinického výzkumu u pacientů s RA jsou zatím pouze inhibitory cathepsinu S, u kterých se předpokládá imunomodulační potenciál (23).

### **12.2.2 Inhibitory intracelulárních signálních molekul**

Oči odborníků se v současné době upírají na některé signální transdukční dráhy (malé molekuly bílkovin), které uvnitř buňky zprostředkovávají složitý přenos signálu. Po vazbě extracelulárního faktoru (např. cytokinu nebo patogenu) na buněčný

receptor jsou aktivovány cytoplasmatické enzymy, tzv. kinázy, které následně ovlivňují transkripční faktory a ty po vazbě na DNA regulují expresi cílových genů (87). Změněná aktivita některých signálních transdukčních drah může podporovat zánětlivý stav a následný rozvoj autoimunitního onemocnění, kterým je revmatoidní artritida. Na podkladě nových patogenetických poznatků a moderní technologie výroby se v posledních letech rozvíjí nová éra léčby RA (23, 88). Klinicky jsou s různým úspěchem zkoušeny perorální léky, které zasahují do regulace složitých signálních drah (Obr. 9).



*Při vystavení buňky stresu, prozánětlivému prostředí, cytokinům nebo patogenům dochází uvnitř buňky k fosforylaci/aktivaci mnoha regulačních enzymů. Výsledkem je aktivace kaskády nitrobuněčné signalizace. Od receptoru je informace přenášena přes proteinové kinázy až k transkripčním faktorům, které ovlivňují genovou expresi cytokinů, matrixových metaloproteináz, molekul ovlivňujících apoptózu, proliferaci apod.*

*MAPK, proteinkináza aktivovaná mitogeny; MAPKK, MAPK kináza; MAPKKK, MAPKK kináza; JAK, Janus tyrosin kináza; STAT, signal transducer and activator of transcription; Syk, spleen tyrosine kinase; IKK, inhibitor IB; JNK, c-Jun-terminální kináza; ERK, extracellular signal-regulated kinases; NF- $\kappa$ B, nuclear factor- $\kappa$ B; API, activator protein 1; ATF2, activating transcription factor 2, TNF, tumor nekrotizující faktor; IL, interleukin; MMPs, matrixové metaloproteinázy (23).*

*Obr. 9 Schématické zobrazení signálních transdukčních drah a transkripčních faktorů a možnost jejich ovlivnění perorálními inhibitory (23).*

•Převzato z: Šenolt L. a Vencovský J. (2009)

**Inhibitory MAP-kinázy p38.** Jednou z důležitých molekul signální transdukce je mitogenem aktivovaná proteinkináza (MAP) p38. Tento enzym se podílí na regulaci syntézy klíčových prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF $\alpha$ , apod.) a uplatňuje se i v prozánětlivé odpovědi na tyto cytokiny (89). Na podkladě velmi slibných preklinických dat jsou vyvíjeny řadou farmaceutických firem inhibitory MAP-kináz p38 ovlivňují převážně její alfa podjednotku. Většina preparátů je ve II. fázi klinického zkoušení, ale účinek léčby zatím nedosahuje očekávaných předpokladů (23). Vysvětlením může být nemožnost použít vyšší dávkování s ohledem na gastrointestinální, kardiovaskulární nebo neurologické nežádoucí projevy. Racionální vysvětlení může podat i fakt, že MAP-kináza p38 zprostředkovává přibližně jen třetinu TNF- indukované genové exprese RA synoviálních fibroblastů (91). Pravděpodobně proto zatím nedosahuje inhibice MAP-kinázy p38 léčebného efektu inhibitorů TNF $\alpha$  (23).

**Inhibitory signální dráhy JAK/STAT.** Tyrosinové Janus kinázy mohou být aktivovány působením interleukinu-  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) a cytokinů (např. L-2, IL-6, IL-12, IL-15), které mají významné postavení v patogenezi RA (92). V současné době jsou popsány 4 Janus kinázy: JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2. Dendritické buňky RA synoviální tkáň silně exprimují JAK3, STAT4 a STAT6 a tato exprese významně korelovala s hladinou sérového revmatoidního faktoru (93). Proto se stala cílem řady výzkumných projektů právě inhibice této signální kaskády. Zpočátku byl studován imunosupresivní účinek inhibitoru JAK3 při prevenci odhojení transplantátu, přičemž

nebyl provázen toxicitou pozorovanou u ostatních imunosupresivních léků (94). Později se stal výhodou jeho protizánětlivý účinek a firma Pfizer vyvinula inhibitor JAK3 (CP690, 550), který má za sebou již II. fázi klinického zkoušení u pacientů se střední až vysokou aktivitou RA. Výsledky této studie jsou zatím velmi povzbudivé, po 12 týdnech podávání preparátu bylo dosaženo remise onemocnění přibližně u třetiny jedinců. Po dobu 6 měsíců byla pozorována relativně dobrá tolerance a bezpečnostní profil léčby. V současné době probíhá multicentrická studie porovnávající účinek pěti různých dávkových schémat inhibitoru JAK-3 oproti TNF inhibitoru (adalimumab) a základní chorobu modifikující léčbě u nemocných s aktivní RA. Podobná klinická data, ale na malém souboru pacientů bylo dosaženo s použitím inhibitoru MAP kinázy JAK 1&2 (23).

**Inhibitory Syk kinázy.** Intracelulární tyrosinová kináza (Spleen tyrosine kinase) má významnou imunomodulační aktivitu. Je stimulována aktivací Fc receptorů a receptorů B-lymfocytů. Představuje nadřazenou signální dráhu ostatním MAP-kinázám a její aktivace hraje klíčovou roli při TNF- indukované expresi prozánětlivých cytokinů a proteolytických enzymů synoviálními fibroblasty (96). Velmi dobré výsledky s ohledem na potlačení klinické aktivity nemoci bylo dosaženo právě s použitím inhibitoru Syk kinázy (Fostamatinib disodium) (97). Po 12 týdnech perorálního podávání 150mg léku dvakrát denně byla pozorována remise nemoci téměř u poloviny jedinců, nicméně u této relativně vyšší dávky stoupal výskyt některých nežádoucích projevů. Nejčastěji se jednalo o průjemy, zvýšený krevní tlak, neutropenii nebo elevaci jaterních enzymů (23).

**Inhibitory MEK kináz.** MEK-1/2 kináza má důležité uplatnění při růstu nádorových buněk a jejich inhibice se stala předmětem výzkumu v onkologii. Je nadřazená MAP-kináze ERK (extracellular signal-regulated kinases) a obě pak představují důležité intracelulární enzymy regulující tvorbu MMPs a prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$  (98). V současné době probíhá II. fáze klinické studie hodnotící efekt tří různých dávek inhibitoru MEK-1/2 kinázy (ARRY-162) u pacientů s aktivní RA. Preklinické zkoušky vykázaly dobrou účinnost (23).

**Inhibitor tyrosin kináz c-Kit a c-Abl.** Imatinib mesylát představuje duální inhibitor tyrosin kinázy c-Kit asociované s receptorem pro PDGF (platelet-derived growth factor)

a c-Abl asociované se signální dráhou TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ). Tento lék je používán při terapii chronické myeloidní leukémie a první klinická data ukazují na velmi dobrý antifibrotický účinek u systémové sklerodermie. V současné době také probíhá II. fáze klinického zkoušení účinnosti a bezpečnosti u pacientů s RA (23).

**Inhibitory transkripčních faktorů.** Transkripční faktory hrají velice důležitou úlohu v průběhu regulace funkce imunitních buněk. Kontrolují expresi mnoha cytokinů, prozánětlivých mediátorů nebo mediátorů regulujících apoptózu buněk synoviální membrány. Nejvíce dokladů o uplatnění v patogenezi RA mají transkripční faktory NF $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), NFAT (nuclear factor for activation of T-cells) a AP-1 (Activator protein) (99). Posledně jmenovaný transkripční faktor sestává ze dvou proteinových rodin Fos a Jun vázajících se na DNA. AP-1 ovlivňuje expresi prozánětlivých cytokinů, MMPs a reguluje aktivitu kostních buněk (100). První preklinická data na experimentálním modelu artritidy ukázaly schopnost inhibitoru c Fos/AP-1 (T-5224) zabránit synovialitidě, osteoklastogenezi a následné destrukci kloubu (101). Aktivaci transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B zprostředkovává jemu nadřazená kináza Ik (IKK). Ta je tvořena dvěmi katalytickými jednotkami a třetí jednotkou regulační, zvanou NEMO (NF- $\kappa$ B essential modulator). Nedávno byl zkonstruován permeabilní NBD peptid, který dobře proniká buněčnou membránou, blokuje regulační aktivitu NEMO a tím aktivaci NF- $\kappa$ B. Preklinické testy prokázaly, že NBD peptid snižuje prozánětlivou aktivitu synoviálních fibroblastů i makrofágů a jeho intraartikulární podání do kloubu potkanů s adjuvantní artritidou významně tlumí synovialitidu a destrukci kloubu (95). Transkripční faktory NFAT jsou přítomny v RA synoviální tkáni a regulují expresi genů různých zánětlivých mediátorů, včetně diferenciac osteoklastů. Specifická anti-NFAT léčba tak může rozšířit škálu léků pro RA nebo jiné zánětlivé stavy (102).

Protože transkripční faktory mají pleiotropní úlohu v mnoha biologických funkcích, může být jejich inhibice provázena řadou nežádoucích projevů. Je třeba provést další klinické studie na větších souborech pacientů, zhodnotit závažnost nežádoucích projevů, porovnat účinnost inhibitorů MAP-kináz oproti biologické terapii a eventuálně toleranci a účinnost kombinace této léčby s biologickou terapií. Pro ověření účinnosti



a bezpečnosti inhibitorů transkripčních faktorů bude třeba provést více preklinických a klinických studií (23).

### **12.2.3 Inhibitory cytokinů a chemokinů**

Za účelem snížení rizika vedlejších projevů parenterální aplikace jsou vyvíjeny malé molekuly s možností perorálního podávání. Firma Synta Pharmaceuticals vyvinula malou molekulu - inhibitor IL-12/IL-23 (Apilimod mesylate). Na podkladě preklinických studií se předpokládá ovlivnění Th1 dependentní imunitní odpovědi – snížení produkce Th1 cytokinů a zpomalení progresu RA. Lék je úspěšně testován u nemocných s Crohnovou chorobou a u pacientů s RA probíhá II. fáze klinického zkoušení. Ve II. fázi klinického zkoušení u pacientů s RA byl selektivní antagonist chemokinového receptoru CCR5, maraviroc. Chemokinový receptor CCR5 slouží jako koreceptor pro vstup viru HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti) do buňky a jeho blokování se používá při léčbě HIV a AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome, syndrom získaného selhání imunity). Preparát byl dobře tolerován, bez vážných nežádoucích projevů, ale pro nedostatečnou účinnost u nemocných s RA byla studie koncem roku 2008 ukončena. Na preklinické úrovni experimentálního modelu artritidy byly se srovnatelnou účinností, jakou mají TNF inhibitory zkoušeny malé molekuly blokující chemokiny CXCR1 a CXCR2 (23).

### **12.2.4 Inhibitory povrchových znaků buněk**

Při selhání TNF $\alpha$  inhibitorů jsou v současné době k dispozici další biologické léky. Ty působí buď pomocí blokování povrchového znaku CD20 na B-lymfocytech (rituximab) nebo inhibicí kostimulačních molekul CD80/86 na buňkách prezentujících antigen, čímž tlumí aktivaci T-lymfocytů (abatacept). Mezi první orálně dostupné modulátory kostimulace T-lymfocytů patří RhuDex – malá molekula blokující znak CD80 na buňkách prezentujících antigen. Tím je blokována přirozená cesta kostimulace CD80-CD28 a následná aktivace a proliferace T-lymfocytů. Proběhla již I. fáze klinického zkoušení. Do studie bylo dosud zařazeno 80 pacientů, ale v červenci 2008 byla studie pozastavena kvůli úmrtí jednoho dobrovolníka na infarkt myokardu v průběhu klinické studie. Podle biopsie se předpokládala přítomnost těžkého poškození myokardu ještě před zahájením studie, ale firma byla vyzvána doplnit „in vitro“ testy k

vyloučení možné lékové interakce podporující aterogenezi. Další orálně dostupný regulátor funkce T-lymfocytů (TAK-783) byl vyvinut firmou Takeda, nyní probíhá II. fázi klinického zkoušení u pacientů s RA (23).

## 13 Diskuze

Léčba revmatoidní artritidy prodělala v posledních letech velký pokrok, ale i přesto je zde ještě spousta neprobádaných oblastí léčby a tudíž i prostoru k pokrokům.

Jedním z nich je například původ tohoto onemocnění. Revmatoidní artritida je onemocnění, jehož původ není přesně znám. Pokud neznáme původ, špatně se nám hledají vhodné léky a potažmo i strategie léčby. Je totiž všeobecně známo, že onemocnění se známou etiologií a patogenezí se léčí mnohem lépe než onemocnění s neznámým původem.

Dalším důležitým aspektem v léčbě RA je diagnóza RA. Donedávna byla používána ke stanovení diagnózy ACR kritéria z roku 1987. Již rok 1987 mluví sám za sebe a účinně poukazuje na nutnost sestavení nových kritérií, jejichž obměna byla již dlouho potřebná. ACR kritéria nebyla vhodná především pro stanovení diagnózy časné RA. Jak již bylo řečeno, právě včasné stanovení diagnózy RA je pro její léčbu stěžejní. Evropská liga proti revmatismu se snažila pomoci v léčbě časné RA sestavením strategie, kdy je doporučeno podávat DMARD ještě před splněním kritérií pro RA. Tato strategie sice pomohla, ale nebyl to příliš převratný pokrok. Naštěstí v roce 2010 byla publikovaná nová diagnostická kritéria pro stanovení revmatoidní artritidy, která původní ACR kritéria nahrazují. Tyto kritéria umožňují časnější stanovení diagnózy a tím i větší šanci na úspěch léčby tohoto komplikovaného onemocnění.

Ke stanovení nových kritérií a tudíž i k zpřesnění diagnózy RA také přispělo nemalou měrou i detailnější popsání časně se vyskytujících negativních prognostických ukazatelů pro destruktivní vývoj RA. Jedná se především o přítomnost některých autoprotilátek (RF, anti-CCP protilátky), počet oteklých kloubů, reaktanty akutní fáze (CRP, FW), sdílený epitop a časný vývoj erozí.

Stěžejním faktorem moderní léčby RA je také zlepšení hodnocení aktivity RA. Byla navržena a validizována celá řada kompozitních indexů, které spolehlivě hodnotí aktivitu RA. Přestože lze doporučit používání kteréhokoliv z nich, je vhodné na prvním místě použít k hodnocení aktivity RA index DAS 28. Důvodem tohoto výběru je kladná zkušenost s jeho používáním v Evropě a České republice a zejména jeho používání

v Národním registru ATTRA. Zatím je jeho použití omezeno pouze na klinické studie a centra biologické léčby. V dohledné době by se toto použití mělo rozšířit i do běžné klinické praxe a stát se tak standardem při léčbě každého nemocného s RA.

Jedním z hlavních aspektů úspěšné léčby je samozřejmě správně zvolený cíl a strategie léčby. I v této oblasti nastaly v posledních letech změny. Původní koncept pomalé a neagresivní terapeutické intervence, založené na sekvenčním podávání antirevmatik byl nahrazen novým konceptem léčby k cíli („Treat to Target“). Tento princip je již řadu let základem léčby mnoha onemocnění a jeho zavedení do léčby RA vidím jako velmi přínosné. Léčba k cíli zahrnuje jednak stanovení cíle ještě před zahájením léčby, průběžné hodnocení a v případě nedosažení stanovených cílů jejich včasnou změnu. Tento princip léčby umožňuje individualizaci léčby i vhodné vynaložení nákladů na léčbu.

Zásadním pokrokem však stále zůstává zavedení tzv. biologické léčby. Biologická léčba podle mého představuje přímo průlom v léčbě RA. Biologická léčiva cíleněji zasahují do patogeneze onemocnění, a tím získávají větší kontrolu nad onemocněním než symptomaticky působící nesteroidní antirevmatika.

V roce 1999 byly registrovány první biologické léky, jednalo se o inhibitory TNF $\alpha$ . Léčba inhibitory TNF $\alpha$  není účinná u všech pacientů, proto byla vyvinuta i alternativní léčba s jiným mechanismem účinku. Postupně byly registrovány biologické léky navozující depleci B-lymfocytů (rituximab), inhibici kostimulace T-lymfocytů (abatacept) a monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6 (tocilizumab). Bohužel ani tato alternativní léčba není účinná u všech pacientů, což vytváří prostor pro mnoho dalších výzkumů a klinických studií, které již nyní probíhají po celém světě. Přestože je biologická léčba velmi účinná, není používána podle potřeby. Limitujícím faktorem, v tomto případě, je vysoká cena. Předmětem mnoha výzkumů je kromě nálezu nových léčiv tedy i vytvoření levnějších variant léčiv a tím umožnění jejich dostupnosti pro všechny pacienty s RA.

Jedním z mnoha problémů, které vyvstávají na povrch je rozpor v užití či neuzítí kombinace DMARD. Mnoho studií potvrzuje a mnoho jiných studií zase vyvrací účinnost kombinační terapie DMARD. Česká revmatologická společnost se k tomuto

problému staví, řekla bych trochu diplomaticky. Účinnost kombinační léčby nepotvrzuje ani nevyvrací. Zveřejnila stanoviska, která doporučují nejdříve monoterapii, v případě neúspěchu kombinaci DMARD. Vzhledem k vysoké ceně biologických léků, doporučuje ČRS do kombinace nejdříve užití chemického popřípadě syntetického DMARD. Teprve při přítomnosti přetrvávající aktivity a přítomnosti negativních ukazatelů progresu doporučuje užití účinnější, avšak drahé kombinační léčby s biologickým lékem.

Dosud žádná léčiva používaná v terapii RA nedokáží navodit kompletní remisi u většiny pacientů s RA. Proto se s rostoucími poznatky o patogenezi autoimunitního zánětu rozšiřuje spektrum nových molekul, z nichž některé se snad v brzké budoucnosti stanou dalším cílem léčby RA. Ve fázi klinického výzkumu se nyní nacházejí nové monoklonální protilátky proti jiným cytokinům, léky zaměřené na depleci B-lymfocytů, inhibitory MAP-kináz či inhibitory kináz JAK3. Jedná se o výzkum mnoha látek, tak snad již brzy dokážeme dosáhnout nyní stanovených cílů či snad v někdy v dohledné budoucnosti dosáhnout převahy nad tímto komplikovaným onemocněním.

Cílem této práce bylo shrnout všechny dosud dostupné informace o patofyziologii, etiologii a léčbě RA. Zejména měla shrnout nové poznatky o léčbě revmatoidní artritidy a nastínit směr, kterým se nynější výzkum ubírá. Doufám, že bylo tohoto cíle dosaženo.

## 14 Závěr

Revmatoidní artritida je zánětlivé autoimunitní onemocnění, jehož původ není přesně znám. Jedná se o onemocnění, které bylo a stále je předmětem mnoho výzkumů a klinických studií. Díky zkoumání a získání nových poznatků v patogenezi tohoto systémového onemocnění, prodělala léčba RA v posledních letech velké změny.

Jednalo se například o nová diagnostická kritéria umožňující dřívější zahájení léčby a tím i zajištění většího úspěchu léčby. Dále to bylo detailnější popsání negativních prognostických faktorů a zlepšení hodnocení aktivity onemocnění. Pokrokem bylo i přijetí nového konceptu léčby („Treat to target“). Principem tzv. léčby k cíli je stanovení cílů ještě před zahájením terapie a zvolení vhodné strategie. Tento princip umožňuje individualizaci léčby a v současné době velmi potřebné vhodné vynaložení nákladů na léčbu.

Zásadním pokrokem bylo zavedení nových léčiv do terapie. Ať už jde o syntetické DMARD leflunomid nebo biologická léčiva. Především biologická léčba znamenala velký převrat. Umožnila navození remise u pacientů nereagujících na klasickou léčbu. Bohužel ani tato léčba neumožňuje dosažení cílů terapie u všech pacientů s RA. Stále ještě hledáme struktury, které nám umožní cílů terapie dosáhnout. Ve fázi klinického zkoušení se jich nachází celá řada a také se neustále pracuje na nalezení zcela nových struktur, které by se mohly stát tzv. převratným lékem. To nám dává naději, že v blízké době léčba RA pokročí opět dál a dosáhneme účinného zastavení progresu RA u všech pacientů s RA či snad jednou i vyléčení.

## 15 Literatura

1. Pavelková A, Revmatoidní artritida a biologická léčba. Maxdorf, 2009.
2. Pavelka K, et al. Revmatoidní artritida. In: Pavelka K, et al. Klinická revmatologie. Galen, 2003:181-215.
3. Harris ED jr. Rheumatoid arthritis:pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990;322:1277-89.
4. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1996;44:841-5.
5. Suchý D. Revmatoidní artritida - Diagnóza a léčba. Interní medicína pro praxi 2003;7:342-7.
6. Pavelka K. Terapie revmatoidní artritidy. In: Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění, Grada Publishing,a.s., 2005:215-30.
7. Vencovský J. Revmatoidní faktory. In: Pavelka K, et al. Klinická revmatologie. Galen, 2003:83-7.
8. Zbořil V. Infliximab v klinické léčebné praxi. Klinická farmakologie a farmacie 2005;19:67-71.
9. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. Arthritis Rheum 1980;23(2):146-52.
10. Fries J, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980;23(2):137-45.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The american College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993;36:729-40.
12. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718718?term=CNTO+136&rank=3](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718718?term=CNTO+136&rank=3) [citováno: 2012, 03, 30]
13. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377012?term=AIN457&rank=33](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377012?term=AIN457&rank=33) [citováno: 2012, 04, 19]

14. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
15. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
16. Závada J. Biologická léčba revmatoidní artritidy a riziko nádorových onemocnění. *Česká Revmatologie* 2011;19(2):92-4.
17. Tegzová D, Vencovský J, Hrba J, Dostál C, Zitko T. Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy sledování jejich bezpečnosti-II. Biologické léky, kortikosteroidy, antiporotika. *Klinická farmakologie a farmacie* 2004;18: 30-7.
18. Ciferská H, Horák P, Strojil J, Skácelová M. Biologická terapie v revmatologii, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2010;24(4):197-205.
19. Šenolt L. Perspektivy biologické léčby revmatoidní artritidy-nové terapeutické cíle. *Farmakoterapie* 2008;4:645-52.
20. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Česká Revmatologie* 2007;15(2):73-90.
21. Olejárová M. Biologická léčba v revmatologii. *Mladá fronta*, 2010.
22. Suchý D. Biologická léčba pacientů s revmatoidní artritidou I: principy a účinnost terapie. *Medicína pro praxi* 2009;6(6):313-19.
23. Šenolt L, Vencovský J. Novinky v biologické terapii revmatoidní artritidy a výhled do budoucna. *Česká Revmatologie* 2009;17(1):36-49.
24. Chýlková A, Kolorz M, Bartošová L. Tumor necrosis factor: jeho význam v patogenezi a terapii nespecifických střevních zánětů, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění souvisejících s poruchami imunitního systému. *Klinická farmakologie a farmacie* 2010;24(2):89-92.



25. Suchý D, Mayer O. Biologická léčba revmatoidní artritidy. *Klinická farmakologie a farmacie* 2005;19:182-5.
26. Horák P. Biologická léčiva v revmatologii. *Edukafarm-farminews* 2011;1:21.
27. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Vnitřní lékařství* 2008;54(1):84-99.
28. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642629?term=STA-5326&rank=6](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642629?term=STA-5326&rank=6) [citováno: 2012, 04, 19]
29. Šenolt L. Golimumab. *Remedia* 2010;20(3):164-71.
30. Šenolt L. Golimumab: nový inhibitor TNF- $\alpha$ . Výsledky studie GO-AFTER. *Remedia* 2009;19(4):280-2.
31. Zeman J. Certolizumab a léčba revmatoidní artritidy. *Klinická farmakologie a farmacie* 2011;25(2):76-8.
32. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2009;23:125-35.
33. Vencovský J, Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2009; 19(4):308-11.
34. Fleischmann R, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.
35. Smolen J, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):797-804.
36. Keystone E, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319-29.

37. Elmerly P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2272-83.
38. Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
39. Smolen JS, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
40. Smolen JS, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
41. Fraňková S, Šperl J, Špičák J. Léčba revmatoidní artritidy a játra. *Česká Revmatologie* 2010;18(3):112-8.
42. Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Česká revmatologie* 2009;17(1):4-15.
43. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnave G, Pena Rossi C, Tak PP. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):1793-803.
44. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01050998?term=CAM-3001&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01050998?term=CAM-3001&rank=1) [citováno: 2012, 04, 19]

45. Horák P, Skácelová M, Žurek M. Abatacept a jeho použití u revmatoidní artritidy. *Klinická farmakologie a farmacie* 2010;24(2):103-5.
46. Strojil J, Ciferská H. Certolizumab pegol. *Klinická farmakologie a farmacie* 2010;24(3):155-60.
47. Štolfa J. Biologická léčba revmatických chorob. *Praktické lékařství* 2009;5(2):76-82.
48. Heřman M. Tocilizumab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2009;19(4): 312-15.
49. Pavelka K. Vliv časně léčby inhibitorem TNF- $\alpha$  adalimumabem na ztrátu zaměstnání u pacientů s časnou revmatoidní artritidou. *Remedia* 2009;19(4):284-87.
50. Jeremiáš P. Tocilizumab – přínos blokády interleukinu 6. *Klinická farmakologie a farmacie* 2011;25(2):80-5.
51. [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[search\\_for\]=&data\[code\]=&data\[atc\\_group\]=&data\[material\]=anakinra&data\[path\]=&data\[reg\]=&data\[radio\]=none&data\[rc\]=&data\[with\\_adv\]=0&search=Vyhledat&data\[listing\]=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=anakinra&data[path]=&data[reg]=&data[radio]=none&data[rc]=&data[with_adv]=0&search=Vyhledat&data[listing]=20)  
[citováno: 2012, 05,08]
52. Šedová L, Svobodová R. Methotrexát v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2009, 19(4):263-6.
53. Suchý D, Grundmann M, Vyskočil V, Loudová S, Mayer O. Klinický efekt cyklosporinu u nemocných s revmatoidní artritidou a dalšími revmatologickými chorobami. *Klinická farmakologie a farmacie* 2011;25(1):7-10.
54. Suchý D, Grundmann M, Vyskočil V, Loudová S, Mayer O. Snášlivost cyklosporinu A u nemocných s revmatoidní artritidou a dalšími revmatologickými chorobami. *Klinická farmakologie a farmacie* 2011;25(3):112-5.
55. Bečvář R. Leflunomid v léčbě aktivní revmatoidní artritidy. *Klinická farmakologie a farmacie* 2004;18:45-8.

56. Trnavský K. Léčba revmatoidní artritidy kortikoidy. Praktické lékařství 2009;89(3):134-5.
57. Pavelka K. Leflunomidum. Remedia 2005;15(4-5):338-44.
58. Pavelka K, Šedová L. Leflunomid v současném algoritmu léčby v revmatoidní artritidy. Česká Reumatologie 2009;17(4):192-9.
59. Olejárová M. Nesteroidní antirevmatika v terapii revmatických onemocnění. Remedia 2002;12(5):349-55.
60. Pavelka K, Kostiuk P. Selektivní nesteroidní antirevmatika v léčbě revmatických onemocnění. Medi news 2011;10(1):6-7.
61. Lincová D, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén, 2007:308-11.
62. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Česká Reumatologie 2010;18(4):182-91.
63. Šedová L. Farmakoterapie revmatoidní artritidy (nová doporučení české reumatologické společnosti). Medicina pro praxi 2007;4(10):402-5.
64. [www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/biologicka-lecba-revmatoidni-artritidy-459672](http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/biologicka-lecba-revmatoidni-artritidy-459672) [citováno: 2012, 03, 30 ]
65. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430495?term=atacept&rank=9](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430495?term=atacept&rank=9) [citováno: 2012, 04, 19]
66. [www.tribune.cz/clanek/20991-co-obsahuji-nova-doporuceni-v-revmatologii](http://www.tribune.cz/clanek/20991-co-obsahuji-nova-doporuceni-v-revmatologii) [citováno: 2012, 04, 20 ]
67. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008;118:3537-45.
68. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. Arthritis Rheum 2008;58:61-72.

69. Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, et al. BlyS and APRIL form biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *J Immunol* 2002;169:4314-21.
70. Burmester GR, Feist E, Sleeman MA, Wang B, White B, Magrini F. Mavrimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor- $\alpha$ , in subjects with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1542-49.
71. Tak PP. Chemokine inhibition in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:929-39.
72. Shahrara S, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 ameliorates rat adjuvant-induced arthritis. *J Immunol* 2008;180:3447-56.
73. Shahrara S, et al. Amelioration of rat adjuvant-induced arthritis by Met-RANTES. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1907-19.
74. Lainer-Carr D, Brahn E. Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:434-42.
75. Grothey A, Ellis LM. Targeting angiogenesis driven by vascular endothelial growth factors using antibody-based therapies. *Cancer J*. 2008;14(3):170-7.
76. Baier A, Meineckel I, Gay S, Pap T. Apoptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(3):274-9.
77. Pope RM. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2002;2:527-35.
78. Pap T, Franz JK, Hummel KM, Jeisy E, Gay R, Gay S. Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of Expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction. *Arthritis Res* 2000;2(1):59-64.
79. Wang CR, et al. Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by adenovirus-mediated PTEN gene transfer. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1650-56.

80. Sakai K, et al. Potential withdrawal of rheumatoid synovium by the induction of apoptosis using a novel in vivo model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1251–7.
81. Odani-Kawabata N, et al. ARG098, a novel anti-human Fas antibody, suppresses synovial hyperplasia and prevents cartilage destruction in a severe combined immunodeficient-HuRAg mouse model. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:221.
82. Schnitzer TJ, et al. Subcutaneous administration of CAMPATH-1H: clinical and biological outcomes. *J Rheumatol* 1997;24(6):1031–6.
83. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dorner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):450–7.
84. Thabet MM, Huizinga TW. Drug evaluation: apratastat, a novel TACE/MMP inhibitor for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(11):1014–9.
85. Stoch SA, Wagner JA. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):172–6.
86. Asagiri M, et al. Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 2008;319:624–7.
87. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002;298:1911–2.
88. Šenolt L, Vencovský J, Pavelka K. Transdukční signální dráhy – cíl terapie revmatoidní artritidy budoucnosti? *Česká Revmatologie* 2005;2:58–66.
89. Schett G, Zwerina J, Firestein G. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:909–16.
90. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718588?term=MTRX1011A&rank=1](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718588?term=MTRX1011A&rank=1)  
[citováno: 2012, 04, 19]

91. Zer C, Sachs G, Shin JM. Identification of genomic targets downstream of p38 mitogen-activated protein kinase pathway mediating tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling. *Physiol Genomics* 2007;31:343–51.
92. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(9):1650-3.
93. Walker JG, et al. Characterisation of a dendritic cell subset in synovial tissue which strongly expresses Jak/STAT transcription factors from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:992–9.
94. Changelian PS, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* 2003;302:875–8.
95. Tas SW, Vervoordeldonk MJ, Hajji N, May MJ, Ghosh S, Tak PP. Local treatment with the selective I $\kappa$ B kinase beta inhibitor NEMO-binding domain peptide ameliorates synovial inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R86.
96. Cha HS, et al. A novel spleen tyrosine kinase inhibitor blocks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:571-8.
97. Weinblatt ME, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: Atwelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3309–18.
98. Friday BB, Adjei AA. Advances in targeting the Ras/Raf/MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:342–6.
99. Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J* 2008;275(18):4463–70.
100. Zenz R, et al. Activator protein 1 (Fos/Jun) functions in inflammatory bone and skin disease. *Arthritis Res Ther* 2008;10:201.
101. Aikawa Y, et al. Treatment of arthritis with a selective inhibitor of c-Fos/activator protein-1. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):817–23.

102. Pessler F, Dai L, Cron RQ, Schumacher HR. NFAT transcription factors-new players in the pathogenesis of inflammatory arthropathies? *Autoimmun Rev* 2006;5(2):106–10.

103. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639834?term=MDX-134&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639834?term=MDX-134&rank=1) [citováno: 2012, 04, 19]

104. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634933?term=TRU-015&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634933?term=TRU-015&rank=1) [citováno: 2012, 04, 19]