

Farmakoterapie revmatoidní artritidy

(nová doporučení České reumatologické společnosti)

MUDr. Liliana Šedová

Nové zkušenosti s dopadem revmatoidní artritidy (RA) na nemocné a terapeutické možnosti získané v posledních 10 letech si vyžádaly změnu v léčebném postupu vůči tomuto chronickému zánětlivému onemocnění. Proto vznikla nová Doporučení České reumatologické společnosti, která zahrnují jak nově dostupné preparáty, tak i návrh nových algoritmů léčby u časně i etablované RA. Předpokladem správné léčby je časná diagnóza, hodnocení aktivity a prognózy a co nejčasnější zahájení agresivní léčby s pravidelným monitorováním účinnosti a bezpečnosti.
Klíčová slova: revmatoidní artritida, časná artritida, chorobu modifikující léky, glukokortikoidy, biologické léky, antiTNF.

Úvod

Rheumatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění neznámé etiologie, které postihuje 0,5–1 % populace (3). Ve většině případů se projevuje jako chronická, symetrická synovitida, která vyvolává vznik kloubních erozí. Část pacientů má i mimokloubní příznaky. Průběh choroby je velmi heterogenní, avšak většina nemocných má kolísavou aktivitu s různě rychlou progresí kloubních erozí, destruktí, deformit a následným poklesem funkčních schopností. RA navíc zkracuje život o 7–10 let a představuje pro společnost významný medicínský, ale i sociálně-ekonomický problém.

Terapeutický přístup k RA se v posledních 10 letech podstatně změnil, a proto výbor České reumatologické společnosti (ČRS) připravil nová doporučení pro léčbu tohoto onemocnění, která nahradila již zastaralý původní dokument z roku 1999. Změna terapeutického přístupu se týká jak zavedení nových preparátů do algoritmu léčby RA, tak i strategie léčby.

Tabulka 1. Klasifikační kritéria ACR pro diagnózu RA

Kritéria
1. Ranní ztuhlost
2. Artritida tří nebo více kloubních skupin
3. Artritida kloubů rukou
4. Symetrická artritida
5. Rheumatoidní uzly
6. Sérovy reumatoidní faktor
7. Rentgenové změny

Cíle léčby

Vzhledem k tomu, že vyléčení RA není v současnosti možné, je primárním cílem terapie navození remise. Není-li remise možná, pak je nutné usilovat alespoň o velmi nízkou aktivitu – hodnoceno dle indexu aktivity DAS 28 (5). Dalším cílem léčby je zastavení nebo zpomalení rentgenové progresie. Morfologické změny jsou podkladem funkčního poklesu, zachování funkční schopnosti je přitom pro pacienta prioritním cílem terapie RA.

Pilíře správné léčby RA jsou:

1. přesná a časná diagnóza

2. odhalení negativních prognostických faktorů
3. hodnocení aktuální aktivity onemocnění a stupně strukturálního poškození
4. vzdělávání pacienta o jeho chorobě
5. pravidelné monitorování aktivity choroby a účinnosti léčby
6. evaluace funkčního stavu a rentgenového vývoje

Diagnóza revmatoidní artritidy

V klinické praxi se stále používají kritéria Americké reumatologické společnosti (1) (tabulka 1), avšak pro diagnózu časně RA nejsou tato kritéria vhodná. Čekání na splnění kritérií může být příčinou oddáleného nasazení choroby modifikujících léků (DMARDs), přičemž jejich časně podání je prokazatelně účinnější. Proto je vhodné pacienty s časnou nediferencovanou artritidou s přítomnými rizikovými faktory vývoje RA léčit včas, dle stejných pravidel jako pacienty s již jistou diagnózou RA.

Lékové skupiny používané k léčbě RA jsou nesteroidní antirevmatika, analgetika, chorobu modifikující léky, glukokortikoidy a léky biologické.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) a analgetika

NSA jsou nedílnou součástí farmakoterapie RA od iniciačních fází nemoci. Jejich účinkem je především zmírnění bolesti a kloubního otoku, a tím zlepšení funkčnosti kloubního aparátu. Na rozdíl od choroby mo-

Tabulka 2. Základní charakteristika běžných DMARDs

Lék	Doba nástupu účinku	Udržovací dávka	Nežádoucí účinky
Chlorochin	2–4 měsíce	250 mg/den	Raš, průjem, retinopatie
Hydroxychlorochin	2–4 měsíce	2×200 mg/den	Raš, průjem, retinopatie
Sulfasalazin (SAS)	1–2 měsíce	2–3×1 g/den	GI příznaky, raš, myelotoxicita
Methotrexat (MTX)	1–2 měsíce	10–25 mg/týden p. o., i. m., i. v., s. c.	Hepatotoxicita, GI příznaky, raš, častější infekce, myelotoxicita, plíce
Leflunomid (LEF)	1–3 měsíce	20 mg/den	Hepatotoxicita, GI příznaky, raš
Soli zlata	3–6 měsíců	25–50 mg/1–3 týdnů i. m.	Raš, stomatitida, myelotoxicita, trombocytopenie, proteinurie
Azathioprin	2–3 měsíce	50–150 mg/den	Myelotoxicita, hepatotoxicita, GI příznaky
Cyklosporin A	1–2 měsíce	2,5–4 mg/kg/den	nefrotoxicita, hypertenze, hyperplazie gingivy, infekce
Cyklofosfamid	2–3 týdny	50–100 mg/den p. o. nebo 400–800 mg/3–5 týdnů	GI příznaky, hematurie, myelotoxicita

GI – gastrointestinální



Tabulka 3. Hodnocení aktivity RA dle DAS 28

Vysoká aktivita	≥ 5,1
Nízká aktivita	≤ 3,2
Remise	≤ 2,6

difikujících léků však nejsou schopna ovlivnit zánětlivou aktivitu, průběh onemocnění ani rentgenovou progresi (2) a nelze je tedy užít v monoterapii RA.

V rozhodování o volbě konkrétního preparátu hrají roli plazmatické poločasy různých NSA, a tím i četnost dávkování a dostupné galenické formy. Nutností je dodržení zásad bezpečného podávání a použití „on demand“ nikoli plošně.

V případech, kdy jsou NSA kontraindikována nebo je jejich efekt nedostačující, lze použít k ovlivnění bolesti analgetika.

Chorobu modifikující léky (DMARDs) ovlivňují zánětlivou aktivitu, průběh onemocnění a v některých případech i rentgenovou progresi. Základní charakteristika je uvedena v tabulce 2.

Glukokortikoidy (GK)

V léčbě časně RA (od 1 do 3 let trvání) snižují účinně aktivitu choroby. Kromě klinického efektu se při časně terapii GK snad uplatňuje i chorobu modifikující efekt se signifikantním ovlivněním RTG progresu (6). Kromě ojedinělých případů nelze doporučit léčbu GK v monoterapii, předpokládá se vždy kombinace s jedním nebo více DMARDs.

Dávka prednisonu se pohybuje mezi 5 a 15 mg nebo ekvivalentně metylprednisolonu v rozmezí 4–12 mg denně. Při mimořádně vysoké počáteční aktivitě RA je vhodné zahájit vyšší dávkou prednisonu (do 60 mg) s postupnou detrakcí. GK jsou indikovány ke zvládnutí období zvýšené aktivity onemocnění nebo v rámci tzv. „bridging strategie“ před dosažením efektu terapie DMARDs. Dávkování GK řídíme podle aktivity choroby, kdy preferujeme podání nejnižší účinné dávky s cílem minimalizovat systémové nežádoucí účinky. GK lze podat též v pulzní formě u vysoké aktivity choroby (1 g metylprednisolonu v i. v. infúzi 3 dny) nebo intraartikulárně, kdy dávka je určena velikostí ošetřeného kloubu.

Biologická léčba RA

Biologické léky znamenaly přelom v terapii RA. V řadě případů splňují požadavky, které se kladou na moderní léčbu RA a umožňují

zásadní změnu stavu pacienta. Jedná se však o léčbu nákladnou, která může být doprovázena vedlejšími nežádoucími účinky. Je proto zapotřebí pečlivě zvážit její indikaci z hlediska možného prospěchu a rizika.

Největší zkušenosti jsou s biologickou léčbou blokující TNF α (4). Využívá se monoklonálních protilátek (infliximab, adalimumab) či solubilního receptoru pro TNF α (etanercept). Tyto vedou ke snížení aktivity nemoci a ke zpomalení či zástavě RTG. Kratší zkušenosti jsou v současné době s dalšími biologickými léky rituximabem a abataceptem. I u těchto léků byla popsána účinnost u nemocných ne-reagujících na bazální léky či na anti-TNF terapii. První klinické údaje hovoří také o zpomalení RTG progresu choroby při jejich aplikaci.

Indikace léků anti-TNF α u RA

1. Léky blokující TNF α jsou indikovány u pacientů s RA, kteří nedostatečně odpovídají na léčbu jedním nebo více preparáty modifikujícími průběh choroby, mezi které pro tento případ řadíme MTX, LEF nebo SAS. Indikace se týká i polyartikulární JIA po 18. roce věku. U pacientů, u kterých jsou léky modifikující průběh choroby kontraindikovány, může být za výjimečných okolností uvažována terapie TNF α blokující látkou jako první volba.
2. Aktivita choroby musí být hodnocena jako vysoká (DAS28 ≥ 5,1 – tabulka 3).
3. Látky blokující TNF α 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.
4. Léčba preparáty blokujícími TNF α by měla vést k významnému zlepšení (pokles DAS28 alespoň o ≥ 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.

Výběr preparátu

Nebylo zatím prokázáno, že by některý z léků blokujících TNF α byl účinnější než jiný preparát z této skupiny a neexistuje tedy důvod k doporučení látky, která by měla být používána prioritně. V případě ztráty účinnosti může záměna jednoho preparátu za druhý

vést k obnovení léčebného efektu. Zachování účinnosti léčby lze očekávat i u záměny preparátů v důsledku vedlejší nežádoucí reakce.

Indikace rituximabu u RA

1. Pokud má nemocný neadekvátní odpověď na léčbu pomocí blokády TNF α (selhání léčby, nežádoucí účinky), je možná další biologická léčba rituximabem. Za výjimečných okolností může být zvážena terapie rituximabem před TNF α blokádou, pokud jsou jasné kontraindikace anti-TNF α léčby, a zejména tehdy, když má pacient v anamnéze B lymfocytární lymfom.
2. Aktivita choroby by měla být hodnocena jako vysoká (DAS28 ≥ 5,1).
3. Léčba je podávána v kombinaci s MTX.
4. Účinnost léčby by měla být dokumentována poklesem DAS28 nejméně o 1,2 po 16 týdnech od první infúze. U takových pacientů, kde byla dokumentována účinnost a kteří opět vykáží zhoršení nemoci manifestované vzestupem DAS28 o 1,2 nad hodnotu dosaženou v 16. týdnu, může být zváženo opakování léčby. To je možné nejdříve po 24 týdnech od předchozí léčby rituximabem. Dávkovací schéma je stejné.
5. K redukci frekvence a závažnosti infúzních reakcí se doporučuje podávat 100 mg i. v. metylprednisolonu 30 minut před infúzí rituximabu.
6. Při podávání rituximabu musí být k dispozici základní resuscitační prostředky.

Další sledování

ČRS iniciovala vytvoření registru pacientů léčených TNF α blokujícími léky (ATTRA = anti-TNF α terapie revmatoidní artritidy) ke sledování krátkodobých i dlouhodobých účinků léčby a jejich případného toxického dopadu. Registr je spravován Centrem biostatistiky a analýz Masarykovy university v Brně, pod dohledem ČRS. Zařazení do registru a dlouhodobé sledování je povinnou administrativní součástí použití všech biologických léků.

Léčba časně RA

Léčba RA v časném stadiu vyžaduje poněkud jinou strategii než u plně rozvinuté nemoci. Iniciální léčba antimalariky je vhodná u pacientů s nižší aktivitou onemocnění s oligo- či monoartritidou, s nepřítomností negativních prognostických faktorů. Nasazení sulfasalazinu (SAS) je doporučováno u pacientů se středně aktivní RA, zejména u pacientů bez

kloubních erozí, kde není stanovená definitivní diagnóza RA. SAS podáváme často v případě diferenciálně diagnostických rozpaků proti spondylartritidám, naopak nepodáváme jej v případě diferenciálně diagnostické pochybnosti vůči systémovému lupusu erythematodes, protože tento preparát může indukovat další tvorbu autoprotilátek. Zahájit léčbu metotrexátem (MTX) je doporučováno u nemocných s vysokou aktivitou onemocnění, s polyartritidou, s přítomností negativních prognostických faktorů a s rychlým rozvojem kloubních erozí. Většinou u pacientů s definitivní diagnózou RA. Lze pak využívat možnost kombinace MTX s jinými DMARDs a s TNF α blokujícími léky (viz dále). Léčba leflunomidem (LEF) je doporučována u stejných pacientů jako u MTX jako lék druhé volby při kontraindikaci nebo intoleranci jiných DMARDs.

Léčba etablované RA

Při etablované RA (jistá diagnóza nebo rozvoj erozivních změn) se doporučuje vycházet ze základního algoritmu, kdy aktivita nemoci je hodnocena pomocí DAS 28:

1. Při přetrvávající nízké aktivitě s oligo- či monoartritidou a nepřítomnosti prognosticky negativních faktorů je lékem volby SAS (někdy pouze antimalarika). Při nedostatečné odpovědi se podává MTX.
2. Při střední aktivitě je na místě podávat MTX a při jeho neúčinnosti nebo intoleranci LEF, případně kombinace DMARDs.
3. U případů s vysokou aktivitou a rychlým rozvojem erozí se doporučuje MTX ve vyšších dávkách nebo parenterálně, případně LEF.
4. Při extraartikulárních projevech je vhodné podání azatioprinu a při závažných viscerálních manifestacích s postižením vitálně důležitých orgánů podání cyklofosfamidů v parenterální formě.
5. Při selhání léčby DMARDs je indikováno podávání preparátů blokujících TNF α .
6. Při selhání léku blokujícího TNF α je vhodná změna za jiný lék z této skupiny nebo záměny za jiný biologický lék.

Zpracováno dle nových doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy (v tisku).

MUDr. Liliana Šedová

Revmatologický ústav Praha, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
e-mail: sedo@revma.cz

Literatura

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
2. Brooks P, Emery P, Evans JF et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779–783.
3. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiological concepts. *Epidemiol Ref* 1981; 3: 27–44.
4. Maini R, StClair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939.
5. Prevoo ML, van't Hof MA, Kupper HH et al. Modified disease activity scores that include 28 joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.
6. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Ziedler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3371–3380.

