

# Farmakoterapia reumatoidnej artritídy I. – nesteroidové antireumatiká, DMARDs

doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ivan Rybár, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> III. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a Fakultnej nemocnice L. Pasteura, Košice

<sup>2</sup> Katedra reumatológie Fakulty zdravotníckych špecializačných štúdií, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie kĺbov s možnými mimokĺbovými prejavmi. Farmakologická liečba RA pozostáva z kombinácie nesteroidových antireumatik, malých dávok glukokortikoidov a liekov modifikujúcich ochorenie (DMARDs- Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Lieky modifikujúce ochorenie objektívne zmierňujú priebeh ochorenia: potláčajú reaktanty akútnej fázy, zmierňujú klinickú aktivitu, spomaľujú röntgenologickú progresiu ochorenia. Medzi najúčinnšie lieky patria metotrexát, leflunomid, sulfasalazín, preparáty zlata, azatioprin a menej účinný hydroxychlorochín. Všetky DMARDs majú nežiaduce účinky a vyžadujú si starostlivé sledovanie. Ak napriek ich použitiu v liečbe dôjde k aktivácii ochorenia, pacient je indikovaný na tzv. biologickú liečbu, ktorá v súčasnosti predstavuje jednu z najúčinnších foriem liečby reumatologických ochorení.

**Kľúčové slová:** reumatoidná artritída, liečba, nesteroidové antiflogistiká, chorobu modifikujúce lieky, DMARDs.

## Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis I. – non-steroidal anti-inflammatory drugs, DMARDs

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of joints with various extraarticular manifestations. The pharmacological treatment of RA is represented by combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs, low dose of glucocorticoids and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). DMARDs cause clinical improvement, improvement in joint symptoms, delaying or preventing joint destruction. The most effective drugs are methotrexate, leflunomide, sulfasalazin, gold salts, azathioprine and less effective hydroxychloroquine. All of these drugs have side-effects and require careful monitoring. Besides traditional DMARDs there are available better options, mainly biological therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment, nonsteroidal antiinflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs.

Via pract., 2010, 7 (1): 30–33

## Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je **chronické zápalové ochorenie**, ktoré predilekčne postihuje **synoviálne kĺby**, ale môže postihnúť **aj spojivové tkanivo iných systémov**, predovšetkým cievej steny, srdca, pľúc, očí a iných orgánov. RA je **autoimunitná choroba**, ktorú charakterizuje tvorba protilátok proti imunoglobulínu IgG, označovaného ako reumatoidný faktor.

Hlavným **prejavom ochorenia** je **polyartritický syndróm** najčastejšie postihujúci periférne kĺby na rukách a nohách, zväčša symetricky.

**Komplexná liečba RA** pozostáva z aplikácie nefarmakologických a farmakologických postupov:

- **nefarmakologické postupy** – rehabilitácia, aplikácia fyzikálnych liečebných procedúr, reumoortopédia;
- **farmakologické postupy** – ich cieľom je navodenie remisie, prípadne zníženie aktivity kĺbového procesu, spomalenie deštrukcie postihnutých kĺbov, zabránenie a prevencia vzniku deformít.

## Nesteroidové antiflogistiká (NSA)

**Liekom prvej voľby** sú **nesteroidové antiflogistiká (NSA)**. Všetky NSA majú analgetické,

antipyretické a protizápalové účinky. Cieľom tejto liečby je zmiernenie bolesti, zníženie prejavov zápalu do nástupu účinku bazálnej liečby. Nástup analgetického účinku možno očakávať do niekoľkých hodín, nástup protizápalového účinku pri kontinuálnom podávaní do 7 – 14 dní.

Najčastejším **nežiaducim účinkom NSA** sú **gastrointestinálne komplikácie**. NSA pôsobia na sliznicu gastrointestinálneho traktu (GIT) formou duálneho inzuldu, t. j. kombináciou lokálne iritačného účinku a systémovej blokády prostaglandínov. Rizikovými faktormi gastrointestinálnej toxicity je vyšší vek, anamnéza peptického vredu, krvácanie, užívanie alkoholu a fajčenie. Dôležitým rizikovým faktorom je aj súčasné užívanie glukokortikoidov, antikoagulantov alebo iných NSA. Užívanie viacerých NSA sa neodporúča pre možnosť potencionovania nežiaducich účinkov. Užívanie viacerých NSA súčasne viedlo k častejšiemu vzniku gastrointestinálnych lézií (1). Nebezpečenstvo komplikácií v GIT spočíva aj v tom, že ich veľké množstvo vzniká bez predchádzajúcich varovných signálov. Gastrointestinálne krvácanie súvisiace s užívaním NSA je väčšinou závažnejšie vzhľadom na antiagregačný efekt NSA (1) Najčastejšie

**Tabuľka 1.** Najčastejšie nežiaduce účinky NSA (1).

Nežiaduce účinky	Klinické prejavy
Gastropatia	dyspepsia, erózie, vredová choroba, krvácanie, perforácia
Zvýšená krvácanosť	
Nefrotoxicita	retencia nátria, edémy, hyperkaliémia, akútne zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Hepatotoxicita	zvýšenie aminotransferáz
Centrálne príznaky	poruchy nálady, aseptická meningitída, psychóza
Astma a alergické reakcie	

nežiaduce účinky NSA sú uvedené v tabuľke 1. Diklofenak v kombinácii s mizoprostolom je preparát s dokázaným nižším výskytom gastrointestinálnych komplikácií v porovnaní s inými NSA, prípadne so samotným diklofenakom (2, 3).

**Zvláštnu rizikovú skupinu** tvoria **starší pacienti**, ktorí túto liečbu užívajú často dlhodobo. Počet nežiaducich účinkov po NSA v starobe je častejší ako u mladších jedincov. Všeobecne platí, že podávanie NSA v staršom veku vyžaduje väčšiu opatrnosť. Liečbu začíname s najnižšou možnou dávkou a postupne

hľadáme najnižšiu účinnú dávku. Pri prítomnosti ďalšieho rizikového faktora volíme NSA s nižším ulcerogénnym potenciálom alebo aplikujeme súčasne mizoprostol, blokátory H<sub>2</sub> receptorov alebo omeprazol.

Klasické – **neselektívne NSA blokujú** obidve izoformy cyklooxygenázy – **COX-1 aj COX-2**. V súčasnosti najviac používané neselektívne NSA sú: **deriváty kyseliny propiónovej** – ibuprofén, flurbiprofén; **deriváty kyseliny octovej** – diklofenak, **oxikámy** – piroxikam, meloxicam; **derivát sulfónamidov** – nimesulid (s dobrou gastrointestinálnou toleranciou). Obávanou komplikáciou liečby nimesulidom je hepatotoxicita. Zriedkavo boli hlásené prípady úmrtia následkom hepatálnej lézie. Pri liečbe nimesulidom sa nemajú podávať iné lieky s hepatotoxickým účinkom a je nevyhnutné vyhnúť sa konzumácii alkoholu. Užívanie nimesulidu má byť obmedzené na čo najkratší možný čas.

Medzi **selektívne inhibítory COX-2** patria tzv. **koxiby**, v súčasnosti je používaný celecoxib. Kontraindikáciou užívania koxibov je ischemická choroba srdca (ICHS), prekonaný infarkt myokardu. Vyššia opatnosť je nevyhnutná u pacientov s rizikovými faktormi ICHS, ako sú hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes a fajčenie.

### Glukokortikoidy

**Glukokortikoidy** sú veľmi rýchle a intenzívne **protizápalovo pôsobiace lieky**. Pri ich podávaní rýchlo ustupuje synovitída, zmierňuje sa bolesť a ranná stuhnutosť. Môžu sa upraviť aj laboratórne parametre. Klinický efekt sa prejavuje väčšinou na začiatku ochorenia, neskôr sa však stráca, preto sa malé dávky kortikoidov indikujú skôr ako premostujúca liečba do nástupu účinku bazálnej liečby. V liečbe RA sa aplikujú malé dávky kortikoidov (do 10 mg). S touto dávkou je možné zvládnuť väčšinu artritických prejavov, mimo vaskulitídy eventuálne serozitídy, pri ktorých je nevyhnutné použiť vyššie dávky.

### Chorobu modifikujúce antireumatické lieky (DMARDs)

**Chorobu modifikujúce antireumatické lieky** (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – **DMARDs**) predstavujú skupinu liekov označovaných ako bazálne lieky alebo lieky 2. línie v liečbe RA. Ich cieľom je potlačenie zápalovej aktivity, navodenie remisie, zastavenie progresie choroby, spomalenie alebo zastavenie kĺbovej deštrukcie. Pri výbere bazálnej liečby je nevyhnutné brať do úvahy celkovú aktivitu kĺbového procesu, počet postihnutých kĺbov, progresiu ochorenia, polymorbiditu pacienta

a kontraindikácie liečby. Do tejto skupiny zaraďujeme **antimalariká, metotrexát, sulfasalazín, soli zlata, leflunomid, cyklofosfamid, cyklosporín a azatioprin**.

### Antimalariká

**Antimalariká (chlorochín, hydroxychlorochín)** sa dobre viažu na plazmatické bielkoviny a z tejto väzby sa uvoľňujú pomaly. Ich eliminačný polčas je veľmi dlhý, čo spôsobuje, že ich možno v organizme detekovať aj po veľmi dlhom čase po ukončení liečby. Sú indikované v liečbe RA s nižšou alebo strednou klinickou aktivitou (4, 5). Patria k liekom s najnižšou mierou toxicity, najčastejšie nežiaduce účinky sú gastrointestinálne, kožné komplikácie a retinopatia. Nebezpečenie retinopatie spočíva v nenápadnom, asymptomatickom začiatku a ireverzibilnom priebehu. Príčinou retinopatie je depozícia chlorochínu do očných tkanív obsahujúcich melanín. Vzniku obávannej retinopatie možno predísť podávaním nižších dávok a pravidelnými očnými kontrolami každých 3 – 6 mesiacov počas liečby a u pacientov nad 60 rokov je vhodné realizovať očné vyšetrenie ešte pred začatím liečby.

### Sulfasalazín

**Sulfasalazín** sa používa v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej bazálnej liečby (6). Okrem reumatoidnej artritídy sa používa aj v liečbe tzv. séronegatívnych spondylartritíd, u ktorých je liekom voľby. Sulfasalazín sa v tráviacom trakte absorbuje len čiastočne. V hrubom čreve sa štípi účinkom črevných baktérií na dve látky – sulfapyridín a 5-aminosalicylovú kyselinu (mesalazín). Mesalazín sa prakticky nevstrebáva a je účinným liekom v terapii ulceróznej kolitídy. Sulfapyridín sa vstrebáva a má antireumatický účinok. Väčšina nežiaducich účinkov sa vyskytuje v priebehu prvých 2 – 3 mesiacoch liečby. Najčastejšie sú to gastrointestinálne, neurologické a hematologické komplikácie. Výskyt gastrointestinálnych komplikácií sa znižuje po podaní sulfasalazínu v enterosolventnej liekovej forme. Počas liečby je nevyhnutné starostlivé monitorovanie hematologických a hepatologických parametrov. V priebehu prvých 2 mesiacov liečby ich kontrolujeme každé 2 týždne, po stabilizácii stavu, t. j. po 2 mesiacoch liečby, možno interval predĺžiť na 6 – 8 týždňov.

### Preparáty zlata

**Preparáty zlata** sa používajú vo forme vodných roztokov (**auriotalát sodný**) a podávajú sa parenterálne i. m. Soly zlata sa v liečbe reumatoidnej artritídy používajú od roku 1953 (7).

Účinnosťou sú porovnateľné s inými bazálnymi liekmi, ale s pomerne vysokou toxicitou, preto sú v súčasnosti vytlačované účinnejšími a menej toxickými liekmi. Väčšina nežiaducich účinkov sa vyskytuje v priebehu prvého roka liečby, čo vedie k jej predčasnému ukončeniu. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria dermatitída, proteinúria a trombocytopenia. Počas liečby monitorujeme krvný obraz a chemické vyšetrenie moču na začiatku liečby každé 2 týždne, potom pred každou i. m. injekciou.

### Metotrexát

**Metotrexát** patrí v súčasnosti medzi bazálne lieky prvej voľby v liečbe RA. Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, jeho mechanizmus účinku sa vysvetľuje inhibíciou proliferácie buniek a inhibíciou prozápalových cytokínov. Napriek tomu, že presný mechanizmus účinku metotrexátu v liečbe RA nie je známy, je pravdepodobné, že ide o kombináciu imunosupresívneho a protizápalového účinku. Aplikuje sa pulznou formou v nízkych dávkach 5 – 25 mg 1-krát v týždni p. o. V súčasnosti sa metotrexát považuje za jeden z najúčinnejších bazálnych liekov RA. V ostatných rokoch sa uskutočnilo niekoľko klinických štúdií, ktoré dokázali jeho účinnosť. Metaanalýza takýchto štúdií vykonali autori Tugwell a spol. (8). Metotrexát preukázal viaceré účinky a viedol k poklesu počtu opuchnutých kĺbov, palpačne citlivých kĺbov, ako aj sedimentácie erytrocytov. Spomaľuje tiež progresiu kostných erózií.

Nežiaduce účinky zahŕňajú nauzeu, stomatitídu, útlmy kostnej drene, hepatopatiu, postihnutie pľúc. Útlmové stavy kostnej drene sú dôsledkom nedostatku kyseliny listovej a jej substitúciou im možno predchádzať. Postihnutiu pečene pri liečbe metotrexátom prispievajú rizikové faktory, ako sú predchádzajúce ochorenia pečene, najmä hepatitída, ďalej konzumácia alkoholu a obezita. Pľúcne postihnutie predstavuje zriedkavejší problém, avšak s výraznejším klinickým dopadom. Postihnutie pľúc môže prebiehať ako intersticiálna pľúcna fibróza, pleuritída alebo akútna intersticiálna pneumonitída. Pred zavedením liečby metotrexátom sa odporúča vyšetriť hepatálne testy, albumín, bilirubín, kreatinín, sérológiu voči hepatitíde B a C a kompletný krvný obraz. Počas liečby monitorujeme AST, ALT, GMT, ALP prvé dva mesiace liečby každých 14 dní, potom raz za 8 týždňov.

### Leflunomid

**Leflunomid** pôsobí cestou inhibície syntézy pyrimidínových báz. Metabolizuje sa v pečeni

a jeden z aktívnych metabolitov má veľmi dlhý biologický polčas trvajúci až 14 dní. Účinok leflunomidu v liečbe RA je porovnateľný s metotrexátom a sulfasalazínom (9). Zlepšuje zápalové parametre, spomaľuje rádiologickú progresiu a zlepšuje kvalitu života pacienta. Medzi najčastejšie nežiaduce prejavy patrí zvýšenie pečenejých enzýmov, hnačky, vypadávanie vlasov a kožné eflorescencie. Súčasné podávanie leflunomidu s metotrexátom zvyšuje riziko hepatotoxicity. Celkovo výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe leflunomidom nie je vyšší ako pri liečbe ostatnými DMARDs (6). Prvé 3 dni sa podáva leflunomid v dávke 100 mg denne, následne dlhodobo 10 mg alebo 20 mg denne. Klinický účinok sa dostavuje do mesiaca. Počas liečby, podobne ako pri liečbe metotrexátom, je nevyhnutné kontrolovať krvný obraz a pečenejé transaminázy.

### Azatioprin

**Azatioprin** má v liečbe RA porovnateľný klinický účinok ako antimalariká, penicilamín, ale slabší protizápalový účinok ako metotrexát. Užíva sa v liečbe ťažkej formy RA, väčšinou v kombinácii s kortikoidmi. Odporúčaná denná dávka je 1,5 – 2,5 mg/kg/deň. V priebehu liečby sa monitoruje kompletný krvný obraz, pečenejé transaminázy v úvode každých 14 dní do 2 mesiacov liečby a následne každých 6 – 8 týždňov.

### Cyklofosfamid

**Cyklofosfamid** patrí medzi alkylačné látky. Vzhľadom na pomerne vysokú toxicitu nepatrí k liekom prvej voľby medzi bazálnymi liekmi. Používa sa v liečbe ťažkých foriem RA komplikovaných vaskulitídou, kožnými vredmi alebo neuropatiou (10). Odporúčaná denná dávka je 1 – 2 mg/kg/deň, po dosiahnutí klinického účinku sa znižuje na udržiavaciu dávku 0,5 mg/kg/deň. Počas liečby kontrolujeme krvný obraz v prvých dvoch mesiacoch každých 14 dní, následne každých 8 týždňov. Pečenejé transaminázy sa monitorujú každých 8 týždňov.

### Cyklosporín

**Cyklosporín** sa používa v liečbe rezistentnej formy RA s mimokĺbovými prejavmi alebo v liečbe včasnej RA s vysokou aktivitou a prítomnosťou negatívnych prognostických faktorov. Cyklosporín A sa používa v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby. Cyklosporín má schopnosť blokovat aktiváciu T-lymfocytov s následným potlačením produkcie prozápalových cytokínov. V liečbe RA viedol cyklosporín k poklesu zápalovej aktivity, zlepšeniu klinického stavu a spomaleniu rádiologickej progresie (11). Medzi najčastejšie nežiaduce prejavy patria obličkové komplikácie: zvýšenie sérového kreatinínu, intersticiálna fibróza, artériová hypertenzia, hyperkaliémia. Liečba môže viesť aj k hypertrichóze, hyperplázii ďasien a môže spôsobovať aj gastrointestinálne ťažkosti. Dávkovanie cyklosporínu je prísne individuálne, bežné dávkovanie u autoimunitných reumatologických ochorení je 2,5 – 5 mg/kg/deň. Počas liečby sa monitoruje krvný tlak a sérový kreatinín.

### Kombinovaná liečba

Spočiatku sa používa monoterapia bazálnych antireumatík (DMARDs), v prípade nedostatočnej účinnosti je vhodné zaviesť kombinovanú liečbu. Medzi najúčinnšie a zároveň bezpečné kombinácie patrí kombinácia metotrexát plus hydroxychlorochín, metotrexát plus sulfasalazín, metotrexát plus cyklosporín.

### Zásady liečby DMARDs

Liečba DMARDs sa má začať dostatočne včas a v dostatočných dávkach, ešte pred vznikom erozívnych zmien. Vznik erózií je najrýchlejší v prvých dvoch rokoch ochorenia (12). Pri ochorení so zlými prognostickými faktormi je nevyhnutné začať s agresívnejšou liečbou, napr. metotrexátom, podávanie DMARDs má byť kontinuálne. Pri nedostatočnej účinnosti bazálnej liečby je nutné zvýšiť dávku na maximálne možnú a používať kombinácie bazálnej liečby (13). V prípade aktivácie ochorenia alebo výskytu mimokĺbových prejavov sa môže využiť

protizápalový efekt glukokortikoidov (bridging efekt – premostujúci efekt) (13).

### Literatúra

1. Pavelka K, Štolfa J. Systémová nesteroidná antireumatika In: Pavelka K a spol. Farmakoterapie revmatických ochorení. Grada 2005: 31–53.
2. Ashworth NH, Peloso PM, Muhajarine N a spol. Risk of Hospitalization with Peptic Ulcer Disease or Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Nabumetone, Arthrotec, Diclofenac, and Naproxen in a Population Based Cohort Study. *J Rheumatol* 2005; 32: 2212–2217.
3. Morant SV, Shield MJ, Davey PG a spol. A pharmacoeconomic comparison of misoprostol/diclofenac with diclofenac. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2002; 11: 393–400.
4. Pavelka K Jr, Pavelka K Sen, Pellísková Z. Hydroxychloroquin sulfate in treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 48: 542–546.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM a spol. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762–782.
6. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS a spol. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis: longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazin. *J Rheumatol* 2001; 28: 1983–1991.
7. Forestier J. Rheumatoid arthritis in treatment of gold salts. *J Lab Clin Med* 1935; 20: 837–840.
8. Tugwell P, Bennet K, Bell M a spol. Methotrexate in RA. *Ann Intern Med* 1989; 110: 581–583.
9. Strand V, Cohen S, Schiff M a spol. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542–2550.
10. Williams HJ, Reading JC, Ward JR a spol. Comparison of high and low dose cyclophosphamid therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 521–527.
11. Ferracioli GF, Bambara LM, Ferraris M a spol. Effect of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1997; 15: 83–89.
12. Smolen JS, van der Heijde D, Aletaha D a spol. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: Independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis*, published online Oct 2008.
13. Rovenský J, Pavelka K, Szilasiová A a spol. Reumatoidná artritída In: Rovenský a spol. Klinická reumatológia. Osveta, Martin 2000: 213–251.

**doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD.**

III. interná klinika LF UPJŠ a FNLP  
Tr. SNP 1, 041 66 Košice  
zelmira.macejova@upjs.sk

## Jiří Vlček, Daniela Fialová a kolektiv: Klinická farmacie I.

První učebnice klinické farmacie u nás je primárně určena pro pregraduální vzdělávání v oboru klinická farmacie, nezbytná je ale i pro předatestační a postgraduální přípravu. Je účelně zpracovaná, prakticky orientovaná, tvoří základní zdroj informací pro práci klinických farmaceutů na lůžkových odděleních, ambulancích i při poskytování klinicky-orientované farmaceutické péče v lékárnách. Díky své přehlednosti může být využita i dalšími zdravotnickými pracovníky v racionální farmakoterapii.

ISBN: 978-80-247-3169-8, kat. číslo 1652, 376 s.

**Distribúcia v SR:** Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189



[www.grada.sk](http://www.grada.sk)