

Farmakoterapia reumatoidnej artritídy II. – biologické lieky

doc. MUDr. Ivan Rybár, PhD.,¹ doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD.²

¹ Katedra reumatológie Fakulta zdravotníckych špecializačných štúdií, Slovenská zdravotnícka univerzita, Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

² III. interná klinika, LF UPJŠ a FNLP, tr. SNP 1, Košice

Rozpoznanie cytokínov zahrnutých do patogenézy reumatických chorôb umožnilo zmodernizovanie farmakoterapie chronických reumatických chorôb. Zistilo sa, že ústredné postavenie medzi cytokínmi má faktor nekrotizujúci tumory (TNF). Od roku 1999 potvrdili protilátky proti TNF svoj pozitívny účinok u pacientov reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, psoriatickou artritídou a juvenilnou idiopatickou artritídou. Po zavedení TNF inhibítorov do liečby sa zaviedli ďalšie inhibítory cytokínov (rituximab a abatacept) a vyvíjajú sa mnohé ďalšie schopné modulovať poruchy imunitného systému u pacientov s reumatickými chorobami. Článok opisuje účinnosť a bezpečnosť tohto druhu liečby.

Kľúčové slová: biologická liečba, reumatické choroby, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept.

Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis I. – biological therapy

The analysis of cytokines involved in pathogenesis of rheumatic diseases subsequently revolutionized the management of patients with chronic rheumatic disorders. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) has been found to play a pivotal role in rheumatic inflammation. Since 1999 monoclonal antibodies against TNF were able to demonstrate positive effects in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. After the approval of the anti-TNF-alpha inhibitors, further agents against other proinflammatory cytokines were approved (rituximab and abatacept) and under development are many other which will be modulate the disorders of immune system in patients with inflammatory rheumatic diseases. The present article reports on efficacy and safety of biological therapy in patients with rheumatic diseases.

Key words: biologic therapy, rheumatic diseases, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept.

Via pract., 2010, roč. 7 (2): 80–83

Úvod

Vývoj biologických liekov pre reumatoidnú artritídu (RA), ankylozujúcu spondylitídu (AS), psoriatickú artritídu (PsA) a juvenilnú idiopatickú artritídu (JIA) dramaticky zlepšil vyhlídky pacientov s týmito chorobami. Pred vývojom prvých cytokínových inhibítorov proti TNF (faktoru nekrotizujúceho nádory) a interleukínu-1 sa používali výlučne klasické bazálne lieky – antimalariká, sulfasalazín, so-

li zlata, metotrexát, leflunomid a cyklosporín. Väčšina z uvedených liekov mala a má svoje obmedzenia týkajúce sa účinnosti i bezpečnosti a iba jediný z nich – metotrexát disponuje účinkom, ktorý môže pretrvávajúť dlhší čas. Navyše schopnosť týchto liekov, označovaných ako lieky modifikujúce aktivitu reumatických chorôb (DMARDs – diseases modifying antirheumatic drugs), spomaliť, či zastaviť štruktúrnu progresiu zápalového kĺbového procesu je rozdiel-

na, a to aj vrátane metotrexátu. Nedostatočné potlačenie aktivity zápalového reumatického procesu ohrozuje pacienta pretrvávaním zápalu, zhoršovaním kĺbovej funkcie, postupujúcou štruktúrnou progresiou choroby a následne jej ireverzibilným poškodením. Biologické lieky v súčasnosti predstavujú cieľnú liečbu, ktorou sa ovplyvňujú špecifické bielkoviny – cytokíny zúčastňujúce sa patogenézy vybraných zápalových reumatických chorôb.

Tabuľka 1. Anti-TNF prípravky dostupné v súčasnosti v SR.

Účinná látka	Obchodný názov	Výrobca	Indikácie u ZRCH	Dávkovanie
infiximab	REMICADE	Scherring-Plough	RA, AS, PsA,	3 – 10 mg/kg váhy á 8 týždňov
etanercept	ENBREL	Wyett	RA, JIA, PsA, AS	2x25 mg s. c. týždenne
adalimumab	HUMIRA	Abbott	RA, AS, PsA	1x40 mg s. c. á 2 týždne
certolizumab	CIMZIA	UBC	RA	200 mg s. c. á 14 dní (v úvode 2x400 mg s. c.)
golimumab	SIMPONI	Schering-Plough	RA	50 mg (100 mg) á 1 mesiac
tocilizumab	ROACTEMRA	Roche	RA	8 mg/kg váhy á 1 mesiac
rituximab	MABTHERA	Roche	RA	2x500 mg i. v. v odstupe 14 dní á 6 mesiacov
abatacept	ORENCIA	Bristol-Mayers Squibb	RA	10 mg/kg váhy á 1 mesiac

Vysvetl. ZRCH – zápalové reumatické choroby.

Dostupné lieky v SR

Zoznam biologických liekov registrovaných v Slovenskej republike na liečbu zápalových reumatických chorôb je v tabuľke 1. K biologickým liekom prvej línie patria inhibítory TNF (*infiximab, etanercept a adalimumab*) a druhej línie *rituximab a abatacept*. Súčasne sa táto skupina v roku 2010 rozširuje aj v Slovenskej republike o *certolizumab a golimumab*, ktoré sa zaraďujú medzi inhibítory TNF, a *tocilizumab*, ktorý je inhibítom IL-6 receptora. Infiximab je monoklonová chimerická protilátka triedy IgG1, adalimumab ľudská monoklonová protilátka a etanercept je väzbový proteín p75 Fc fragmentu receptora faktora nekrotizujúceho nádory. Biologické lieky druhej línie sú indikované spravidla vtedy, keď zlyhala liečba prvotnými liekmi.

Účinnosť

V priebehu posledných 10 rokov prešli všetky biologické lieky používané v reumatológii rozsiahlymi klinickými štúdiami, ktoré potvrdili ich lepšiu účinnosť v prípadoch, ak zlyhala liečba metotrexátom. Všetky tri TNF inhibítory (infiximab, etanercept, adalimumab) potvrdili v klinických štúdiách **schopnosť úspešne kontrolovať klinické príznaky nielen pri rezistentných (1, 2, 3), ale aj včasných formách RA (4, 5, 6), ďalej pri AS (7, 8, 9) a PsA (10, 11, 12)**. Etanercept navyše potvrdil svoju schopnosť **potlačiť zápalové prejavy u detí s JIA** od 4 rokov (13) a adalimumab od 13 rokov veku (14).

Potlačenie prejavov zápalu nie je jediným efektom liečby inhibítormi TNF. Ich ďalším významným úspechom pri RA je schopnosť **dosiahnuť remisiu**. V minulom období, pred zavedením biologickej liečby, nebolo možné pri liečbe klasickými DMARDs stanoviť remisiu ako terapeutický cieľ. RA charakterizuje sklon k chronickému priebehu u viac ako 60% pacientov, ale spontánna remisia býva veľmi zriedkavá a zaznamenáva sa iba u 10% až 15% postihnutých. V súčasnosti klinické štúdie potvrdili, že liečba s TNF inhibítormi dokáže navodiť remisiu u 42% pacientov s infiximabom (15), 37% (16) s etanerceptom a 49% s adalimumabom (6). Vo všetkých týchto prípadoch sa remisia RA dosiahla kombináciou TNF inhibítora s metotrexátom. Účinnosť TNF inhibítov v monoterapii je pri RA o niečo nižšia a zodpovedá účinnosti metotrexátu samotného.

Významným prínosom TNF inhibítov v kombinácií s metotrexátom je ich **schopnosť spomaliť až zastaviť štruktúrnu progresiu choroby hodnotenú rádiologickými**

indexmi. To má za následok udržanie kvality života postihnutých a udržanie ich pracovnej schopnosti.

Ak u postihnutých s RA pretrváva aktivita napriek aplikácii TNF inhibítov, prichádza do úvahy biologická liečba liekmi druhej línie – rituximabom alebo abataceptom.

Rituximab je chimérna myšia/ľudská monoklonová protilátka proti CD20 receptoru B lymfocytov a jeho účinnosť v kombinácií s metotrexátom sa ukázala lepšia v porovnaní s metotrexátom a placebom, a to pokiaľ ide o kontrolu klinických príznakov aj zastavenie rádiologickej progresie.

Abatacept je väzbová bielkovina, ktorá sa skladá z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T-lymfocytového antigénu 4 (CTLA-4) spojenej s modifikovaným Fc fragmentom ľudského imunoglobulínu 1 (IgG1). Abatacept moduluje kľúčový kostimulačný signál potrebný na úplnú aktiváciu T lymfocytov exprimujúcich molekulu CD28. Viazá sa na CD80 a CD86, čím túto kostimulačnú dráhu selektívne inhibuje. Obe látky preukázali lepšiu terapeutickú účinnosť v kombinácií s metotrexátom pri RA oproti metotrexátu s placebom, zároveň sa potvrdilo, že rituximab aj abatacept dokážu spomaliť rádiologickú progresiu.

Monitorovanie účinnosti v priebehu biologickej liečby

Použitie biologických liekov spôsobilo v zásadný prielom v liečbe vybraných zápalových reumatických chorôb, a to nielen z hľadiska účinnosti, ale **aj zlepšením objektivizácie pri hodnotení terapeutickú odpoveď**. V súčasnosti sa aktivita ochorenia nehodnotí empiricky kombináciou nepresne stanovených rozličných subjektívnych a objektívnych parametrov choroby, ale **presne definovanými zloženými indexmi**, ktoré pozostávajú z **objektívne merateľných údajov získaných od pacienta i lekára**.

Najdôležitejším a najpraktickejším z týchto indexov, ktorý slúži na monitorovanie aktivity RA aj PsA je **Disease Activity Index** z vybraných 28 kĺbových skupín (ramien, laktov, zápästí, MCP I. – V., PIP I. – V. a kolien), označovaný ako **DAS28**.

Tabuľka 3. Hodnotenie zmien aktivity RA podľa DAS28.

Skóre DAS28	Zmena DAS28		
	> 1,2	> 0,6 a ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	dobrá	priemerná	žiadna
> 3,2 a ≤ 5,1	priemerná	priemerná	žiadna
> 5,1	priemerná	žiadna	žiadna

Vypočítava sa ako súčet:

0,56-krát √ (súčet bolestivých kĺbov) + **0,28-krát** √ (súčet opuchnutých kĺbov) + **0,70-krát** log_{mat} (sedimentácie erytrocytov) + **0,014 x** (hodnota všeobecného zdravia z vizuálnej analógovej stupnice v mm).

Výsledky hodnotenia aktivity RA pomocou indexu DAS28 ukazuje tabuľka 2 a hodnotenie zmien aktivity RA v priebehu liečby tabuľka 3. Biologická liečba RA sa spravidla indikuje v prípadoch, keď aktivita choroby napriek klasickej liečbe DMARDs, z ktorých je aspoň jeden metotrexát, pretrváva vo vyšších hladinách aktivity, t. j. nad hodnotou celkového skóre 5,1. Účinnosť biologickej liečby sa spravidla hodnotí po 3 až 6 mesiacoch od začiatku.

Dosiahnutie terapeutickú odpoveď na úrovni **dobrá/priemerná** podľa tabuľky 3 sa považuje za pozitívnu odpoveď na liečbu a dovoľuje v nej pokračovať. Ak sa v priebehu biologickej liečby RA opätovne zvýši hodnota celkového skóre DAS28, a zároveň sa zníži zmena skóre DAS28 v porovnaní so vstupnou hodnotou na začiatku liečby tak, že tabuľka 3 signalizuje terapeutickú odpoveď ako **žiadnu**, je nutné biologickú liečbu touto účinnou látkou z dôvodu neúčinnosti ukončiť a uvážiť jej zmenu.

Bezpečnostné aspekty biologickej liečby

TNF – inhibítory

Prvé údaje o bezpečnostnej problematike spojené s používaním biologických liekov v reumatológii sa získali z predregistračných klinických štúdií a následne z registrov pacientov. Práve tvorba registrov pacientov so zápalovými reumatickými chorobami liečenými biologickými liekmi umožnila nielen podrobnejšie rozpoznanie jednotlivých nežiaducich účinkov, ale aj zlepšenie percepce rizika nežiaducich účinkov a ich prevenciu.

Tabuľka 2. Hodnotenie aktivity RA pomocou indexu DAS28

Skóre DAS28	Aktivita RA
≤ 3,2	nízka aktivita
> 3,2 a ≤ 5,1	stredná aktivita
> 5,1	vysoká aktivita
< 2,6	remisia

Tabuľka 4. Kontraindikácie a nežiaduce účinky anti-TNF liekov.

Kontraindikácie anti-TNF liečby	Nežiaduce účinky anti-TNF liečby
Aktívna infekcia	Infekcie
<ul style="list-style-type: none"> • sepsa • absces • aktívna tuberkulóza • latentná neliečená tuberkulóza • aktívna hepatitída B • chronická hepatitída B 	<ul style="list-style-type: none"> • aktivácia latentnej tuberkulózy • oportúnne infekcie • kožné a podkožné infekcie
Srdcové zlyhanie NYHA III.-IV.	Alergické reakcie celkové/lokálne
Nádor	Nádory
Demyelinizačná choroba	Srdcové zlyhanie
Alergická reakcia na účinnú látku	Demyelinizačné choroby
	Autoimunitné syndrómy
	Psoriáza alebo jej zhoršenie
	Cytopénie
	Uveitída

Prvé údaje o výskyte infekcií poskytli už predregistračné klinické štúdie, ale vzhľadom na ich obmedzený výskyt a ohraničené skupiny liečených neumožňovali vyvodit' odpovedajúce výsledky. Ukázalo sa, že v liečbe RA kombináciou metotrexátu s jedným z dvoch biologických liekov (infiximabom a etanerceptom) nebol výskyt infekčných komplikácií vyšší v porovnaní so skupinou liečenou metotrexátom a placebom (1). Avšak zvýšenie dávky infiximabu z 3 mg/kg hmotnosti na 10 mg/kg hmotnosti sprevádzalo zvýšenie výskytu závažných infekcií. U pacientov s adalimumabom sa zaznamenal vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s placebom (3). Vysvetľuje sa to vyšším výskytom infekcií u pacientov s RA, u ktorých infekčné komplikácie patria dlhodobo k najčastejším príčinám smrti, hneď po kardiovaskulárnych chorobách. Vyšší výskyt závažných infekcií sa pozoroval aj pri liečbe RA kombináciou etanerceptu s anakinrou (inhibitorom interleukínu-1).

Prvá metaanalýza klinických štúdií dvoch TNF inhibitorov infiximabu a adalimumabu preukázala vyšší výskyt infekcií a nádorov (17). Podobná metaanalýza klinických randomizovaných štúdií s etanerceptom nepotvrdila štatisticky významne vyšší výskyt nádorových chorôb u pacientov s RA liečených etanerceptom, hoci riziko bolo zvýšené (18). Následne údaje z registrov pacientov potvrdili vyšší výskyt špecifických a atypických infekcií, predovšetkým tuberkulózy (19). V priebehu liečby zápalových reumatických chorôb TNF inhibitormi môže dojsť k aktivácii latentnej tuberkulózy, ktorá prebieha zvyčajne veľmi rýchlo a vo väčšine prípadov v extrapulmonálnych alebo disseminovaných formách, nezriedka s fatálnym priebehom. Často sa vyskytujú aj atypické oportúnne infekcie ako histoplazmóza, aspesgilóza, listerióza či kokciidiomykóza. Treba poznamenať, že pacienti

s RA, a tiež s RA liečenou metotrexátom, majú vyšší výskyt infekčných komplikácií. Dôsledná príprava pacientov s RA pred biologickou liečbou a skrining latentnej tuberkulózy za pomoci kvantiferónového testu dokážu znížiť výskyt aktivácie latentnej tuberkulózy u pacientov s TNF inhibitorami. TNF inhibitory sú kontraindikované u pacientov s aktívnou aj chronickou hepatitídou B a o ich aplikácií u pacientov s hepatitídou C sú dostupné iba rozporuplné údaje. Závažné infekčné komplikácie TNF inhibitorov sa vyskytujú rovnomerne pri všetkých účinných látkach a ich rizikové faktory zahŕňujú vyšší vek na začiatku liečby, vyššie hodnoty sedimentácie erytrocytov a súčasnú aplikáciu glukokortikoidov. Z nešpecifických infekcií sa najčastejšie vyskytujú infekcie dolných dýchacích ciest a ďalej kože a podkožných tkanív.

Vo vzťahu k nádorom sa v priebehu anti-TNF liečby nezistili súvislosti s solídnymi tumormi. Údaje z databáz však poukázali na riziko vzniku lymfómov, a to prevažne B-bunkových ne-Hodgkinových lymfómov. Jednoznačná súvislosť medzi týmito lymfómami a TNF inhibíciou však nebola potvrdená, ale vyšší výskyt lymfómov sa vysvetľuje ich častejším výskytom u pacientov s RA, predovšetkým u tých, ktorí majú vyššiu aktivitu choroby. Práve takíto pacienti bývajú najčastejšie liečení biologickou liečbou. Z ďalších nežiaducich účinkov možno zaznamenať celkové alergické infúzne reakcie v priebehu liečby infiximabom a lokálne alergické reakcie v mieste vpichu po liečbe podkožne aplikovanými liekmi – etanerceptom a adalimumabom. V niektorých prípadoch sa po týchto liekoch zaznamenal vznik, prípadne zhoršenie kožných prejavov psoriázy, hoci tieto lieky sú indikované aj u pacientov s psoriázou prípadne psoriatickou artritídou. Medzi kontraindikácie anti-TNF liečby popri aktívnej infekcii a nádorovej chorobe patria aj

srdcové zlyhanie v štádiu NYHA III. a IV. a demyelinizačná choroba. Prehľad nežiaducich účinkov biologickej liečby u pacientov s reumatickými chorobami podáva tabuľka 4. Kombinované použitie viacerých biologických liekov navzájom nepotvrdilo zvýraznenie ich účinnosti, ale zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov, predovšetkým infekcií. Z tohto dôvodu sa vzájomná kombinácia biologických liekov neodporúča.

Tocilizumab

Tocilizumab je protilátka proti receptoru interleukínu IL-6. Používa sa **v liečbe reumatoidnej artritídy ako liek prvej voľby** a rovnako aj po zlyhaní prvoliniových TNF inhibitorov. Pri RA sa jej účinok zaznamenal u všetkých populácií pacientov – u chorých, u ktorých zlyhali TNF inhibitory, u pacientov, u ktorých metotrexát nedosiahol požadovaný efekt, a tiež aj u chorých, u ktorých bol tocilizumab liekom prvej voľby. Bezpečnostný profil tocilizumabu zodpovedá iným biologickým liekom a prehľad najčastejších nežiaducich účinkov ukazuje tabuľka 4.

Rituximab

Rituximab sa podáva približne 10 rokov v liečbe hematologických nádorov, predovšetkým lymfómov. Z toho dôvodu jeho bezpečnostný profil je pomerne dobre v onkológii preštudovaný a to v situácií, kedy sa aplikujú vyššie dávky a ich cykly sú častejšie. V reumatológii sa **u pacientov s RA rezistentnou na TNF inhibitory aplikuje spolu s metotrexátom** vo forme niekoľkých cyklov. Jeden cyklus pozostáva z dvoch dávok 1000 mg rituximabu i. v. v odstupe 14 dní, pričom podľa terapeutickej odpovede sa môže následne opakovať po 6, eventuálne 12 mesiacoch. Deplécia CD20 pozitívnej populácie B-lymfocytov môže spôsobiť zníženie hladiny imunoglobulínu M, ale výskyt infekcií je porovnateľný s ich výskytom pri anti-TNF liečbe. Najčastejšou komplikáciou liečby RA rituximabom sú infúzne alergické reakcie, z ktorých ťažší priebeh má približne 1 % pacientov. V priebehu liečby rituximabom sa nepozoroval zvýšený výskyt nádorov ani multifokálnej leukoencefalopatie.

Abatacept

Hoci klinické štúdie prekázali zvýšenie výskytu infekcií u pacientov liečených kombináciou abataceptu s inými biologickými liekmi, kombinácia abataceptu s metotrexátom nebola spojená s iným zvýšením infekčných komplikácií. Výskyt respiračných infekcií horných dýchacích ciest je v prípade abataceptu porovnateľný

s ostatnými biologickými liekmi. Pri abatacepte podobne ako pri rituximabe sa nepozoroval ani zvýšený výskyt špecifických infekčných komplikácií typu tuberkulózy.

Záver

Biologická liečba výrazne zlepšila možnosti liečby vybraných zápalových reumatických chorôb, umožnila účinnejšie kontrolovať príznaky choroby, spomaliť, alebo zastaviť štrukturálnu progresiu a navodiť remisiu – to všetko za akceptovateľného rizika. Doterajšie skúsenosti s týmto druhom liečby však poukazujú na nutnosť zvládnuť niektoré nové metodiky monitorovania účinnosti a bezpečnosti, ako sú zložené klinické indexy hodnotiace aktivitu, disabilitu a štrukturálnu progresiu i dôsledné vedenie registrov liečených pacientov.

Literatúra

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F a spol. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: randomized phase III trial. *Lancet*. 1999; 354: 1932–1939.
2. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW a spol. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 478–486.
3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT a spol. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400–1411.
4. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS a spol. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 3432–3443.
5. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM a spol. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1586–1593.
6. Breedveld F, Weisman N, Kavanaugh A. a spol. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
7. Braun J, Brandt J, Listing J. a spol. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002; 359: 1187–1193.
8. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1349–1356.
9. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH a spol. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–2146.
10. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB a spol. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769–773.
11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J. a spol. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 385–390.
12. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT a spol. Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279–3289.
13. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A a spol. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 342: 763–769.
14. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S a spol. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810–820.
15. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK a spol. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl 143): S77–82.
16. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M a spol. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1582–1587.
17. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ a spol. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–2285.
18. Bongartz T, Warren FC, Mines D. a spol. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies. A systematic review and individual patient data meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Rheum Dis* 2008 Nov 19. (Epub ahead of print).
19. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR a spol. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122–2127.
20. Rybar I, Rozborilova E, Zanova E a spol. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 164–167.

doc. MUDr. Ivan Rybár, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb,
Nábřeží Ivana Krasku 4, 921 01 Piešťany
rybar@nurch.sk

Karel Šonka, Martin Pletl: Nespavost

V posledných dekádách sa mení vedecký pohľad na insomniu ako na samostatnú chorobu. Výzkum dokazuje asociáciu insomnie se zhoršením kognitívnych funkcií, prokázal vzťah denní únavy a ospalosti se zvýšeným rizikom nehod, u insomniakov byla zjištěna snížená kvalita života včetně obtíží v interpersonálních vztazích. Nedávné výzkumy potvrdily, že některé asociované stavy nejsou důsledkem insomnie per se, ale jejich komorbidních stavů (IČHS, hypertenze a choroby provázené bolestí a poruchou dýchání). Četné studie zjistily značně vysokou asociaci mezi výskytem insomnie a duševními nemocemi (zvláště depresí), některé studie navíc ukázaly, že léčba insomnie zvyšuje efekt antidepressivní léčby. Za nejúčinnější (nejlépe dokladovanou) terapii je považována behaviorální a kognitivně behaviorální terapie a podávání agonistů benzodiazepinového receptoru. Zcela recentně se však objevily výsledky podrobných studií o účinnosti a bezpečnosti dalších léků a informace o používání antidepressiva a speciální postupy léčení insomnie u některých nemocí, např. narkolepsie. Kromě toho jsou v různé fázi zkoušení velmi nadějně molekuly. Zdá se tedy, že jsme ve zlomové době, kdy schéma léčby bude více přizpůsobeno potřebám nemocného. Přestože poznání podstaty insomnie a její léčby postupují na úrovni výzkumu, špičkových center i běžné lékařské praxe, trvá diskrepance mezi malým počtem stanovených diagnóz a obrovským počtem předpisů farmakologické léčby. Doufáme, že tato publikace přispěje k přesnějšímu klasifikování insomnie a k optimální volbě terapeutické strategie.

Maxdorf 2009, edice *Farmakoterapie pro praxi*, ISBN: 978-80-7345-203-2, 110 s.



Objednávajte: písomne – Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky – 004202 4101 1681, e-mailom – knihy@maxdorf.cz.

www.maxdorf.cz