

Súčasná liečba reumatoidnej artritídy

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP^{1,2}, MUDr. Vanda Mlynáriková¹

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

²Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM Trnava

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať obdobia remisie. Celkovo je však priebeh progresívny a často vedie k invalidite. Ochorenie taktiež skracuje život až o desať rokov. Reumatoidná artritída je heterogénne ochorenie, má rozdielnú aktivitu choroby, ako aj rozdielnú rýchlosť rozvoja štrukturálnych zmien. Pritom býva diferencované vnímanie subjektívnych ťažkostí a vplyvu disability na kvalitu života. Cieľom liečby je dosiahnutie remisie, liečba však musí byť včasná, agresívna. V terapii sú k dispozícii lepšie liečebné prostriedky okrem tradičných DMARDs, je to hlavne biologická terapia, hodnotenie aktivity je presnejšie, pričom treba brať do úvahy aj kontinuálne monitorovanie a bezpečnosť liečby pri RA.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, etiopatogenéza, patologická anatómia, klinický obraz, klasifikačné kritériá, laboratórne nálezy pre reumatoidnú artritídu, liečba reumatoidnej artritídy, bazálna liečba (tradičné DMARDs, biologická terapia), monitorovanie a bezpečnosť liečby pri RA.

Current treatment of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a frequent, severe, inflammatory disease of joints which affects all age groups, with highest occurrence in young people and premenopausal women. The disease is of multifactorial origin, including certain genetic predisposition, and it is characterized by chronic inflammation initiated and maintained via autoimmune mechanisms. The course of RA varies. Acute exacerbations and remissions take turns. Overall, the disease course is progressive and it often leads to disability. The disease also shortens life by as much as ten years. Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease, with varying activity and progression of structural change development. The perceptions of subjective difficulties in patients usually differ, just as the impact on their disability and quality of life. The treatment objective is a remission, but there has to be early and aggressive therapy introduced to achieve it. Besides traditional DMARDs, there are better options available nowadays, mainly biological therapy. The disease activity assessment has become more precise. In RA, continual monitoring and safety of treatment shall be considered.

Key words: rheumatoid arthritis, etiopathogenesis, pathological anatomy, clinical picture, classification criteria, laboratory findings for rheumatoid arthritis, treatment of rheumatoid arthritis, basal treatment (traditional DMARDs, biological therapy), monitoring and safety of treatment in RA.

Via pract., 2012, 9(4): 160–165

Úvod

Definícia. Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny, vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Ochorenie má celkovo progresívny priebeh a často vedie k invalidite. Taktiež skracuje život až o 10 rokov.

Klinické prejavy. Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šlachách. Chronická synovitída vedie ku vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Rozličné mimokĺbové príznaky vznikajú ako následok serozitídy, vzniknutých reumatoidných uzlov alebo vaskulitídy, ktoré môžu byť veľmi závažné.

Približne u dvoch tretín chorých s RA sa v sére zistia reumatoidné faktory.

Epidemiológia. Epidemiologické štúdie sa líšia podľa použitých klasifikačných schém na diagnostiku choroby. Líšiť sa môžu najmä staršie schémy, používajúce výrazy klasická, definitívna, pravdepodobná. V roku 1987 bola publikovaná Arnettova schéma, používajúca len jednu klasifikáciu (tabuľka 1). Posledné klasifikačné kritériá sú z roku 2010 (16). Tieto kritériá sú zamerané hlavne na čo najskoršie zacytenie pacientov a nastavenie na príslušnú liečbu (tabuľka 2). Incidencia RA sa uvádza 0,1 – 0,2/1 000 u mužov a 0,2 – 0,4/1 000 u žien. Prevalencia kolíše od 0,5 do 1,0 %. Vyššia je v niektorých etnických skupinách v Amerike, nízka je u vidieckeho obyvateľstva v Afrike. V kaukazskej populácii v Európe sa pohybuje väčšinou okolo 1 %. Prevažujú ženy, v pomere 2 – 4 : 1 nad mužmi.

Etiopatogenéza. Príčina vzniku RA nie je doteraz známa. Predpokladá sa, že ide o ochore-

nie, ktoré u geneticky predisponovaných jedincov spúšťa určitý mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordancie vývoja u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje okolo 30 % oproti 5 % u dvojvaječných dvojčiat. Ide o polygénne podmienené ochorenie, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na komplex HLA: podiel HLA-génov sa odhaduje na 40 – 50 %. RA je asociovaná s antigénom HLADR4. Tento antigén možno ďalej rozdeliť na päť podtypov: HLADw4, -Dw10, -Dw14, -Dw15. Pre kaukazoidnú populáciu je typická asociácia RA s antigénmi HLADR4 Dw4 a antigénmi HLA-DR4, -Dw14. V kaukazoidnej populácii má len 70 % pacientov antigény HLA-DR4, -Dw4 alebo HLA-DR4, -Dw14, ostatní majú iné HLA antigény, najmä HLA-DR1. Hlavná biologická úloha HLA-molekúl spočíva v prezentácii peptidov pochádzajúcich z bielkovinových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény

následne rozpoznávajú T-lymfocyty, ktoré sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď. Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe. Predpokladá sa, že celý autoimunitný proces spúšťa infekcia.

Patologická anatómia. Pri RA prebieha zápalový proces v tkanive synoviálnej membrány, ktorá má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupky v synoviálnych kĺboch. Pri zápalovom procese býva postihnutá i synoviálna membrána šľachových puzdier, kĺbových recessov a búr. Kĺbová chrupka je postupne ničená, pretože pri zápale sa naruší jej výživa a drenáž kĺbovej dutiny. V mieste synoviochondrálneho spojenia sa vytvorí tkanivo (**pannus**), ktoré sa začne rozširovať na kĺbovú chrupku a postupne ju nahradzovať, najskôr po jej obvode. Kĺbové puzdrá, šľachy, ligamenty, labrá a disky bývajú postihnuté sekundárne.

Klinický obraz a diagnostika RA

RA sa začína v zimných mesiacoch až dva razy častejšie ako v lete, rovnako dva razy častejšie vzniká exacerbácia RA od marca do apríla v porovnaní s letom. Začiatok ochorenia býva najčastejšie plazivý (50 – 70 %), menej často akútne (15 %), asi 20 % chorých má začiatok subakútne. Medzi menej časté typy začiatku RA patrí Stillova choroba v dospelosti. Táto forma prevažne postihuje ženy a začína hlavne v tretej alebo štvrtnej dekáde. Pacienti majú negatívne reumatoidné faktory a antinukleárne protilátky. Všetci majú teploty a kožnú vyrážku, ktorá sa skladá z drobných makúl lososovitej farby. Často býva postihnutá krčná chrčtica (strata pohyblivosti). Môže sa vyskytovať perikarditída, pleurálne výpotky a závažná bolesť brucha (mezenterická adenitída). Pri retrospektívnej dlhodobej štúdii týchto pacientov sa zistilo, že väčšina z nich má polycyklický typ, charakterizovaný exacerbáciami a remisiami. Kĺbové ochorenie môže alebo nemusí byť prítomné. Najčastejšie ide o stratu pohyblivosti v zápästí až ankylózu tohto kĺbu. Palindromický začiatok pripomína dnu. Postihnutý býva jeden kĺb, ktorý náhle opuchne a je silne bolestivý, niekedy sčervenený, celá epizóda trvá niekoľko hodín. Palindromický typ začiatku spravidla nemožno nijako odlíšiť od iných, často časovo ohraničených kĺbových afekcií.

Subjektívne príznaky RA. Začiatkové príznaky môžu byť kĺbové alebo systémové. Medzi kĺbové príznaky sa zaraďuje predovšetkým bolesť kĺbov. Býva rôznej intenzity a výrazne horšia ráno. Lokalizuje sa na kĺby, niekedy vyžaruje i do tkanív a svalov okolo kĺbov. Spravidla má pokojný

Tabuľka 1. Klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu

Kritérium	Definícia
1. ranná stuhnutosť	ranná stuhnutosť okolo kĺbov trvajúca najmenej 1 hodinu
2. artritída troch alebo viacerých kĺbových skupín	najmenej na 3 zo 14 kĺbových oblastí (pravý alebo ľavý PIP, MCP, RC, lakeť, koleno, členok, MTP kĺby) je súčasne opuch alebo výpotok pozorovaný lekárom
3. artritída kĺbov rúk	aspoň jedna oblasť je opuchnutá – RC, MCP alebo PIP
4. symetrická artritída	súčasné postihnutie rovnakých kĺbov na oboch poloviciach tela
5. reumatoidné uzly	podkožné uzly nad kostnými prominenciami alebo extenzorovými plochami okolo kĺbov pozorované lekárom
6. sérový reumatoidný faktor	dôkaz akoukoľvek metódou, ktorej výsledky nie sú pozitívne vo viac ako 5 % populácie
7. röntgenové zmeny	röntgenové zmeny typické pre RA na zadoprednej snímke ruky a zápästia, ktorá musí obsahovať erózie alebo dekalcinácie v postihnutých kĺboch alebo blízko nich

Poznámka: Pacient má RA, ak sú pozitívne aspoň 4 kritériá, pričom 1 - 4 musia trvať najmenej 6 týždňov. Vysvetl. MCP – metakarpofalangeálny kĺb, PIP – proximálny interfalangeálny kĺb, MTP – metatarzofalangeálny kĺb.

charakter. Druhým dôležitým príznakom je ranná stuhnutosť. Spôsobuje ju nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku. Niekedy môže predchádzať i vznik kĺbovej bolesti. Trvá spravidla dlhšie ako jednu hodinu, čím sa líši od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá býva krátkodobá. Medzi systémové príznaky sa zaraďuje celkový pocit ochorenia, únava, slabosť, subfebrília, úbytok hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti majú niekedy aj príznaky úzkosti a depresie. V predchorobí sa často nachádza údaj o psychologickú traumu, jej význam pre vznik choroby sa však ťažko definuje. Systémové príznaky môžu predchádzať kĺbovým príznakom, vyskytovať sa súčasne s nimi alebo nastúpiť po nich.

Objektívne príznaky RA. Pri včasnej RA sú najčastejšie postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP), potom proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) a zápästie (RC). Veľké kĺby sú spravidla postihnuté až po malých kĺboch. Niekedy sa však RA naopak začína na veľkých kĺboch (napr. u starších ľudí). Postihnutie kĺbov pri RA je uvedené v tabuľke 3. Pre postihnutie kĺbov pri RA je typická symetrická artritída. Základným klinickým prejavom zápalu kĺbu je kĺbový opuch a palpačná bolestivosť kĺbu. Nad kĺbom môže byť teplejšia koža, ale erytém nepatrí do klinického obrazu RA (pri jeho prítomnosti sa myslí skôr na dnu alebo septickú artritídu). Kĺb sa pokladá za aktívny pri opuchu alebo palpačnej citlivosti. Prítomnosť bolesti a opuchu sa hodnotí osobitne (počet opuchnutých a počet palpačne citlivých kĺbov). Opuch kĺbov môže byť intraartikulárny alebo periartikulárny. Pri intraartikulárnej lokalizácii sa môže zistiť výpotok. Kĺbové deštrukcie možno určovať buď klinicky, alebo röntgenologicky. Pri klinickom vyšetrení deštrukcií sa zisťuje zníženie rozsahu pohybu, strata ušľachtilej kĺbovej kresby, instabilita, subluxácia, narušenie kĺbovej osi a vznik deformácií.

Tabuľka 2. 2010 ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu

Cieľová populácia – pacienti:	
1. ktorí majú aspoň 1 kĺb s definitívnou klinickou synovitiídou (opuchom)	
2. so synovitiídou, ktorú nemožno lepšie vysvetliť iným ochorením	
Klasifikačné kritériá pre RA (na klasifikáciu definitívnej diagnózy RA je potrebné skóre ≥ 6/10)	
A. Postihnutie kĺbov	
1 veľký kĺb	0
2 – 10 veľkých kĺbov	1
1 – 3 malých kĺbov (s alebo bez zahrnutia veľkých kĺbov)	2
4 – 10 malých kĺbov (s alebo bez zahrnutia veľkých kĺbov)	3
> 10 kĺbov (aspoň jeden malý kĺb)	5
B. Serológia (aspoň jeden výsledok je potrebný na klasifikáciu)	
negatívne RF a negatívne ACPA	0
nízko pozitívne RF alebo nízko pozitívne ACPA	2
vysoko pozitívne RF alebo vysoko pozitívne ACPA	3
C. Reaktanty akútnej fázy	
normálne CRP a normálna FW	0
abnormálne CRP alebo abnormálna FW	1
D. Trvanie príznakov	
< 6 týždňov	0
≥ 6 týždňov	1

Postihnutie jednotlivých kĺbov pri RA. Polyartritída býva spravidla symetrická. Preferenčne väčšinou postihuje malé kĺby, postihnutie veľkých kĺbov znamená závažnejší priebeh ochorenia. Najčastejšie postihnuté kĺby sú proximálny interfalangeálny (PIP), metakarpofalangeálny (MCP), radiokarpálny (RC), kolená, členky, ale môže to byť ktorýkoľvek kĺb v tele.

Tabuľka 3. Kĺby postihnuté pri RA

Kĺb	Percento postihnutých iniciálne	Percento postihnutých celkovo
Metakarpofalangeálny (MCP)	52	
Zápästie	48	82
Proximálny interfalangeálny (PIP)	45	
Metatarzofalangeálny (MTP)	43	
Rameno	30	47
Koleno	24	56
Členok		
Lakteť	14	21

Mimokĺbové postihnutie pri RA. RA je systémové ochorenie, ktoré môže mať jednak výrazné systémové prejavy, ako sú teploty, nevoľnosť a úbytok hmotnosti; jednak môže postihovať mnohé iné orgány a systémy, pričom klinicky najzávažnejšie sú: vaskulitída, amyloidóza a pľúcna fibróza (tabuľka 4). Laboratórne prejavy, ktoré sú často prítomné pri systémovom ochorení, sú: anémia, zvýšené reaktanty akútnej fázy, trombocytóza a zvýšené hodnoty pečeneňových testov. V niektorých štúdiách zistili mimokĺbové postihnutie častejšie pri prítomnosti antigénov HLA-DR-1 a HLA-DR-4.

Klasifikačné kritériá pri RA. V minulosti sa na diagnostiku RA v klinických štúdiách, epidemiologických prehľadoch, ale i v rutinnej klinickej praxi používali kritériá, ktoré navrhli v roku 1987 Arnett et al. pre potreby ACR (tabuľka 1). Boli kritizované pre malú senzitivitu, predovšetkým pre incipientnú včasnú RA. V roku 2010 boli navrhnuté nové klasifikačné kritériá – ACR/EULAR (tabuľka 2). Cieľom novej klasifikácie je zachytiť čo najvčasnejšie formy a na základe toho zaviesť čo najskôr adekvátnu bazálnu liečbu.

Laboratórne nálezy pri RA. Reumatoidné faktory (RF) sa stanovujú viacerými testami. V minulosti to bol najčastejšie latex fixačný test. Pri použití tejto metódy je 70 – 80 % pacientov s RA tzv. séropozitívnych. Touto metódou sa stanovuje predovšetkým reumatoidný faktor triedy IgM. Metódou ELISA možno stanoviť i RF tried IgG, IgA a IgE. Pozitívny RF je len jedným z klasifikačných kritérií. Pozitivita reumatoidného faktoru sa totiž vyskytuje i u zdravej populácie (1 %) a býva pozitívny pri ďalších iných ochoreniach, ako je sarkoidóza, lepra, tuberkulóza, hepatopatia, pľúcna fibróza a pod. Najvyššie titre RF sa vyskytujú pri Sjögrenovom syndróme a makroglobulinémii, pri ktorých sa artritída nenachádza. Ďalej si treba uvedomiť, že RF často nebývajú pozitívne od začiatku ochorenia, ale až neskôr v jeho priebehu, čím sa ich diagnostická hodnota oslabuje. Pacienti s RA, ktorí majú pozitívny RF, a teda v bežnej reumatologickej praxi sa označujú

ako séropozitívni, majú celkovo horšiu prognózu ako tzv. séronegatívni pacienti. Celkovo majú tendenciu k eróziám a deštrukciám, väčšiemu funkčnému postihnutiu a menej častým remisiam. Protilátky proti citrulínovým peptidom (ACPA) majú veľký diagnostický a prognostický význam z hľadiska závažného priebehu RA (2) a sú ďalším laboratórnym klasifikačným kritériom. V krvnom obraze sa bežne vyskytuje normochrómna alebo hypochrómna anémia, ktorá koreluje s aktivitou ochorenia. Prejavom choroby je aj trombocytóza a menej často leukocytóza. C-reaktívny proteín (CRP) sa dnes pokladá za najdôležitejší ukazovateľ aktivity zápalu a je hodnotnejší ako sedimentácia, ktorá je ovplyvnená množstvom iných faktorov (napr. počtom a veľkosťou erytrocytov). Väčšina pacientov s aktívnou RA má konštantne zvýšenú sedimentáciu a CRP, čo sa pokladá za prognosticky veľmi nepriaznivý fenomén. Cieľom tzv. choroby modifikujúcej liečby je tiež potlačiť proteínny akútnej fázy čo najviac, ako je to možné. Je však známe, že 30 – 40 % pacientov s RA má normálne hodnoty proteínov akútnej fázy, a napriek tomu u nich choroba progreduje. Je tiež známe, že sedimentácia mierne stúpa s vekom, takže jej hodnota približne 40 mm/hodinu u starších žien nie je neobvyklá. Pri elektroforéze sérových bielkovín bývajú zvýšené predovšetkým hodnoty gamaglobulínov, v začiatkových fázach aj alfa-2 globulínov. Naopak, znížená býva koncentrácia albumínu. Pomer albumín/globulíny býva teda znížený. Pri imunoefektoreze môžu byť zvýšené hodnoty všetkých tried imunoglobulínov, typické je zvýšenie imunoglobulínov IgG. Cirkulujúce imunokomplexy bývajú pri aktívnej RA bývajú zvýšené. Antinukleárne protilátky (ANA) bývajú pozitívne v 33 – 52 % prípadov. V 70 – 90 % ide o nízke titre. Najčastejšie (73 %) ide o difúzny typ fluorescencie. Predpokladaná korelácia výskytu ANA pri RA so závažnosťou mimokĺbového postihnutia sa celkom nepotvrdila. Zvýšené môžu byť hodnoty pečeneňových testov, či už vplyvom choroby alebo liečby. Hodnota sérového železa býva znížená.

Ďalšie špecifické vyšetrenia. Imunogenetické vyšetrenie je rezervované pre špeciálne centrá. Pacienti s RA majú v 67 % prípadov pozitívny antigén HLADR4 (determinovaný alelou DRB1*0401), kým v kontrolnej populácii sa nachádza v 30 % prípadov. Synoviálna tekutina je zakalená, má žltý, belavý alebo zelený nádych. Má zníženú viskozitu, mucínová zrazenina je zlej kvality. Obsah bielkovín je vysoký, celkový hemolytický komplement a zložky C3 a C4 sú znížené (na rozdiel od séra, v ktorom sú normálne). Počet buniek kolíše od 2 000 do 60 000, pričom v rozpočte výrazne prevyšujú polymorfonukleárne leukocyty. Kultivácia synoviálnej tekutiny je pri „čistej“ RA vždy sterilná.

Zobrazovacie metódy na hodnotenie

RA. Pri hodnotení reumatoidnej artritídy zostáva röntgenová snímka základným zobrazovacím algoritmom. Röntgenové zmeny možno rozdeliť na včasné a neskoré. Medzi včasné príznaky patrí zrnčenie mäkkých častí a periartikulárna poróza. Vplyvom zrnčenej synoviálnej tekutiny sa môže krátkodobo rozšíriť i kĺbová dutina. Začiatková periartikulárna poróza prechádza pri progresii ochorenia do celkovej, a to najmä vplyvom terapie. Včasné erózie sú lokalizované väčšinou marginálne, t. j. v miestach, ktoré už nie sú pokryté chrupkou (tzv. *bare area*) a sú tak najskôr vystavené invázii pannusu. K neskorým zmenám patrí výrazné zúženie kĺbovej štrbiny, ktoré je vždy symetrické. Deštrukcie sú potom uložené buď marginálne, alebo centrálné. Pre pokročilé štádiá RA sú typické kostné ankylozy a sublúxie, predovšetkým na rukách a nohách. Komplikáciou choroby, ale i terapie (kortikosteroidy), môže byť vznik osteonekrózy. Subchondrálne uložené cysty (geody, pseudocysty) sú rovnako neskorým príznakom RA. Výklad ich etiológie je doteraz nejednotný. Pravdepodobne ide o expanziu pannusu do kostí, alebo – ako sa niektorí domnievajú – o intraoseálne uložené reumatoidné uzly.

Nemedikamentózna liečba RA

Hlavné ciele liečby RA sú:

- navodiť remisiu ochorenia,
- ak nie je možné navodiť remisiu, je potrebné dosiahnuť aspoň nízku aktivitu ochorenia, potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu, uchovať funkciu, zlepšiť kvalitu života, zachovať práceschopnosť, potlačiť röntgenovú deštrukciu kĺbov.

Vzdelávanie pacienta sa dnes vo svete pokladá za kľúčové, ale u nás sa podceňuje a niekedy je nedostatočné. Pacientovi treba vysvetliť podstatu choroby, jej priebeh, prognózu,

spôsob medikamentózne liečby, možné nežiaduce účinky, nevyhnutnosť režimových opatrení, rehabilitácie, monitorovania bezpečnosti liečby a spolupráce s inými odborníkmi.

Režimové opatrenia – pokoj na posteli a rehabilitácia. Celotelový pokoj sa používa len u pacientov vysoko aktívnych, hlavne so systémovými extraartikulárnymi prejavmi. Od začiatku ochorenia sa kladie vysoký dôraz na rehabilitáciu. Jej cieľom je hlavne prevencia kontraktúr a udržanie pohybov kĺbov. Na zmiernenie bolesti v akútnych stavoch je vhodné dlahovanie. Osvedčujú sa najmä termoplastické dlahy zhotovené na mieru pre pacienta, ktoré sú ľahké a umývateľné. Dlahy sa prikladajú aj neskôr, na prevenciu vznikajúcich deformácií. Pokoj na posteli alebo znehybnenie kĺbov však musí sprevádzať adekvátny rehabilitačný program, aby nevznikali flekčné kontraktúry. Aj pri pokoji na posteli sa vykonáva polohovanie, izometrické cvičenia a pod. Dlahy treba aspoň raz denne zložiť a kĺb v plnom rozsahu pohybu precvičiť.

Fyzikálna liečba. Fyzikálna liečba mala pri RA historický význam a vedecká reumatológia sa vyvinula na poli fyziatrie a balneológie. V súčasnosti sa fyzikálna liečba pokladá za pomocnú, pričom dôležitejšie je farmakoterapeutické zvládnutie zápalu. Tepelné procedúry sa pri RA zväčša nepoužívajú. Uplatňuje sa skôr tzv. kryoterapia. Aplikujú sa buď špeciálne vrecká z mrazničky (-18 °C) 1- až 3-krát denne 10 – 20 minút, alebo sa kryoterapia podáva chladeným plynom pomocou špeciálnych prístrojov. Tepelné procedúry (napr. parafín) sa aplikujú pri úplne neaktívnych kĺboch, pri prítomnosti sekundárnych osteoartrotických zmien. Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroterapie, ako je ionofóreza, galvanizácia, interferenčné prúdy. Ďalej možno aplikovať ultrazvukové metódy, magnetoterapiu a najnovšie tiež terapiu laserom. Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

Protetické pomôcky. V poslednom období prebieha rýchly vývoj v oblasti protetických pomôcok pre reumatikov. Okrem už spomenutých dlahovacích systémov sa vyvinuli početné ortézy (napr. na kolenné kĺby), ktoré veľmi pomáhajú pri nestabilných kĺboch. Pri postihnutí váhonosných kĺbov je stále na mieste odľahčenie pomocou oporných pomôcok (francúzske palice, vysoké barly a pod.). Veľmi dôležitá je správna obuv – či už ušitá na mieru, alebo špeciálne upravená (vločky na korekciu plochej nohy, korekcia nerovnakej dĺžky končatín podpätkom, zvýšenie laterálneho okraja stupaje nohy a pod.).

Tabuľka 4. Mimokĺbové prejavy RA

- reumatoidné uzly
- očné prejavy
- pľúcne prejavy
- kardiálne prejavy
- neurologické prejavy
- hematologické prejavy
- hepatálne prejavy
- vaskulitída
- amyloidóza

Medikamentózna liečba RA

Nesteroidové antireumatiká (NSA) sa podávajú spravidla ako liek v kombinácii s inými liekmi, v celom priebehu aktívnej fázy RA. Treba si uvedomiť, že ide o symptomatickú liečbu, ktorá síce prináša úľavu od bolesti, zmenšenie stuhnutosti a sekundárne i lepšiu funkciu, ale principiálne neovplyvňuje základné ochorenie, t. j. nepotlačí reaktanty akútnej fázy, ani nespomalí rtg progresiu. Pri ich aplikácii treba neustále myslieť na potenciálne a niekedy závažné nežiaduce účinky. Odpoveď na podanie NSA medzi jednotlivými pacientmi kolíše, preto sa pre každého pacienta hľadá vhodné NSA. O tom, či je NSA účinné alebo nie, resp. či sa má zameniť za iné, sa rozhodne po 2 – 3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky.

Lieky modifikujúce chorobu sa v angličtine nazývajú *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs. Keďže skratka DMARDs sa stala pre túto kategóriu liekov medzinárodne uznávanou, budeme ju používať aj v našom texte. Celkovo možno povedať, že na celom svete sa uznalo, že DMARDs modifikujú priebeh choroby, t. j. objektívne potláčajú zápalovú reakciu, vrátane potlačenia reaktantov akútnej fázy a spomaľujú röntgenovú progresiu ochorenia. Tým zlepšujú kvalitu života chorých. Vyššie uvedený účinok sa dokázal pri mnohých z nich v početných kontrolovaných štúdiách. Od r. 1980 týchto liekov podstatne pribudlo a rozšírili sa i terapeutické možnosti (tabuľka 5). Dôležité je, že niektoré lieky (metotrexát, sulfasalazín) majú oveľa rýchlejší nástup účinku (väčšinou 3 – 6 týždňov) ako niektoré iné (soli zlata, antimalariká, penicilamín), čo do značnej miery ovplyvnilo výber lieku a stratégiu iniciálnej liečby.

Biologická liečba RA. Biochemická charakteristika cytokínov bola zistená v roku 1970. Naklonovaná bola cDNA pre interferón alfa, beta a gama, pre IL-6, TNF alfa a lymfotoxín. Čoskoro sa ukázalo, že tieto cytokíny sú trvalo exprimované v synoviálnej membráne pacientov s RA (3, 4, 5). Študovali sa komplexné vzťahy celej cytokínovej kaskády a nakoniec bol identifikovaný rozhodujúci cytokín – TNF alfa. Pokiaľ sa neutralizuje aktivita tohto cytokínu, môže

Tabuľka 5. DMARDs

- Metotrexát
- Leflunomid
- Antimalariká
- Soli zlata (injekčné, perorálne)
- Sulfasalazín
- Cyklosporín
- Penicilamín (zriedkavo)
- Azatioprin (zriedkavo)
- Cyklofosfamid (zriedkavo)

sa potlačiť aktivita RA. Dostupné preparáty sú uvedené v tabuľke 6. Etanercept je solubilný receptor pre TNF alfa. Je to rekombinantný ľudský TNF-receptor II (p 75), naviazaný na Fc fragment IgG1 rhu TNF R:Fc. Etanercept (6) sa podáva raz týždenne v dávke 50 mg s. c. Je to vysoko účinný liek, ktorý rýchlo znižuje aktivitu RA. Dobré účinkuje v kombinovanom terapeutickom režime u pacientov, u ktorých sa metotrexátom (MTX) dosiahol len čiastočný efekt. Liečba je relatívne bezpečná a výskyt infekcií len mierne vyšší. Van der Heijdeová et al. (7) hodnotili účinnosť (vrátane zmien na rtg snímkach) a bezpečnosť etanerceptu a MTX užívaných v kombinácii alebo samostatne u pacientov s RA, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba liekmi DMARDs inými ako MTX. Pozorovali, že etanercept v kombinácii s MTX znížil aktivitu ochorenia, spomalil rtg progresiu a efektívnejšie zlepšil funkciu v porovnaní s podávaním oboch v monoterapii počas dvoch rokov. S kombinovanou liečbou etanerceptom a MTX sa nespájalo zvýšenie toxicity. Van der Heijdenová et al. (8) porovnali pacientmi uvedenú mieru funkčnosti, kvalitu života súvisiacu so zdravím (QoL) a spokojnosť s liečbou u pacientov s RA liečených MTX, etanerceptom alebo obomi počas 1 roka. Usúdili, že kombinovaná liečba etanerceptom a MTX zlepšila funkčnosť, QoL a spokojnosť s liečbou výrazne viac v porovnaní s monoterapiou. Okrem antiTNF receptora (etanercept) sa používajú v liečbe reumatoidnej artritídy viaceré antiTNF protilátky. Infliximab je chimerická monoklonálna protilátka proti TNF alfa, ktorá obsahuje 75 % ľudského a 25 % myšieho proteínu. Podáva sa intravenózne infúziou, v dávke 3 mg/kg hmotnosti, obvyčajne v intervaloch 0, 2, 6 a 10 týždňov s ďalšími dávkami každých 8 týždňov. Počas niekoľkých týždňov priaznivo odpovedalo na liečbu 60 – 70 % pacientov (ACR 20). Liek sa tiež používa v kombinácii s MTX. Najnovšie štúdie poukazujú na veľmi dobrú a výraznú účinnosť v spomalení rtg progresie. Jeho bezpečnosť je podobná etanerceptu. Maini et al. (9) ukázali počas 102 týždňov liečby infliximabom s MTX výrazné, klinicky relevantné zlepšenie telesnej funkcie a kvality života, spojené s inhibíciou progresívneho

Tabuľka 6. Súčasná biologická liečba

Názov	Opis
Adalimumab	plne ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Etanercept	fúzičný proteín obsahujúci 2 reťazce rekombinantného p75 TNF alfa receptora, viazaný na Fc segment ľudského IgG1
Infliximab (cA2)	chimerická myšia/ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Golimumab	ľudská monoklonálna protilátka IgG proti TNF alfa
Certolizumab	Fab fragment rekombinantnej humanizovanej protilátky proti TNF konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG)
Tocilizumab	humanizovaná monoklonálna protilátka IgG proti receptoru pre interleukín 6 (IL-6)
Rituximab	chimerická myšia/ľudská monoklonová protilátka – proti B lymfocytom
Abatacept	fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) s modifikovaným Fc fragmentom ľudského IgG
Anakinra	Receptorový antagonista ľudského IL-1 produkovaný v bunkách E. coli technológiou rekombinantnej DNA

poškodenia kĺbu a trvalé zlepšenie znakov a symptómov RA u pacientov, u ktorých bola v minulosti neúplná odpoveď na MTX v monoterapii. Smolen et al. (10) hodnotili vzťah medzi zápalom a poškodením kĺbu u pacientov s RA, ktorí klinicky nereagovali na liečbu. Výsledky ukázali, že aj u týchto pacientov (bez klinickej odpovede) mala liečba infliximabom plus MTX výrazný prínos, čo sa týka deštruktívneho procesu. To naznačuje, že tieto dve meradlá ochorenia sú disociované. Tretím anti-TNF preparátom je adalimumab. Ide o ľudskú anti-TNF alfa monoklonálnu protilátku, vytvorenú rekombinantnými DNA technikami, ktorá napodobňuje imunitný výber u ľudských jedincov. Protilátka má štruktúru neodlišiteľnú od normálnych ľudských IgG1 protilátok. Odhadovaný polčas bol medzi 6 a 13, 7 dní. Adalimumab, plne ľudská monoklonálna anti-TNF protilátka sa podobne ako predchádzajúce používa na liečbu miernej, ťažkej a včasnej RA, ako i psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy (11, 12, 13). Má rýchly nástup účinku (k zlepšeniu klinického stavu dochádza už počas prvého týždňa liečby), vysokú účinnosť v dávke 40 mg 1-krát za 2 týždne s. c. a má pretrvávajúci účinok – viac ako 7 rokov (11, 12). Štúdia PREMIER ukázala, že adalimumab v kombinácii s MTX vyvolal remisiu u 43 % pacientov s včasnou RA po 1. roku a u 49 % pacientov s včasnou RA po 2. roku liečby. Klinické symptómy sa tiež zlepšili u veľkého počtu pacientov (ACR20 73/69, ACR50 62/59, ACR70 46/47) a bolo pozorované významné potlačenie rtg progresie včasnej RA po 52 a 104 týždňoch liečby adalimumabom. K remisii došlo len u 25 % pacientov s monoterapiou MTX alebo adalimumabom. Na rozdiel od monoterapie MTX, liečba adalimumabom však zabránila rtg progresii (11). Nové štúdie DE019, ARMADA, DE005/ DE037, STAR, DE010, ReAct umožnili stanoviť dlhodobú (v priemere 5 – 7

rokov) účinnosť liečby adalimumabom pri miernej a ťažkej RA pri udržaní tej istej dávky. Počas dlhodobej liečby sa zlepšil klinický stav a zvýšilo sa percento pacientov v remisii od 40 % po druhom roku liečby po 55 % po šiestom roku liečby adalimumabom (12, 13). Ďalšími novšími anti-TNF preparátmi sú certolizumab, pegylovaný Fab fragment humanizovanej anti-TNF protilátky, ktorý sa aplikuje podkožne raz za dva týždne a golimumab, plne ľudská anti-TNF protilátka, sa podáva v dávke 50 mg podkožne raz mesačne. Biologická liečba je vyhradená pre pacientov s aktívnou RA, ktorí neodpovedali na liečbu aspoň jedným DMARDs, vrátane metotrexátu (14). Inhibícia TNF neúčinkuje u všetkých pacientov. Niekedy sú pozorované nežiaduce účinky: vážne infekcie, tuberkulóza, malignity, demyelinizácia, lupus like syndróm. Totálna blokáda TNF môže spôsobiť rýchlejšiu aktiváciu TBC. Preto je pred zavedením biologickej liečby dôležité komplexné pľúcne vyšetrenie vrátane röntgenovej snímky pľúc, tuberkulínovej skúšky a IGRA testov. V diagnostike a liečbe TBC u RA, ktorá je možným nežiaducim účinkom biologickej liečby, je dôležité pripomenúť potrebu úzkej spolupráce medzi príslušnými špecialistami, pneumológom a reumatológom. V priebehu posledných rokov boli zavedené okrem anti-TNF preparátov ďalšie typy biologickej liečby. Rituximab je aplikovaný v kombinácii s MTX, najmä u pacientov, ktorí v minulosti neodpovedali na liečbu TNF blokátormi. Je veľkým prínosom v liečebných metódach pacientov s RA. Podobne ako ostatné biologické látky, rituximab RA nevylieči, po rôzne dlhom období po úspešnej liečbe dochádza k relapsom ochorenia a potrebe obnovenia terapie. Rituximab sa podáva v dávke 1 000 mg i. v. v prvý a 15. deň liečby. Aplikácia ďalších cyklov rituximabu je najskôr v 6-mesačných intervaloch. Inými veľmi účinnými biologickými

mi liekmi sú antiIL-1 (anakinra) a hlavne antiIL-6 tocilizumab. Interleukín-6 (IL6) zohráva rozhodujúcu úlohu v patofyziológii RA. Hladiny IL6 v synoviálnej tekutine korelujú s aktivitou choroby a IL6 je zodpovedný za mnohé extraartikulárne manifestácie RA, vrátane anémie, únavy, teploty. Tocilizumab, ako humanizovaná monoklonálna protilátka je namierená proti IL-6 receptoru. Mnohopočetné klinické štúdie potvrdili účinnosť a znášateľnosť tocilizumabu u pacientov s reumatoidnou artritídou (17, 18). Tocilizumab je možné aplikovať ako biologický liek prvej línie, ihneď po zlyhaní DMARDs, alebo i ako liek druhej línie po zlyhaní antiTNF. Aplikuje sa v infúziách raz mesačne, pričom dávka sa určuje podľa váhy pacienta. Posledným dostupným biologickým liekom je abatacept (anti CTL4), ktorý sa tiež aplikuje raz mesačne v infúziách. Ide o blokátor ko-stimulačných molekúl, ktorý inhibuje aktiváciu T buniek.

Glukokortikoidy. Najčastejšie sa aplikujú dávky do 10 mg denne v tzv. liečbe malými dávkami (*low dose steroids*). Pomocou týchto dávok by sa mala zvládnuť väčšina artritických prejavov s výnimkou mimokĺbových prejavov, ako je vaskulitída či serozitída, pri ktorých sa majú používať vyššie dávky. Glukokortikoidy sú veľmi rýchle a intenzívne protizápalovo pôsobiace lieky. Pri ich podávaní rýchle ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Môžu sa upraviť aj laboratórne parametre, napr. hodnota hemoglobínu. Klinický účinok sa v kontrolovaných štúdiách prejavuje na začiatku ochorenia, po určitom čase sa však stráca. Preto sa malé dávky steroidov aplikovali len v zmysle premostujúcej liečby, do nástupu účinku napr. DMARDs. Intravenózna pulzná liečba sa podáva pri RA zriedkavo a je rezervovaná hlavne pre pacientov so závažnými extraartikulárnymi prejavmi. Podstatne častejšie sú aplikované kortikoidy priamo intraartikulárne.

Synoviortéza sa definuje ako intraartikulárna liečebná aplikácia s cieľom rázneho potlačenia zápalu synovie. Niekedy sa tiež nazýva nekravou synovektómiou. Možno pri nej použiť jednak chemické lieky, jednak rádioizotopy.

Literatúra

1. Amett FC, Edwoth SM, Bloch DA et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria from Classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
2. Abouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anticyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis a systemic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845–851.
3. Feldmann M, Brennan FM. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.

4. Keystone EC, Dinarello ChA. Mechanism of action of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheum* 2005; 32 (Suppl. 74): 1–47.
5. McQueen FM. The use of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) – The good news and the bad news. *Art NZ J Med* 1997; 27:175–184.
6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p 75) – Fe fusion protein. *N Eng J Med* 1997; 337: 141–143.
7. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Diseases* 2006; 65 (3): 328–334.
8. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Vaiverde V et al. Comparison of etanercept and methotrexate alone and combined in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (4): 1063–1074.
9. Maini RN, Breedveid FC, Kalden JR et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1051–1065.
10. Smolen JS, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in

rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1020–1030.

11. Breedveid FC, Weisman MH, Kavanaugh A et al. A multicenter, randomized double-blind clinical 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.
12. Fürst DE, Weinblatt ME, Kavanaugh A et al. Improvement of the individual ACR components in ACR20 responders in an adalimumab (HUMIRATM) RA clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 48 (Suppl. 9): abstract 165.
13. Schiff MH, Breedveid FC, Weisman MH et al. Adalimumab plus methotrexate is safe and efficacious in patients with RA. Treated into 7 years of therapy. *EULAR* 2005; 44 (Suppl. III): 438.
14. Vencovský J, Tegzová D, Krofta K et al. Czech Society for Rheumatology guidelines for biological treatment with TNF blocking agents - Supplement of Standard treatment protocol in rheumatoid arthritis. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.
15. Smolen JS, Keystone EC, Emery P et al. Consensus Statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:143–150.
16. Aletana D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European Le-

aque Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588.

17. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: result from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67, 1516–1523.
18. Garnero P, Thomson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: result from a sub-study of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33–43.

**prof. MUDr. Jozef Rovenský,
DrSc., FRCP**

Národný ústav reumatických chorôb
Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
jozef.rovensky@nurch.sk



Lüllmann Heinz, Mohr Klaus, Hein Lutz:

BAREVNÝ ATLAS FARMAKOLOGIE

Překlad 4., anglického, zcela přepracovaného a rozšířeného vydání

Barevný atlas farmakologie - původním názvem "Kapesní atlas farmakologie", publikovaný poprvé v Německu v roce 1990, - vyšel od té doby již v 15 jazycích. Je určen zejména studentům medicíny, farmacie a biologických věd jako základní přehled o farmakologii a slouží i pomůckou k jejímu zopakování. Mimoto může lékařům i lékárníkům pomoci "jediným pohledem" si oživit známé farmakologické vztahy. Knihu mohou využít ale i zdravotní sestry.

Grada, ISBN: 978-80-247-3908-3, kat. číslo 1663, 384 s.



Fusek Martin, Vítek Libor, Blahoš Jaroslav, Hajdúch Marián, Ruml Tomáš a kolektiv:

BIOLOGICKÁ LÉČIVA

Teoretické základy a klinická praxe

Kniha "Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe" je první ucelenou informací o biologických léčivech na našem odborném knižním trhu, která poskytuje informace o nových způsobech léčby nádorových a zánětlivých onemocnění. Najde tak uplatnění nejen v naprosté většině lékařských oborů, a to jak u specialistů (internistů onkologů revmatologů gastroenterologů gynekologů), tak u praktických lékařů, protože postupy léčby a léčiva, která byla ještě relativně nedávno vyhrazena jen pro specializovaná nebo výzkumná pracoviště, se tak dostávají do běžné praxe.

Grada, ISBN: 978-80-247-3727-0, kat. číslo 1659, 228 s.



Silbernagl Stefan, Lang Florian:

ATLAS PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologie představuje jeden ze základních a nejdůležitějších studijních předmětů v preklinickém studiu medicíny. Seznamuje principiálně s patogenezi všech onemocnění, tím se stává základem klinických znalostí nejen studenta, ale každého lékaře. S vývojem poznání a pokrokem lékařské vědy se patofyziologické znalosti mění, a proto jsou neustále předmětem zájmu a stálého postgraduálního studia lékařů všech oborů. Informace ocení ale i studenti veterinárního lékařství, biologové... Kniha je svým pojetím a zpracováním ojedinělá, neboť patofyziologické pochody jsou vysvětleny pomocí kreseb a schémat a textová část je vždy propojena s obrazem.

Grada, ISBN: 978-80-247-3555-9, kat. číslo 1657, 416 s.

