

# Klinická farmakologie antirevmatik

D. Suchý, M. Hromádka

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Kardiologické oddělení, FN Plzeň

## Souhrn

Tento text stručně popisuje farmakoterapii zánětlivých revmatických onemocnění. Záměrem farmakoterapie je ovlivnění zánětlivých a imunopatologických procesů s cílem dosažení remise nebo nízké aktivity onemocnění se snížením klinické a laboratorní aktivity onemocnění, zpomalením nebo zastavením rentgenové progresse onemocnění a s tím spojeného funkčního poklesu (disability). Tento chorobu modifikující efekt je spojen s použitím bazálních, chorobu modifikujících léků (DMARDs). Tento termín je použit v kontextu zpomalení poškození kostních a chrupavčitých struktur, ale tyto léky v kombinaci s glukokortikoidy ovlivňují i orgánové komplikace revmatologických onemocnění. Skupina DMARDs je nadále rozdělována na konvenční syntetická DMARDs (cs DMARDs) a novější biologická léčiva produkovaná postupy genetického inženýrství. Tento text je zaměřen zejména na problematiku léčby konvenčními DMARDs (hydroxychlorochin, metotrexát, leflunomid a další), glukokortikoidy a nesteroidními antirevmatiky.

## Klíčová slova

revmatické choroby – nesteroidní antirevmatika – glukokortikoidy – chorobu modifikující léky – biologická léčba

## Clinical pharmacology of antirheumatic drugs

### Abstract

The paper aims to briefly describe the pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases. The goal of pharmacotherapy is to affect the underlying inflammatory and immunopathological processes to achieve remission or low disease activity with a decrease in the clinical and laboratory activity of the disease, slowing down or stopping radiological structural progression and associated functional decline (disability). Such disease-modifying effect is associated with the use of basal disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The term has been used to indicate drugs that reduce the rate of damage to bone and cartilage, but in combination with corticosteroids they are also able to influence the organ complications of rheumatic diseases. DMARDs can be further subdivided into conventional drugs synthesized chemically (csDMARDs) and newer 'biological' agents produced through genetic engineering (bo DMARDs). This paper is focused mainly on pharmacological treatment of rheumatic diseases with conventional DMARDs (hydroxychloroquine, methotrexate, leflunomide and others), glucocorticoids and nonsteroidal inflammatory drugs.

### Keywords

rheumatic diseases – nonsteroidal anti-inflammatory drugs – glucocorticoids – disease modifying antirheumatic drugs – biological therapy

## Úvod

Revmatická onemocnění postihují až 15 % populace, vyvolávají disability, jsou nejčastější příčinou chronické bolesti a výrazně zhoršují kvalitu života [1]. Jedná se o heterogenní skupinu asi 200 onemocnění zahrnující nezánnětlivá revmatická onemocnění, která postihují jednotlivé součásti pohybového aparátu (osteoartróza), zánětlivá kloubní onemocnění, která kromě kloubů či axiálního skeletu mohou postihovat i vnitřní orgány (revmatoidní artritida, spondylartritidy), až po systémová onemocnění, která jsou charakteristická tvorbou orgánově nespecifických autoprotilátek a postižením vnitřních orgánů (plíce, ledviny, srdce) při většinou relativně menším postižení kloubního aparátu (systémový lupus erythematosus – SLE, progresivní systémová skleróza – SSc, idiopatické zánětlivé myopatie, překryvné

syndromy a jiné). Většina zánětlivých i nezánnětlivých onemocnění doprovází artralgie nebo projevy artritidy (synovitidy). Cílem terapie revmatických onemocnění je zpomalení či zastavení progresse strukturálních kloubních změn (rentgenové progresse), zabránění poškození orgánů či orgánových systémů a udržení funkčních schopností pacientů a kvality života [1–3]. K tomu je nutné dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění [2]. K odstranění bolesti při artritidě nebo osteoartritidě používáme nesteroidní protizánětlivé léky (NSA) nebo analgetika či jejich kombinace. Podávání NSA většinou neřeší příčiny a zpravidla ani průběh těchto onemocnění a má pouze symptomatický efekt [2]. K ovlivnění průběhu onemocnění a dosažení terapeutických cílů je využíváno podávání konvenčních nebo biologických, chorobu modifikujících

léků (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs). Mezi konvenční DMARDs řadíme antimalarika, sulfasalazin (SSZ), metotrexát (MTX), leflunomid, cyklosporin (CSA), azathioprin a cyklofosfamid (CFA). Jejich působení je relativně pomalé, nicméně jejich zásah do patogeneze revmatických onemocnění je podstatně významnější [2,3]. Při léčbě DMARDs dochází k poklesu klinických i laboratorních známek aktivity onemocnění (artritida i orgánové projevy, CRP), zpomalení rentgenové progresse, zlepšení funkčních schopností apod. Jsou podávány v monoterapii nebo kombinacích [2]. Mezi nejnovější léčiva patří tzv. biologická DMARDs, která cíleně zasahují do základních mechanismů revmatických onemocnění. Tato léčiva jsou momentálně nejúčinnější dostupnou léčbou revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylitidy (AS),

psoriatické artritidy (PsA) a některých dalších revmatických onemocnění. Po selhání konvenčních DMARDs jsou v první linii léčby používány inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFi). Pokud léčba selže nebo je nedostatečně účinná či provázená nežádoucími účinky, lze v II. linii podat rituximab (anti CD-20), tocilizumab (anti IL-6) nebo abatacept (inhibice kostimulace) [2,3].

## Nesteroidní antirevmatika

Jsou široce používanou skupinou léčiv užívaných v léčbě revmatických chorob a jiných bolestivých stavů. Terapeutické účinky zavedených nesteroidních antirevmatik zahrnují účinek protizánětlivý, analgetický a antipyretický. Používají se k potlačení bolesti a ztuhlosti u artritického syndromu nebo u zánětlivé bolesti zad. Hlavní terapeutické účinky nesteroidních antirevmatik, stejně jako jejich hlavní nežádoucí účinky, jsou dány inhibicí cyklooxygenáz – enzymů, které syntetizují prostanoidy (prostaglandiny a tromboxany). Ty jsou v organizmu zodpovědné za řadu fyziologických funkcí a hrají i klíčovou roli v rozvoji zánětu [2,3].

NSA se podle analgetického žebříčku WHO používají zejména k léčbě bolesti I. stupně nebo v kombinacích se slabými nebo silnými opioidy k léčbě bolesti II. nebo III. stupně. Aplikace NSA je spojena s možným výskytem nežádoucích účinků, a to včetně velmi závažných [4].

Nežádoucí účinky (NÚ) mají většinou charakter skupinových NÚ, které se vyskytují do určité míry po všech NSA a souvisí s farmakodynamickým účinkem skupiny. Jejich rizikové faktory jsou známé (dávka NSA, délka léčby, pokročilý věk) a lze jim do určité míry předcházet. Jiné nežádoucí účinky NSA (krevní dyskrázie, závažné kožní reakce, jaterní poškození) jsou idiosynkratické reakce.

Závažné nežádoucí účinky zahrnují poškození žaludeční sliznice, nefrotoxicke působení v již poškozených ledvinách, hypertenzi, oddálení porodu, bronchokonstrikci, hepatotoxicitu, krvácení a aseptickou meningitidu. Vzhledem ke kardiotoxické probíhá dlouhodobá analýza kardiovaskulární bezpečnosti celé skupiny NSA, nejnížší kardiotoxicitu nejspíše vykazuje naproxen.

Stále nejzávažnějším nežádoucím účinkem NSA je postižení trávicího traktu, tzv. **NSA indukovaná gastropatie**, s celou řadou rizikových faktorů. Endoskopicky jsou zjistitelné slizniční léze žaludku po delším než dvoumě-

síčním podáváním NSA až u 60% pacientů, ve 2% se vyskytují závažné komplikace s nutností hospitalizace. Nezanedbatelná je toxicita NSA i v dalších etážích GIT (NSA indukovaná enteropatie, kolopatie) [4].

Všechna NSA snižují renální syntézu prostaglandinů, a vedou tak ke snížení exkrece sodíku, draslíku a ke snížení průtoku krve ledvinami. NSA snižují účinnost antihypertenziv, zejména ACEI a betablokátorů, nárůst hodnot systolického tlaku u léčených hypertoniků se pohybuje okolo 4–6 mm Hg [5].

Nespecifická NSA vedou k ovlivnění trombocytárních funkcí s možností vzniku krvácivých komplikací, útlumu kostní dřeně. Zanedbatelné není ani ovlivnění funkce CNS (cefalgie, poruchy pozornosti, aseptická meningitis).

Další nežádoucí účinky se týkají možných kardiovaskulárních komplikací léčby nesteroidními antirevmatiky, zejména u predisponovaných osob (polymorbidní starší pacienti, hypertenze, srdeční selhání, otoky). Zvýšené kardiovaskulární riziko NSA se objevilo nejprve v souvislosti s koxiby, kardiotoxický efekt mají v závislosti na dávce a lékové formě vyjádřená v různé míře i klasická NSA (diklofenak, aceklofenak, indometacin), což potvrzuje několik epidemiologických prací z posledních let [5,6]. Mezi rizikové faktory kardiovaskulárních (KV) nežádoucích účinků patří:

- prodělaný infarkt myokardu,
- periferní ateroskleróza,
- přítomnost diabetu, hyperlipoproteinemie,
- arteriální hypertenze.

Současné podávání kyseliny acetylosalicylové vede ke snížení KV rizika u uživatelů pouze některých NSA (celekoxibu, sulindaku, meloxicamu, indometacinu), tento protektivní účinek však může být podle některých prací snížen při současném užívání s ibuprofenem [6–8].

Hepatotoxicita je zřejmě společným rysem všech NSA i koxibů, ačkoli existují důkazy o možných rozdílech mezi jednotlivými účinnými látkami. Nejedná se zřejmě o skupinový nežádoucí účinek vyplývající z inhibice cyklooxygenázy, lze připustit spíše idiosynkratickou povahu tohoto jevu [9].

Volba nesteroidního antirevmatika: různé indikace NSA vyžadují volbu preparátu, který by maximálně respektoval diagnózu a celkový stav pacienta. Při výběru musíme respektovat věk pacienta, přidružení onemocnění a konkomitantní medikaci. Vhodná je znalost trvání analgetického účinku i biologického poločasu léčiv, který se může měnit v závislosti na

věku (zejména ketoprofen). Jelikož analgetický účinek zpravidla předchází účinek antiflogistický, dochází k ovlivnění zánětu později a při vyšších dávkách NSA. Zásadně se vyhýbáme kombinacím dvou různých NSA – efekt léčby se nezvyšuje, výrazně však narůstají komplikace [5].

## Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) patří mezi nejúčinnější protizánětlivé léky, které našly uplatnění v léčbě zánětlivých a imunitně zprostředkovaných onemocnění. Mechanismus působení je vysvětlován potlačením migrace leukocytů do míst zánětu, ovlivněním funkčních schopností leukocytů, synoviálních fibroblastů a endotelových buněk, což vede ke snížení tvorby prozánětlivých mediátorů. Klíčový protizánětlivý a imunomodulační účinek glukokortikoidů je zprostředkován klasickým genomovým mechanismem, navozena je tzv. transreprese a transaktivace. Svě uplatnění mají také negenomové mechanismy účinku pomocí aktivace cytozolového anebo membránového receptoru [2,3].

Glukokortikoidy v léčbě zejména časně RA (trvání onemocnění 1–3 roky) snižují účinně aktivitu choroby, počet oteklých a bolestivých kloubů, dávku NSA [10,11]. Kromě klinického efektu se při časně terapii GK uplatňuje i chorobu modifikující efekt [10,11]. U etablované RA jsou indikovány ke zvládnutí období zvýšené aktivity onemocnění nebo k překrytí periody před dosažením efektu terapie DMARD [10,12,13]. GK jsou také nedílnou součástí léčby systémových onemocnění pojiva, zejména systémového lupus erytematodes, idiopatických zánětlivých myopatií, vaskulitid. GK jsou stále nejúčinnějším prostředkem v léčbě SLE, mohou být podávány různým způsobem – perorálně i parenterálně (i.v. pulzy GK se uplatňují při akutních a těžkých orgánových manifestacích onemocnění), místně pak u kožních manifestací SLE [14].

Při léčbě GK je také nutné monitorovat jejich vedlejší nežádoucí účinky. Zvláště problematická může být léčba u nemocných s osteoporózou, diabetiků, pacientů chronickými infekcemi, tuberkulózu v anamnéze, hypertenzí a srdečním selháváním, arytmiemi, peptickým vředem nebo gastritidou v anamnéze [3,14].

## Antimalarika

Postupem času získala na významu v terapii revmatoidní artritidy a zejména systémového lupus erytematodes. Antimalarika (hyd-

roxychlorochin-HCQ, chlorochin CQ) aktivně stabilizují lyzozomální membrány, potlačují chemotaxi a migraci polymorfonukleárních a zasahují i do některých funkcí T a B lymfocytů. Rovněž je popisována interference s procesem prezentace antigenu a inhibice produkce TNF $\alpha$  humánními makrofágy [15]. Léčba antimalariky má i pozitivní metabolický dopad a pravděpodobně působí proti akcelerovanému procesu aterosklerózy u revmatických pacientů. Charakteristická je výrazná tkáňová distribuce antimalarik převážně v kyselém prostředí lyzozomů, játrech, očních tkáních obsahujících melanin, svalech a dlouhý biologický poločas eliminace [15]. Řada klinických hodnocení prokázala dobrý symptomatický efekt antimalarik u 60–80% pacientů s RA. Klinické použití hydroxychlorochinu je charakterizováno pomalým nástupem účinku a jeho relativně výraznou interindividuální variabilitou. Terapeutický efekt nastupuje opožděně, obvykle po 2–6 měsících, nicméně přes léčbu antimalariky onemocnění nadále progreduje [15]. Použití je tedy vhodné u mírnějších forem RA bez vysoké aktivity a dalších negativních prognostických ukazatelů. Antimalarika jsou účinná i u mírnějších forem SLE při kloubním i kožním postižení, u lehčích serozitid, nicméně jejich používání se stále rozšiřuje. Dlouhodobé studie totiž prokázaly, že hydroxychlorochin zabraňuje poškození ledvin, CNS, redukuje četnost relapsů a snižuje i riziko akcelerované aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod a mortalitu nemocných [16,17]. Doporučovanou účinnou dávkou HCQ je 200–400 mg denně [10,15].

Hydroxychlorochin patří k nejlépe tolerovaným DMARDs [18]. K závažným nežádoucím účinkům antimalarik patří zejména vzácný útlum krvetvorby či rozvoj hemolytické anémie při deficitu glukóza-6 fosfátdehydrogenázy či při závažnějších poruchách jater. Dalším závažným problémem podávání antimalarik je poškození zraku. Keratopatie je po vysazení léku většinou plně reverzibilní. Retinopatie je způsobena vazbou antimalarik na melanin pigmentové vrstvy a na poškození tyčinek a čípků sítnice. Mezi základní vyšetření před podáváním i během podávání antimalarik patří vyšetření oftalmologem. Kontroly se provádějí při dlouhodobé léčbě u rizikových pacientů v intervalech 6–12 měsíců [3,15].

### Sulfasalazin (sulfasalazopyrin – SAS)

Patří stále mezi často používané DMARDs v terapii revmatoidní artritidy a je užíván i v léčbě

spondylartrózi, zvláště forem s periferním kloubním postižením.

Mechanismus účinku není zcela jasný, uplatňuje se inhibice dihydrofolát reduktázy, akumulace adenosinu s následným nárůstem hladin protizánětlivého IL-10, snížení hladiny IL-1. Dokumentován je i pokles v počtu aktivovaných cirkulujících T lymfocytů, antibakteriální a imunomodulační účinky [2,3].

Molekula sulfasalazinu se skládá ze dvou částí – kyseliny 5-aminosalicylové (PAS) a sulfapyridinu, které jsou spojeny azovazbou, která je rozštěpena až v tlustém střevě.

Účinnost SAS v terapii RA byla ověřena v řadě kontrolovaných klinických hodnocení. Mezi přednostmi SAS patří poměrně rychlý nástup účinku (3–4 týdny) a nepřítomnost závažných pozdních nežádoucích účinků (např. vznik nádorů) [2,10].

Klinická účinnost SAS je v terapii RA srovnatelná s MTX a je vyšší než u antimalarik a azatioprinu. Rovněž je dokumentován vliv na rentgenovou progresi [10,19]. Novější studie potvrdila srovnatelný účinek SAS a leflunomidu ve snížení počtu oteklých a bolestivých kloubů po šesti měsících [20]. Většina nežádoucích účinků se objevuje již během prvních tří měsíců léčby, jedná se zejména o myelotoxicitu (idiosynkratická reakce nezávislá na dávce), hepatotoxicitu a možnost indukce tvorby autoprotiilátek (event. i manifestace autoimunitního onemocnění). Sulfasalazin zřejmě není teratogenní, nicméně by neměl být podáván v těhotenství. Při kojení přechází do mateřského mléka pouze velmi malé procento léčiva, takže je považován za relativně bezpečný. Vzhledem k indukci oligospermie by měl být SAS vynechán 2–3 měsíce před plánovaným početím [2,3,10]. Dávkování se pohybuje v rozmezí 1 000–3 000 mg/den.

### Metotrexát

Protizánětlivý účinek nízkodávkovaného metotrexátu (low-dose methotrexate – LDMTX), tj. dávek do 30 mg týdně, je využíván v léčbě RA, SLE, myozitid, vaskulitid a některých dalších revmatických onemocnění [21]. MTX je v současné době nejužívanějším, tzv. kotevním, chorobu modifikujícím lékem revmatoidní artritidy. Je to po antimalaricích druhý nejméně toxický lék. Mimo to je s úspěchem používán k léčbě některých systémových onemocnění pojiva [2,10,14]. Řada klinických studií dokumentovala účinek MTX proti placebo nebo proti jiným DMARDs [22,23]. MTX je nejčastěji užívaným, chorobu modifikujícím lékem

v terapii středně a více aktivní RA a ovlivňuje symptomy i rentgenovou progresi [23]. Léčba se zahajuje zpravidla dávkami 10–15 mg týdně a maximální dávka je 25 mg týdně. MTX je součástí první léčebné strategie v léčbě aktivní RA a v monoterapii u časně RA je stejně účinný jako anti-TNF preparáty [24]. Běžná a velmi účinná je kombinace s biologickými léky. Některé studie prokázaly navíc i snížení kardiovaskulární mortality pacientů léčených MTX.

V léčbě systémového lupus erythematoses snižuje MTX aktivitu onemocnění, umožňuje redukcí dávky glukokortikoidů, ovlivňuje artritidu a kožní manifestace lupusu, ale může být užitečný i u lupusové vaskulitidy, hematologické manifestace a renálního postižení [14,25]. MTX je též často používán u idiopatických zánětlivých myopatií – poly/dermatomyositidy (PM/DM) v kombinaci s glukokortikoidy. MTX zlepšuje kožní změny u časně difúzní systémové sklerodermie, ale nebylo pozorováno žádné zlepšení interních orgánových manifestací [2,14].

Hepatotoxicita MTX patří k nejčastějším nežádoucím účinkům při dlouhodobé léčbě. Lehká elevace jaterních testů se objevuje u 20–48% léčených pacientů, perzistující elevace ALT koreluje s rizikem rozvoje fibrózy. Vyšší riziko toxicity mají pacienti pravidelně konzumující alkohol, diabetici, pacienti se sníženou funkcí ledvin či preexistujícím jaterním postižením. Mezi závažné nežádoucí účinky patří myelotoxicita, plicní toxicita (metotrexátová plic – pneumonitida), méně závažné jsou GIT obtíže, zejména dyspepsie, zvracení, průjem a stomatitida. Ty lze snížit současným podáváním kyseliny listové nebo podáním MTX parenterálně, tj. im/sc aplikací MTX. MTX může mít teratogenní účinky, zvláště je-li podáván v prvním trimestru těhotenství. Nesmí být rovněž podáván během kojení [2,10,14].

### Leflunomid

Jedná se o derivát izoxazolu a jediný syntetický, chorobu modifikující lék, který byl vyvinut cíleně k léčbě revmatoidní artritidy. Účinnou látkou je metabolit leflunomidu (teriflunomid) s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Leflunomid (LEF) byl v randomizovaných, kontrolovaných studiích klinicky stejně účinný jako MTX v léčbě aktivní revmatoidní artritidy, podobný je i vliv na strukturální progresi onemocnění [2,10,26,27]. Na základě výsledků studií v indikaci RA s kombinovanou léčbou leflunomid + MTX v randomizovaných studiích lze doporučit i tuto kombinaci, ale

za přísnějšího monitorování [10]. Kromě RA je používán i k léčbě psoriatické artritidy, kde ovlivňuje kloubní i kožní syndrom [2]. Podobně jako MTX i leflunomid lze kombinovat s biologickými léky při obdobném počtu nežádoucích účinků. Jeho nežádoucí účinky jsou podobné jako u SAS i MTX. Nejčastější je průjem, respirační infekce, bolesti hlavy, nauzea a dyspepsie, hypertenze, raš a alopecie. Hepatotoxicita, myelotoxicita a plicní toxicita je podobná jako u MTX. Při léčbě leflunomidem je nutno zajistit účinnou antikoncepci (teratogenita), LEF rovněž nesmí být podáván během kojení [2].

## Cyklosporin A

Cyklosporin A (CSA) prokázal v několika klinických zkouškách, zejména v kombinaci léčbě s MTX, SAS, účinnost, a to i u pacientů s těžkými formami RA, nicméně širšímu použití CSA zabránila jeho toxicita (hypertenze, nefrotoxicita), jejímž důsledkem je také kratší délka terapie ve srovnání s jinými bazálními léky [10]. Proto je CSA používán zejména v kombinaci s MTX (event. lze připustit kombinaci i s jinými bazálními léky) v případě jeho nedostatečné účinnosti nebo jako záložní lék pro pacienty, u kterých selžou nebo nejsou tolerovány biologické léky (tzv. IV. linie) [10,28,29]. Doporučená iniciační dávka CSA je 2,5 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách, maximální dávka je v případě mikroemulzní formy stanovena na 4 mg/kg/den.

CSA je tedy prokazatelně účinný v léčbě artritidy i kožního syndromu u PsA, pravděpodobně dochází i k ovlivnění rentgenové progresy onemocnění. Monoterapie CSA není zpravidla dostatečně účinná na kloubní syndrom, nicméně účinnost může být potencionována současným podáním MTX [30].

Účinnost CSA u SLE byla potvrzena Favrem et al v roce 1989. Recentní data potvrzují, že CSA je efektivní na prvním místě v léčbě lupusové nefritidy (nově potvrzeno výsledky studie CYCLOFA-LUNE) [31], dále v léčbě dalších projevů onemocnění jako trombocytopenie, hemolytická anémie či leukopenie, přičemž významný je i jeho kortikoidy šetřící efekt [14,31].

Cyklosporin A je dále používán v revmatologii v terapii idiopatických zánětlivých myozitid (dermatomyozitida a polymyozitida) a některých vaskulitid [32]. K analýze CSA se používají jednak metody imunoanalytické, izotopové nebo neizotopové, a pak HPLC a LCMS/MS, které dokáží kvantifikovat i metabolity CSA [31].

Tyto metody je vhodné použít v případě neadekvátní odpovědi na léčbu CSA a při event.

manifestaci nežádoucích účinků léčby tak, aby bylo možno posoudit i vliv metabolitů na výskytu hypertenze a dalších toxických jevů.

Farmakokinetický monitoring nepatří v revmatologii na rozdíl od transplantační medicíny k rutinní praxi, nicméně může být pomocníkem při individuální úpravě dávkování léčiva. Stále běžné je stanovování koncentrace CSA před podáním další dávky léčiva, tedy v době, kdy je koncentrace látky nejnižší. Jedná se o tzv. trough level, resp. koncentraci C<sub>0</sub>. Problémem je nízká korelace mezi C<sub>0</sub> a celkovou expozicí léku vyjádřenou jako AUC. Jako nejvhodnější se jeví monitorování koncentrace 2 hod (C<sub>2</sub>) po podání (max+/- 15 min), event. stanovení AUC na podkladě tzv. sparse sampling algoritmů.

Monitorování hladin CSA s kvalifikovanou interpretací výsledku tedy představuje pomůcku k individuální úpravě dávkování léku a k zajištění účinného a relativně bezpečného léčení nemocných. Aktuálně stále používané měření dolních koncentrací CSA (C<sub>0</sub>) je z hlediska farmakokinetiky nesprávné a ve vztahu k celkové expozici cyklosporinem nepřilíhší informativní.

## Azatioprin

Azathioprin je purinový analog ovlivňující biosyntézu purinů, má výrazný imunosupresivní a protizánětlivý účinek. V léčbě kloubního syndromu u RA se příliš neosvědčil, jeho účinnost je nízká [33]. O jeho použití lze uvažovat u refrakterních forem RA s mimokloubními projevy [10]. T. č. je indikován zejména u aktivních forem lupusu a dalších systémových onemocnění pojiva s orgánovým postižením i jako udržovací léčba vaskulitid [34]. Podává se v dávkách 1–3 mg/kg/den, udržovací dávka se pohybuje mezi 1 a 2 mg/kg/den [2,14].

Mezi hlavní nežádoucí účinky patří útlum krvetvorby, hepatopatie, větší dispozice k oportunním infekcím. Vysoké riziko myelosuprese azathioprinem je způsobeno kumulací azathioprinu při zablokování jeho metabolismu allopurinolem (inhibice xantinoxidázy) nebo u pacientů s výrazným deficitem thipurin methyltransferázy, enzymů podléjících se na metabolismu azathioprinu. Při dlouhodobém podávání se předpokládá možnost vyšší incidence malignit zejména hematopoetického a lymfatického systému [2,14].

## Cyklofosamid (CFA)

Alkylační agens, které se metabolizuje v játrech na aktivní alkylační metabolity. Má účinek

cytotoxický, imunosupresivní a protizánětlivý. Představuje v současnosti standardní terapii aktivního SLE s přítomností lupus nefritidy, vaskulitidy či postižení centrálního nervového systému (CNS). Používá se i v léčbě idiopatických zánětlivých myopatií nebo systémové sklerodermie, je-li u nich přítomno plicní postižení, nefritida nebo vaskulitida [2,3,14]. Nejčastěji je podáván parenterálně formou měsíčních intravenózních pulzů. Léčba s CFA je spojena s výskytem poměrně závažných nežádoucích účinků včetně hemoragické cystitidy způsobené urotoxickým působením metabolitů CFA, zejména akroleinu a karcinomu močového měchýře. Mezi další časté NÚ patří hematologické komplikace (leukopenie, anémie), gastrointestinální komplikace (nauzea, zvracení), vznik infekcí a alopecie. CFA způsobuje amenoreu u žen a azoospermii u mužů [2,14].

## Mykofenolát mofetil

Je selektivní, nekompetitivní a reverzibilní inhibitor enzymu inosinmonofosfátdehydrogenázy, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Tento efekt je silnější v oblasti inhibice lymfocytárních funkcí než na jiných buňkách [35].

Mykofenolát mofetil je lékem doporučeným pro indukční i udržovací léčbu proliferativních i membranózních forem lupusové nefritidy. Řada studií prokázala jeho ekvivalentní účinnost v indukční léčbě lupusové nefritidy v dávce 2–3 g/den v porovnání s cyklofosfamidem, přičemž pacienti léčení mykofenolátem mají menší incidenci nežádoucích účinků. V udržovací léčbě nefritidy je účinnost mykofenolátu oproti azathioprinu buď srovnatelná, či lepší a s lepší snášenlivostí [35,36].

Mezi nežádoucí účinky mykofenolátu patří průjem, riziko infekcí, možnost vzniku leukopenie, trombocytopenie či hypertenze. Podobně jako cyklofosamid či metotrexát je kontraindikován v graviditě [14].

## Závěr

Základem léčby zánětlivých revmatických onemocnění je podání choroby modifikujících léků. V posledních 20 letech se značně rozšířilo používání MTX v léčbě revmatoidní artritidy, ale i v řadě dalších indikací. Výhodou je i možnost použít novou (s.c.) aplikační formu, což zvyšuje jak účinnost léčby, tak i její toleranci. Leflunomid je v léčbě RA přibližně stejně účinný jako MTX při podobném profilu NÚ

a je rovněž široce používán v léčbě psoriatické artritidy. Salazopyrin podáváme u lechtých forem RA nebo u spondylartritid s periferním kloubním syndromem. Antimalarika našla široké použití v léčbě SLE a patří mezi základní léčbu tohoto onemocnění, v léčbě RA jsou použitelná u nemocných s nízkou aktivitou a neprogresivním průběhem. U závažných revmatických onemocnění s orgánovým postižením nachází uplatnění léčba azathioprinem, cyklofosfamidem, mykofenolátem a cyklosporinem. Cyklosporin lze rovněž využít jako rezervní lék v terapii RA, PsA a některých vaskulitid.

## Literatura

- Šteňová E. Základy vyšetřování v reumatologii. Bratislava: Univerzita Komenského 2012; 70.
- Svobodová R. Přehled farmakoterapie zánětlivých revmatických onemocnění. Prakt Lékáren 2008; 4: 282–285.
- Geročová T. Farmakoterapie zánětlivých revmatických onemocnění. Prakt Lékáren 2014; 4: 42–49.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731–1738.
- Suchý D, Hromádka M. Racionální léčba COX-2 preferenčními nesteroidními antirevmatiky. Medicína pro promoci 2011; 12 (Suppl 3): 9–14.
- García-Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. Circulation 2004; 109: 3000–3006.
- Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase-2 selective and nonselective non steroidal antiinflammatory drugs: Nested case control study. Lancet 2005; 365: 475–481.
- Johnsen A, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs. Arch Intern Med 2005; 165: 978–984.
- García-Rodríguez LA, Williams R, Derby LE et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med 1994; 154: 311–316.
- Bečvář R, Vencovský J, Němec P et al. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. Čes Revmatol 2007; 15: 16–32.
- Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease modifying agent in early rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2003; 125: 193–196.
- Saag KG, Criswell LA, Sems KM et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthritis Rheum 1996; 39: 1818–1825.
- Bijlsma JW, Boers M, Saag KG et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1033–1037.
- Horák P, Tegzová D, Závada Z et al. Doporučení ČRS pro léčbu nemocných se SLE. Čes Revmatol 2013; 21: 110–122.
- Suchý D, Pavečka K. Hydroxychlorochin a jeho postavení ve farmakoterapii revmatických onemocnění. Farmakoterapie 2007; 1: 77–82.
- Felson D, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1449–1461.
- Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival. Data from a multinational Latin American inception cohort. Arthritis Rheum 2010; 62: 855–862. doi: 10.1002/art.27300.
- Bootsma H, Spronk P, Derksen R et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. Lancet 1995; 345: 1595–1599.
- van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH et al. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989; 1: 1036–1038.
- Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two-year follow-up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Ann Rheum Dis 2001; 60: 913–923.
- Rau R, Hernom G, Kargen T et al. A double blind, randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18: 328–333.
- Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis – update after a mean of 90 months. Arthritis Rheum 1992; 35: 138–145.
- Tugwell P, Bennet K, Bell M et al. Methotrexate in RA. Ann Intern Med 1989; 110: 581–583.
- Batho JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1586–1593.
- Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26: 1275–1279.
- Strand V, Cohen S, Shiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999; 159: 2542–2550.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, multicenter study. Lancet 1999; 353: 259–266.
- Gerards AH, Landewe RB, Prins AP et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2003; 62: 291–296.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333: 137–141.
- Spadaro A, Riccieri V, Silli-Scavalli A et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 589–593.
- Závada L, Pešičková S, Ryšavá R et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. Lupus 2010; 19: 1281–1289. doi: 10.1177/0961203310371155.
- Suchý D, Grundmann M. Cyklosporin A: farmakokinetika, monitorování a jeho použití v reumatologii. Klin Farmakol Farm 2009; 23: 187–193.
- Woodland J, Chapuit de Saintonge DM, Evans SJ et al. Azathioprine in rheumatoid arthritis: double-blind study of full versus half doses versus placebo. Ann Rheum Dis 1981; 40: 355–359.
- Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. Rheumatology 2000; 39: 969–974.
- Svobodová R, Sokalská Jurkiewicz M, Hořínková J. Mykofenolát mofetil v léčbě systémového lupus erythematosus. Čes Revmatol 2013; 21: 140–146.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1103–1112. doi: 10.1681/ASN.2008101028.

Doručeno do redakce: 11. 1. 2015

Přijato po recenzi: 22. 1. 2015

**MUDr. David Suchý, Ph.D.**

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

[suchyd@fnplzen.cz](mailto:suchyd@fnplzen.cz)