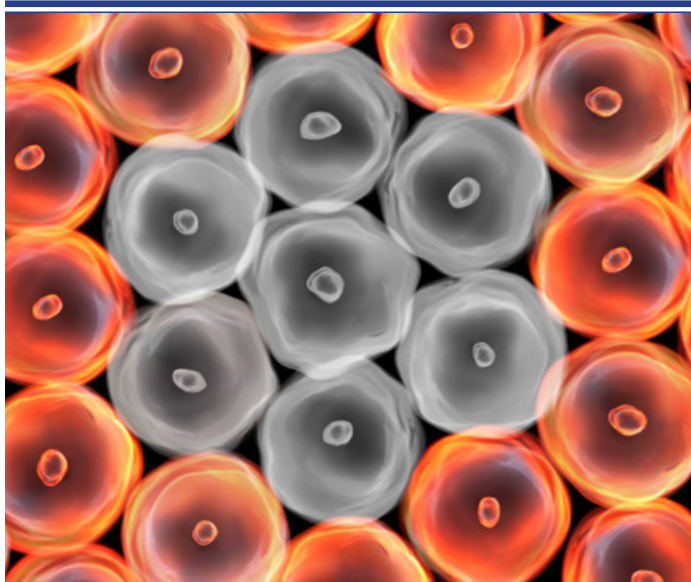


Nízké dávky cytokinů v léčbě revmatoidní artritidy: nová studie



Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, které vede často k trvalému omezení pohyblivosti; přibližně 30 % pacientů není schopno po 3letém trvání RA vykonávat své zaměstnání. V současnosti představují základní léčbu RA tzv. léčiva modifikující nemoc (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), např. hydroxychlorochin, sulfasalazin, metotrexát; dále kortikosteroidy. Nejúčinnější terapii RA představují tzv. biologická léčiva zaměřená proti cytokinu TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa), který hraje zásadní roli v etiopatogenezi této choroby. Tato imunosupresivně působící léčiva mají schopnost navodit remisi tím, že inhibují prozánětlivé cytokiny exprimované v akutní fázi RA. Nevýhodou je vysoká ekonomická náročnost těchto léčiv a nejasný efekt/bezpečnost dlouhodobého užívání těchto látek ve farmakologických dávkách. Proto se stále hledají alternativy těchto typů léčiv.

Příkladem tohoto hledání alternativ může být studie publikovaná v roce 2017 v časopise *Drug Design, Development and Therapy*, jejímž cílem bylo zhodnotit přínos podávání nízkodávkovaných cytokinů IL-4, IL-10 a protilátky proti IL-1 (anti-IL-1) u pacientů s RA, pokud jde o udržení nízké aktivity nemoci (low disease activity, LDA).¹ Jak autoři studie uvádějí, nízkodávkované cytokiny představují z farmakoekonomického hlediska dostupnou léčbu, jejíž ověření, pokud jde o účinnost a bezpečnost, představuje právě tato studie, která byla uspořádána jako randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná, prospektivní studie IV. fáze. K hodnoceným parametrům aktivity RA patřilo např. skóre/index aktivity nemoci, hladina C-reaktivního proteinu, vizuální analogová škála bolesti – tyto a další parametry byly hodnoceny na začátku studie, po 3, 6 a 12 měsících léčby. Zvolená kombinace cytokinů/anticytokinu (IL-

4, IL-10 a anti-IL-1) představuje podle autorů svými účinky protíváhu patologických odchylek v hladinách cytokinů, charakteristických pro RA. Autoři vycházeli z publikovaných zjištění, že pro RA je charakteristická nerovnováha mezi Th1/Th2 lymfocyty s převahou Th1 a charakteristicky zvýšenou hladinou cytokinů TNF-alfa, IL-6, IL-1, a sníženou hladinou IL-4 a IL-10.

Do studie bylo zařazeno 39 pacientů s RA, z toho 34 studií dokončilo. Skupina byla randomizována na podskupinu 19 pacientů, která pokračovala v dříve zahájené terapii různými léčivy ze skupiny DMARDs, a na podskupinu 15 pacientů, kteří dostávali perorálně kombinaci nízkých dávek cytokinů IL-4, IL-10 a anticytokinu anti-IL-1; tyto látky (cytokiny/anticytokin) byly aktivovány tzv. SKA technologií a podávány v nízkých dávkách (10 fg/ml) perorálně v dávce 20 kapek denně. Šlo vesměs o produkty italské společnosti Guna. Pacienti byli léčeni a sledováni 12 měsíců. Při nedostatečném efektu základní léčby byla povolena tzv. záchranná terapie COX-2 selektivním nesteroidním antirevmatikem (celecoxib). Spotřeba tohoto léčiva byla zahrnuta mezi hodnocené parametry.

Výsledky studie ukázaly, že počet pacientů, u nichž se podařilo udržet nízkou aktivitu nemoci (LDA) po dobu 12 měsíců, byl vyšší ve skupině užívajících kombinaci nízkodávkovaných cytokinů/anticytokinu (66,7 %) než ve skupině DMARDs (42,1 %); rozdíl mezi skupinami měl charakter trendu, nedosáhl statistické významnosti. Rozdíl byl výraznější v podskupině pacientů, kteří byli na počátku léčby v remisi po terapii klasickými DMARDs či biologickým léčivem. Autoři výsledky studie interpretují jako trend k vyšší účinnosti uvedené kombinace cytokinů/anticytokinu ve srovnání s DMARDs. V ostatních sledovaných parametrech (včetně spotřeby tzv. záchranné terapie) nebyl mezi skupinami zjištěn výraznější rozdíl. V žádné z obou skupin se neprojevil závažnější nežádoucí účinky.

Šlo o první klinickou studii, v níž byla zkoumána účinnost a bezpečnost kombinace nízkodávkovaných (SKA aktivovaných) cytokinů/anticytokinu u pacientů s revmatoidní artritidou. Výsledky této studie ukázaly, že uvedená kombinace by mohla představovat bezpečnou a účinnou alternativu k dosud užívaným antirevmatickým léčivům modifikujícím nemoc (DMARDs). Autoři připomínají, že přínosem nízkých dávek cytokinů/anticytokinů je nejen bezpečnost, ale i nízká cena, proto představuje jejich kombinace výhodnou alternativu i z farmakoekonomického hlediska.

Literatura

1. Martin-Martin LS, Giovannangeli F, Bizzi E, et al. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Design, Development and Therapy* 2017;11 985–994.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha