

BIOLOGICKÁ LÉČIVA V REVMA TOLOGII

V rámci palety biologických léčiv používaných v revmatologii se uplatňují tyto mechanismy účinku:

- potlačení působení tumor nekrotizujícího faktoru (anti-TNF látky, patří sem protilátky **adalimumab**, **infiximab**, **certolizumab**, **golimumab** a solubilní TNF-receptor **etanercept**);
- snížení hladiny B-lymfocytů (**rituximab**);
- blokování kostimulačních signálů T-lymfocytů (**abacept**);
- blok účinku interleukinu 6 (**tocilizumab**);
- blok receptoru pro interleukin 1 (**anakinra**).

V rámci revmatologických indikací se tyto látky užívají v léčbě revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy. Dále se podávají u autoimunitních onemocnění i v gastroenterologii a dermatologii u psoriázy.

V etiopatogenezi zánětu provázejícího revmatická onemocnění se uplatňuje převaha prozánětlivě působících mediátorů, např. IL-1, IL-6, TNF- α , a také kumulace Th1 lymfocytů a buněk monocyto-makrofágového systému. Omezena je naopak funkce protizánětlivých působků – solubilního TNF-receptoru, IL-10 a IL-1 receptorového antagonisty (IL-1ra).

ANTI-TNF PŘÍPRAVKY

TNF- α stimuluje tvorbu IL-6, IL-8 a IL-1. Tím stimuluje chondrocyty, osteoklasty a fibroblasty k výdeji proteolytických enzymů, po kozujících chrupavku. Dále zvyšuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a tím i angiogenezi, hladinu adhezivních molekul a tím buněčnou infiltraci atd. Nastolení rovnováhy mezi TNF a anti-TNF působky a snížením aktivity TNF může vést k velmi zásadnímu zlepšení, nebo aspoň ke stabilizaci stavu pacienta. U těchto přípravků není obvykle skupinové selhání léčby – není-li v léčbě úspěšný jeden přípravek, lze zkusit jiný, který často vede ke kýženému účinku.

ADALIMUMAB

Adalimumab je rekombinantní humánní protilátka proti TNF. Váže se na solubilní i transmembránový TNF. Podává se obvykle spolu s methotrexátem. Tato kombinace prokazatelně snižuje výskyt protilátek vůči adalimumabu; při nesnáslivosti methotrexátu je ale možné podávat adalimumab i samotný. Adalimumab lze kombinovat s DMARDs. Aplikuje se subkutánně dvakrát týdně. Užívá se i u dětských pacientů (od 13 let) v léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy.

Podobně jako jiné přípravky se adalimumab nemá kombinovat s abaceptem či anakinrou (při použití této kombinace se pouze zvyšuje riziko infekčních komplikací, ale nikoli účinek).

PharmDr. Petr Horák Nemocniční lékárna FN Motol a Katedra lékárenství IPVZ, Praha

Revmatologie je jednou z oblastí, kde biologická léčba nabyla klíčového významu. Schopnost současných biologických léčiv relativně specificky zasahovat do rozhodujících imunitních mechanismů ovlivňujících etiopatogenezi revmatologických onemocnění vedla k významnému pokroku v léčbě těchto nemocí.

V ČR je adalimumab registrován jako Humira® inj. sol. 2x 0,8 ml/40 mg.

INFLIXIMAB

Infiximab je chimérická myší-lidská protilátka. Je zatížen tvorbou protilátek proti myšimu proteinu, kterou snižuje podávání methotrexátu (z 21 na 7% pacientů). U pacientů s revmatoidní artritidou je podáván ve formě infuze, obvykle dvouhodinové, 1., 2., 6. a poté každý osmý týden. Používá se i u pacientů s idiopatickými střevními záněty, podobně jako adalimumab.

Na trhu je přípravek Remicade 100 mg inf. plv. sol. 1x 100 mg.

DALŠÍ ANTI-TNF PROTILÁTKY

Certolizumab pegol (Cimzia) je pegylovaný FAb fragment PL s prodlouženým účinkem. Je často dobře snášen i pacienty s nesnáslivostí starších přípravků.

Golimumab (Simponi) je plně humánní protilátka, která je alternativou tradičních přípravků.

ETANERCEPT

Etanercept je lidský protein složený z TNF receptoru a Fc fragmentu protilátky. Pacientům s revmatoidní artritidou se podává 2x týdně 25 mg nebo alternativně 1x týdně 50 mg. V léčbě dětských pacientů lze etanercept podávat již od 4 let (v léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, 1x za 3–4 týdny) resp. od 8 let (u loiskové psoriázy, 1x týdně). Může být podáván v monoterapii i v kombinaci s methotrexátem. Je na trh dodáván i v dětské formě (25 mg).

Etanercept je k dispozici jako přípravek Enbrel ve formě tekutých i suchých injekcí 25 a 50 mg.

KOMPLIKACE ANTI-TNF TERAPIE

Mezi **nežádoucí účinky** anti-TNF přípravků jako imunosupresivních látek patří mj:

- reaktivace hepatitidy;
- reaktivace mykotických onemocnění;

- riziko nádorových onemocnění, zejména lymfoproliferativních;
- leukopenie;
- alergické reakce.

Kontraindikacemi jsou např. latentní a aktivní infekce, zejména tuberkulóza, nádorová onemocnění, hlavně lymfoproliferativní, leukopénie, závažné alergické reakce aj.

LÁTKY S JINÝMI MECHANISMY ÚČINKU

RITUXIMAB

Rituximab (Mabthera) je chimérická protilátka proti CD-20 antigenu B-lymfocytů. Jeho podání vede k depleci B-lymfocytů z periferní krve, a tím i hladiny TNF a autoprotilátek. U revmatoidní artritidy je léčivem druhé volby po selhání anti-TNF terapie. Snížení hladiny autoprotilátek je významné i u dalších onemocnění, jako systémový lupus erythematoses.

Používání rituximabu v onkologických indikacích se věnuje jeden z předchozích článků.

ABATACEPT

Abatacept (Orencia) selektivně moduluje klíčový kostimulační signál nutný pro aktivaci CD-28+ T-lymfocytů. Je indikován k léčbě juvenilní idiopatické artritidy u dětí starších 6 let a revmatoidní artritidy. Podává se ve druhé volbě, po selhání anti-TNF, v kombinaci s methotrexátem. Nesmí se s anti-TNF látkami kombinovat.

TOCILIZUMAB

Tocilizumab (RoActemra) je humanizovaná protilátka vážající se na solubilní i transmembránovou formu IL-6. Brání tak aktivaci T- i B-lymfocytů, monocytů, fibroblastů aj. a tím potlačuje zánět. Je léčivem druhé volby. Má obdobné nežádoucí účinky jako anti-TNF přípravky, navíc vykazuje určitou hepatotoxicitu. Po použití tocilizumabu byly popsány případy perforace střev.

ANAKINRA

Anakinra (Kineret®) je rekombinantní lidský inhibitor receptoru pro IL-1. IL-1 je prozánětlivý mediátor, podporuje také resorpci kostí a odbourávání proteoglykanů, co vede k poškození chrupavky. Podává se ve druhé linii léčby revmatoidní artritidy v kombinaci s methotrexátem. Kontraindikováno je současné podání s anti-TNF přípravky či podávání při závažnějším poškození ledvin.

Podobně jako u ostatních jsou pozorovány infuzní reakce či zvýšení frekvence infekcí, které je obzvláště významné u astmatiků.

Literatura u autora.

