

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE REVMAČNIH BOLEZNI

DRUGS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Miroslava Abazović, mag. farm., spec.

*Dolenjske lekarnе Novo mesto, Kandijska cesta 1,
8000 Novo mesto*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

mira.abazovic@dolenjske-lekarnе.si

1 UVOD

Nabor revmatičnih bolezni je širok in obsega vnetne revmatične bolezni, s kristali povzročene artritise, osteoartrito, zunajsklepni revmatizem, okužbe sklepov in hrbtenice ter sistemske vezivno-tkivne bolezni in idiopatične vaskulitise (1). Pristop k zdravljenju naštetih bolezni vključuje farmakološko in nefarmakološko zdravljenje. V tem prispevku se bom omejila na farmakološko zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni. Najpogostejša vnetna revmatična bolezen je revmatoidni artritis, sledita mu ankilozirajoči spondilitis in psoriatični artritis, pri otrocih pa juvenilni idiopatični kronični poliartritis (JIA).

POVZETEK

Najpogostejša vnetna revmatična bolezen je revmatoidni artritis, sledita mu ankilozirajoči spondilitis in psoriatični artritis, pri otrocih pa juvenilni idiopatični kronični poliartritis (JIA). Temeljno zdravljenje teh bolezni z zdravili je usmerjeno v nadzorovanje bolečine in zmanjšanje vnetja ter v uravnavanje neustreznega imunskega odgovora. Z ustrezno kombinacijo zdravil lahko pri slehernem bolniku ublažimo bolečine, omilimo znake in simptome vnetja ter upočasnimo napredovanje bolezni, obenem pa se v sprejemljivi meri izognemo neželenim učinkom, ki jih imajo razpoložljiva zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

Revmatične bolezni, zdravljenje, imunomodulirajoča zdravila, biološka zdravila

ABSTRACT

The most common adulthood rheumatic diseases are rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, and juvenile idiopathic chronic polyarthritis (JIA) in childhood. Fundamental medicine treatment of these illnesses is controlling pain, inflammation reduction and regulation of inadequate immune response. With appropriate combination of drugs we can reduce pain, mitigate signs and symptoms of inflammation, as well as slow the progression of the disease for each individual patient, while simultaneously avoiding drugs side effects within reasonable limits.

KEY WORDS:

Rheumatic diseases, treatment, immunomodulating drugs, biologics

Cilji zdravljenja vnetnih revmatičnih bolezni so: nadzorovati bolečino in vnetje, izboljšati kakovost življenja, upočasniti napredovanje bolezni in invalidnost (1, 2). Zelo pomembno je poučevanje bolnikov in ohranjanje giblivosti prizadetih sklepov. Temeljno zdravljenje z zdravili je usmerjeno v nadzorovanje bolečine in zmanjšanje vnetja ter v uravnavanje neustreznega imunskega odgovora (1, 2).

2 ANALGETIKI

2.1 PARACETAMOL

Najpogostejše predpisan analgetik je paracetamol, ki ga uporabljamo za lajšanje blagih do zmernih akutnih in kroničnih bolečin ter zniževanje povišane telesne temperature. Je prvo in osnovno zdravilo pri nevnetnih revmatičnih boleznih (npr. artrozi), medtem ko ga pri vnetnih revmatičnih boleznih uporabljamo v kombinaciji z nesteroidnimi antirevmatikami ali opioidnimi analgetiki, saj tako obvladamo bolečino z manjšimi odmerki, posledično s tem zmanjšamo tudi pojav neželenih učinkov.

Mehanizem delovanja: zavira encim prostaglandin H_2 sintazo, deluje tudi v centralnem živčnem sistemu (3).

Neželeni učinki: pojavijo se redko v obliki alergijskih reakcij ali sprememb v krvni sliki. Pri dolgotrajnem jemanju velikih odmerkov lahko pride do okvar jeter in/ali ledvic (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, huda okvara jeter, akutni hepatitis, hemolitična anemija in alkoholna jetrna bolezen (3).

2.2 ŠIBKI OPIOIDI

Tramadol je neselektivni agonist opioidnih receptorjev, zavira tudi ponovni privzem noradrenalina in zveča sproščanje serotonina (3). Uporabljamo ga za lajšanje srednje hudih do hudih akutnih bolečin in srednje hudih kroničnih bolečin (3, 5). Odmerek prilagodimo jakosti bolečine in občutljivosti bolnika (5). Uporabimo najmanjši učinkoviti odmerek.

Mehanizem delovanja: tramadol zmanjšuje občutek bolečine tako, da sproži šibko stimulacijo centralnega inhibitornega sistema bolečine z vezavo na opioidne receptorje in zavira prenos bolečine v hrbtenjači preko descendnega monoaminergičnega sistema (5).

Neželeni učinki: slabost, bruhanje, omotica, vrtoglavica, zaspanost, utrujenost, glavobol in suha usta (3, 4, 5).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, akutne zastrupitve z zaviralci osrednjega živčevja (alkohol,

antidepresivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki in hipnotiki), sočasno zdravljenje z inhibitorji MAO, nezadostno zdravljena epilepsija. Sočasno zdravljenje s selektivnimi zaviralci privzema serotonina, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki zveča nevarnost epileptičnih napadov, sočasno zdravljenje s serotoninergičnimi zdravili lahko privede do serotoninškega sindroma, hude motnje v delovanju ledvic in/ali jeter (3, 4, 5).

2.3 MOČNI OPIOIDI

Oksikodon, hidromorfon, morfin, fentanil in metadon so učinkovine, s katerimi lahko lajšamo srednje hude do hude kronične bolečine. Primerni so za uporabo pri bolnikih, ki imajo po uporabi drugih zdravil za lajšanje bolečin hude neželene učinke ali jih zaradi drugih obolenj ne smejo jemati, in bolniki, ki niso primerni za operativni poseg ali dalj časa čakajo nanj (2). Opioide je treba uvajati počasi, uporabljati redno in prenehati z zdravljenjem, če je vzrok bolečine odpravljen, če ne dosežemo izboljšanja simptomov, če se pojavijo hudi in neobvladljivi neželeni učinki ali bolnik ne spoštuje dogovorjenih pogojev zdravljenja (2).

Mehanizem delovanja: agonistično delovanje na opioidne receptorje, ki se nahajajo v vseh delih živčnega sistema (periferno in centralno) (2).

Neželeni učinki: slabost, bruhanje, krči v trebuhu, zaprtost, zastoj urina, hipotenzija, bradikardija, sedacija, fizična odvisnost, toleranca in zasvojenost (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za opioide, akutni abdomen, žolčne kolike, ileus, odvisnost, psihiatrične bolezni, socialna ogroženost in nosečnost (2).

3 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR)

Nesteroidni antirevmatiki so pri vnetnih revmatičnih boleznih zdravila prve izbire (2, 3). So simptomatska zdravila, blažijo bolečine, ne vplivajo pa na potek bolezni (3, 6). Izjema je ankilozirajoči spondilitis, pri katerem zdravljenje z NSAR lahko upočasni napredovanje strukturnih sprememb na hrbtenici (3). Poznamo klasične nesteroidne antirevmatike in za encim ciklooksigenazo 2 (COX-2) selektivne an-

tirevmatike. Razlikujejo se po jakosti delovanja na encima COX-1 in COX-2.

Mehanizem delovanja: večina klasičnih NSAR neselektivno zavira COX-1 in COX-2 ali imajo celo večjo afiniteto do COX-1 (npr. acetilsalicilna kislina in indometacin). COX-2 selektivni antirevmatiki od 200- do 300-krat močnejše zavirajo encim COX-2 kot COX-1, vendar se pri velikih odmerkih selektivnost občutno zmanjša (2).

Neželeni učinki: zmerne do hude gastrointestinalne težave, izpuščaji na koži in srbenje, astma, spremembe krvne slike, okvare funkcije ledvic in jeter (2). Vsi NSAR povečujejo tveganje za trombotične srčno-žilne zaplete, zvišujejo krvni tlak in lahko izzovejo ali poslabšajo srčno popuščanje (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, potrjena ishemična bolezen srca, cerebrovaskularna bolezen ali kongestivno srčno popuščanje, pri klasičnih antirevmatikih tudi ulkusna bolezen želodca.

3.1 KLASIČNI

Uporabljamo jih kot simptomatska zdravila, predvsem pri vnetnih revmatičnih boleznih. Zdravljenje pričnemo z majhnim odmerkom kratko-delujočega antirevmatika (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, indometacin). Če v dveh do štirih tednih ni zadovoljivega učinka, postopno zvečujemo odmerke do največjega dovoljenega odmerka in redno spremljamo morebiten pojav neželenih učinkov. Če po dveh do štirih tednih največjega odmerka ni zadovoljivega učinka, zamenjamo antirevmatik z drugim (2).

3.2 COX-2 SELEKTIVNI

Med COX-2 selektivne antirevmatike prištevamo celekoksib, etorikoksib, etodolak, meloksikam in nimesulid. Pri nas jih uporabljamo predvsem za simptomatsko zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa (2).

3.3 PRIPOROČILA ZA UPORABO NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV

Pred uvedbo zdravljenja z NSAR je treba oceniti tveganje za zaplete tega zdravljenja in upoštevati bolnikove pridružene bolezni. Pri predpisovanju NSAR je treba upoštevati

razpolovno dobo učinkovine, saj se tiste, ki imajo kratko razpolovno dobo, ne vključijo v enterohepatično cirkulacijo, zato so v telesu prisotne krajši čas in imajo posledično manj neželenih učinkov, posebno na prebavila (3). Pri izbiri je treba upoštevati tudi tveganje za srčno-žilne zaplete (3, 7). NSAR je treba vedno uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku najkrajšo možno dobo (2, 3).

Še nekaj splošnih priporočil (2):

- Zdravila ne smemo prehitro menjavati, na učinek počakamo od 10 do 14 dni.
- Različnih NSAR med seboj ne kombiniramo.
- Starejšim ne predpisujemo NSAR z dolgo razpolovno dobo.
- Otrokom in starejšim dajemo manjše odmerke.
- Če je njihov protibolečinski učinek prešibek, jih lahko kombiniramo s paracetamolom ali šibkimi opioidi.

4 GLUKOKORTIKOIDI

Uporabljamo jih že več kot 60 let in so občutno spremenili potek številnih revmatičnih bolezni (2). Zdravimo simptome in znake pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu, JIA, ankilozirajočem spondilitisu ter mnogih drugih revmatičnih boleznih (8). Začetni odmerek metilprednizolona je od 4 do 48 mg. Odmerjanje zdravila prilagajamo spremembi kliničnega stanja bolezni, bolnikovi odzivnosti na zdravilo in njegovi izpostavljenosti stresnim stanjem (8).

Najpogosteje uporabljamo metilprednizolon, ker nima izražene mineralokortikoidne aktivnosti, in sicer v obliki tablet in lokalnih injekcij. Učinkovini betametazon in triamcinolon apliciramo le intraartikularno (2).

Mehanizem delovanja: zavirajo nastanek prostaglandinov, citokinov in encimov, ki spodbujajo vnetje.

Neželeni učinki: prerazporeditev maščobe, zastajanje tekočine, izguba kalija, hiperglikemija, hipertenzija, pogostejše okužbe, katabolizem mišic in kosti, osteoporoza, ateroskleroza, zastoj rasti v otroški dobi, želodčna razjeda, in slabše celjenje ran (2, 8).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino in sistemske glivične okužbe (8).

5 SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

To so zdravila, ki lahko dolgoročno spreminjajo potek bolezni. V revmatologiji jih imenujemo tudi »**temeljna**« **zdravila**, vendar se ta izraz opušča. Lahko uporabimo poimenovanje **počasi delujoča imunomodulirajoča zdravila** (angl. *slow acting immunomodulating drugs*). Ker pa predstavljajo temelj zdravljenja revmatoidnega artritisa in drugih kroničnih artritsov, se za njih največkrat uporablja izraz ***synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs)**.

Natančen mehanizem delovanja teh zdravil ni vedno znan, je pa dokazano, da pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu zavirajo erozivni proces. Pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa pa se ta zdravila niso izkazala kot uspešna (2).

Prva zdravila iz te skupine, ki so jih uporabljali za zdravljenje revmatičnih bolezni, so bile soli zlata in antimalariki. Od prihoda novih učinkovin, kot so sulfasalazin, metotreksat, azatioprin, ciklosporin in ciklofosfamid, ter najnovejših, leflunomid in mikofenolat mofetil, se skoraj ne uporabljajo več (2).

Omenjene zdravilne učinkovine uporabljamo še za celo vrsto drugih bolezni, ki so posledica neustreznega odziva imunskega sistema.

Imunomodulirajoča zdravila uvede, zamenja in ukine revmatolog.

5.1 SOLI ZLATA

Soli zlata, na primer **natrijev avrotiomalat**, sodijo med klasično temeljno zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa (2).

Zdravilo dajemo intramuskularno, prvi teden 10 mg, drugi teden 20 mg, nato po 50 mg vsak teden, dokler ne dosežemo skupnega odmerka 1000 mg. Nato preidemo na vzdrževalni odmerek, ki je od 20 do 50 mg intramuskularno enkrat na mesec. Zdravilo začne učinkovati v treh do šestih mesecih. Zaradi možnih neželenih učinkov je treba redno kontrolirati prvih 6 mesecev na 1 do 2 tedna, nato na 1

mesec: hemogram, trombocite, diferencialno belo krvno sliko (DKS) in urin. Vsake 3 mesece pa kreatinin, aspartatno aminotransferazo (AST), alaninsko aminotransferazo (ALT) in albumine.

Mehanizem delovanja: soli zlata delujejo protivnetno in imunomodulatorno preko vplivanja na lizosomske encime, fagocitozo polimorfonuklearnih celic, monocitov in makrofagov.

Neželeni učinki: kažejo se zlasti na krvni sliki kot levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, pojavita se lahko proteinurija in eritrociturija. Pri pojavu naštetih neželenih učinkov takoj ukinemo zdravljenje. Soli zlata so hepatotoksične, redko se pojavi fibrozirajoči alveolitis. Pogoste so tudi razjede po ustni sluznici, driska in kožni izpuščaj (3).

Kontraindikacije: nosečnost (3).

5.2 ANTIMALARIKI

Z antimalariki (klorokin, hidroksiklorokin) zdravimo bolnike z revmatoidnim artritisom in nekatere redkejšje revmatične bolezni. Običajni dnevni odmerek klorokina je 250 mg in hidroksiklorokina 200 do 400 mg na dan. Učinek zdravljenja se pokaže v dveh do štirih mesecih (3). Zaradi možnega razvoja retinopatije je v prvem letu zdravljenja za vse bolnike obvezen pregled pri okulistu. Kasneje so kontrole enkrat na leto (2, 3).

Mehanizem delovanja: antimalariki vplivajo na delovanje lizosomov in na procesiranje antigena v imunsko kompetentnih celicah. Natančen mehanizem delovanja ni znan (3).

Neželeni učinki: retinopatija, slabost, bruhanje, bolečine v žilici, spremembe na koži, glavobol, spremembe v krvni sliki in periferna nevropatija (3).

Kontraindikacije: dojenje (3).

5.3 SULFASALAZIN

Uporabljamo ga za zdravljenje revmatoidnega artritisa in spondiloartritsov ter JIA pri otrocih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami (2, 9). Začetni dnevni odmerek za odrasle je dvakrat 500 mg na dan prvih 14 dni. Običajni dnevni odmerek je 2000 do 3000 mg v dveh odmerkih. Učinek se pokaže v dveh do štirih mesecih (3). Zaradi možnega toksičnega učinka na kostni mozeg je

nujno spremljanje krvne slike – hemogram, trombociti in DKS, prve 3 mesece na 2-4 tedne, nato na 3 mesece (3).

Mehanizem delovanja: protivnetno in imunomodulatorno delovanje ni v celoti pojasnjeno, poteka pa preko inhibicije izločanja vnetnih citokinov in zavore aktivacije makrofagov ter spodbujanja apoptoze limfocitov T (3).

Neželeni učinki: levkopenija, nevtropenija, makrocitoza, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura, izpuščaj na koži, fotosenzitivnost in glavobol (2, 9).

Kontraindikacije: preobčutljivost za sulfonamide ali salicilate, akutna porfirija, agranulocitoza, dojenje (3). Otroci s sistemsko obliko JIA in otroci mlajši od 6 let (9).

5.4 METOTREKSAT

Metotreksat sodi med najbolj učinkovita in varna imunomodilirajoča zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa, uporablja se še za zdravljenje perifernega artritisa v sklopu spondiloartritisov, sistemskega lupusa eritematozusa, polimiozitisa in dermatomiozitisa ter za vzdrževanje remisij bolezni (3, 10). Bolnik zdravilo jemlje enkrat na teden v obliki tablet ali podkožnih injekcij. Začetni odmerek 10 do 15 mg postopno na 2 do 4 tedne povečujemo za 5 mg do končnega odmerka 20 do 25 mg enkrat na teden (3). Učinek se pokaže v enem do dveh mesecih. Redno je treba spremljati krvno sliko in jetrne encime (hemogram, trombocite, DKS, kreatinin, AST, ALT, albumine) in sicer prve 3 mesece na 2 do 4 tedne, nato na 1 do 2 meseca (3).

Mehanizem delovanja: je antagonist folne kisline, inhibira encim dihidrofolatno reduktazo. Poleg antimetabolnega učinka ima še druge načine delovanja, ki pa niso povsem raziskani (3).

Neželeni učinki: supresija kostnega mozga (levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija), gastrointestinalne motnje (slabost, bruhanje, stomatitis, driska in zmanjšan tek), razjede v ustih, glavobol, utrujenost, okvare jeter (povišane transaminaze) in okvare pljuč (2, 10).

Kontraindikacije: preobčutljivost za metotreksat, huda jetrna insuficienca, zloraba alkohola, huda ledvična insuficienca, hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija, anemija, hude akutne ali kronične infekcije (tuberkuloza, HIV), razjede v ustni votlini in aktivna GI

ulkusna bolezen, nosečnost in dojenje, vakcinacije z živimi cepivi ter sindrom imunske pomanjkljivosti (2, 10).

Metotreksat je teratogen, zato je med zdravljenjem matere ali očeta potrebna ustrezna kontracepcija. Zdravljenje je treba prekiniti vsaj 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo (3, 10).

5.5 AZATIOPRIN

Je imunosupresivni antimetabolit. Uporabljamo ga samostojno ali v kombinaciji s kortikosteroidi oziroma drugimi zdravili za številne bolezni, med njimi tudi za revmatoidni artritis (2, 11). Uporabljamo ga tudi za vzdrževanje remisij bolezni (3). Običajni dnevni odmerek se giblje med 1 in 3 mg/kg telesne mase. Učinek pričakujemo v dveh do treh mesecih. Če po treh mesecih ni zadovoljivega učinka, zdravilo ukinemo (3). Zdravljenje moramo skrbno nadzorovati, spremljati krvno sliko, bolnik mora takoj poročati o znakih okužbe, nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali drugih znakih depresije kostnega mozga (11).

Mehanizem delovanja: podroben način delovanja še ni dokončno pojasnjen, možni so naslednji načini: sproščanje 6-merkaptopurina, ki deluje kot antimetabolit, blokada – SH skupin z alkilacijo, zaviranje številnih poti biosinteze nukleinskih kislin, poškodba deoksiribonukleinske kisline kot posledica vključitve purinskih tioanalogov (11). Plazemske koncentracije azatioprina in 6-merkaptopurina niso v sorazmerju s terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo azatioprina (11).

Neželeni učinki: večja dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo obliko noric in herpes zostra, povečano tveganje za razvoj ne-Hodgkinovega limfoma in drugih malignih tvorbo, zlasti kožnega raka (melanomskega in ne-melanomskega), sarkomov (Kaposijev in ne-Kaposijev) in raka materničnega vratu. Povečano tveganje za nastanek ne-Hodgkinovega limfoma pri bolnikih z revmatoidnim artritisom kaže, da le-to vsaj delno izvira iz same bolezni. Zelo pogosto se pojavi depresija kostnega mozga, ki je reverzibilna in odvisna od odmerka zdravila. Izraža se kot levkopenija, anemija in trombocitopenija. Pogost neželeni učinek je slabost, ki se ji lahko izognemo z zaužitjem zdravila po jedi. Občasno se lahko pojavijo pankreatitis, holestaza in motnje testov jetrne funkcije ali preobčutljivostne reakcije (3, 11).

Kontraindikacije: preobčutljivost za azatioprin in dojenje. V nosečnosti se lahko uporablja, če aktivnost bolezni pri materi zahteva imunosupresivno zdravljenje (3).

5.6 CIKLOSPORIN

Ciklosporin uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri številnih vnetnih revmatičnih boleznih, tudi pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu (2, 12). Prvih šest tednov zdravljenja revmatoidnega artritisa je priporočeni dnevni odmerek 3 mg/kg/dan, razdeljen v dva ločena odmerka (12). Dnevni odmerek lahko postopoma zvišujemo do 5 mg/kg/dan. Če po treh mesecih zdravljenja ni izboljšanja, zdravilo ukinemo. Pred začetkom zdravljenja je treba določiti izhodiščno vrednost kreatinina v serumu (12). Če se vrednosti kreatinina občutno zvišajo, je treba znižati odmerek ciklosporina oziroma ciklosporin pri visokih vrednostih kreatinina ukiniti (3, 12). Med zdravljenjem spremljamo hemogram, trombocite, DKS, kreatinin, AST, ALT in albumine, in sicer prva 2 meseca na 2 tedna, kasneje enkrat na mesec (3).

Kombiniramo ga lahko z majhnimi odmerki kortikosteroidov in/ali nesteroidnimi antirevmatiki ter metotreksatom (12).

Mehanizem delovanja: ciklosporin inhibira aktivacijo limfocitov T. Deluje specifično in reverzibilno na limfocite. Ne zavira hematopoeze in ne vpliva na funkcijo fagocitov, zato so bolniki manj dovzetni za okužbe kot tisti, ki prejemajo druga imunosupresivna zdravila (12).

Neželeni učinki: odvisni so od odmerka. Slabše delovanje ledvic, sprožitev arterijske hipertenzije, moteno delovanje jeter, hiperlipidemija, hiperpigmentacija, čezmerna poraščenost, hipertrofija dlesni, slabost, bruhanje, driska, mišični krči, mialgija, tremor, parestezije in glavobol. Pojavi se lahko hiperurikemija in anemija (3, 12). Bolniki so občutljivejši za okužbe kot zdravi ljudje (12).

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciklosporin in dojenje. V nosečnosti se lahko uporablja, če aktivnost bolezni pri materi zahteva imunosupresivno zdravljenje (3, 12).

5.7 CIKLOFOSFAMID

Sodi med alkilirajoča zdravila. Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa in nekaterih drugih revmatičnih bo-

lezni npr. sistemskega lupusa eritematozusa (2). Pri nas ga uporabljamo predvsem v parenteralni obliki za pulzno zdravljenje 500 do 1200 mg na začetku na 2 do 4 tedne, pozneje na 2 do 3 mesece (3). Pred vsakim dajanjem zdravila je treba izključiti okužbo. Deseti dan po odmerku je priporočljiva kontrola hemograma in urina (2).

Mehanizem delovanja: v jetrih se pretvori v aktivno obliko 4-hidroksiciklofosfamid, ki je v ravnotežju s svojim izomerom, aldofosfamidom. Aktivne oblike so citotoksične, ker povzročijo alkiliranje DNK. Vpliva tudi na humoralno in celično imunost (3).

Neželeni učinki: odvisni od odmerka, v večini primerov reverzibilni. Možna je supresija kostnega mozga (levkocitopenija, trombocitopenija, anemija), hemoragični cistitis, večja nagnjenost k okužbam in možnost za pojav malignoma (3). Pojavi se lahko alopecija, slabost in bruhanje.

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciklofosfamid, supresija kostnega mozga, cistitis, aktivne okužbe, prejemanje zaviralca TNF- α , nosečnost in dojenje.

5.8 LEFLUNOMID

Leflunomid je imunomodilirajoče zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi. Sodi v skupino zdravil za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih bolnikov z revmatoidnim ali psoriatičnim artritisom (3, 13). Zdravljenje običajno začnemo z odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni (2, 13). Priporočeni vzdrževalni odmerek za revmatoidni artritis je 10 do 20 mg na dan, za psoriatični artritis pa 20 mg na dan (13). Pred uvedbo zdravljenja z leflunomidom, vsaka 2 tedna v prvih šestih mesecih zdravljenja in nato vsakih 8 tednov, je potrebno preveriti aktivnost jetrnih encimov (ALT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov. Terapevtski učinek se običajno pojavi po štirih do šestih tednih in se lahko dodatno povečuje še od 4 do 6 mesecev (13).

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco in starejših od 65 let odmerka ni potrebno prilagajati. Uporaba pri bolnikih do 18. leta ni priporočljiva (13).

Pri ženskah v rodni dobi je potrebno pred začetkom zdravljenja izključiti nosečnost. Med zdravljenjem in še dve leti po njem morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Druga

možnost je, da se po prenehanju zdravljenja izpere presnovek leflunomida s holestiraminom, ki ga oseba jemlje 11 dni po 8 g trikrat na dan. V obdobju izpiranja mora ženska uporabljati mehansko zaščito pred zanositvijo, saj holestiramin vpliva na absorpcijo hormonov iz kontracepcijskih tablet (12). Spočetje je varno, če je 3 mesece po izpiranju koncentracija aktivnega metabolita leflunomida v serumu pod mejo detekcije (3).

Mehanizem delovanja: aktivni presnovek leflunomida zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo in deluje antiproliferacijsko (13). Zavira razrast limfocitov T (2). Ima zelo dolgo razpolovno dobo (15 do 18 dni).

Najpogostejši neželeni učinki so: hujšanje, izpadanje las, spremembe na koži in driska. Pojavi se lahko blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, trombocitopenija in zvišanje aktivnosti jetrnih encimov (3, 13).

Kontraindikacije: preobčutljivost za leflunomid, okvarjeno delovanje jeter, huda imunska pomanjkljivost (AIDS), supresija kostnega mozga ali izrazita anemija, resne okužbe, zmerne do hude ledvične insuficienca, huda hipoproteinemija, nosečnost in dojenje (13).

5.9 MIKOFENOLAT MOFETIL

Postopno pridobiva mesto v zdravljenju revmatičnih bolezni, zlasti lupusnega glomerulonefritisa (2). Dnevni odmerek je 1000 do 3000 mg v dveh odmerkih.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja izključiti nosečnost. Med zdravljenjem in še 6 tednov po njem morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Mehanizem delovanja: aktivni metabolit je mikofenolna kislina, ki močno, selektivno, nekompetitivno in reverzibilno zavira encim inozin-monofosfat-dehidrogenazo in tako zavira sintezo gvanozinskih nukleotidov in s tem proliferacijo limfocitov B in T (3, 14).

Neželeni učinki: driska, levkopenija, anemija, hepatotoksičnost, sepsa, bruhanje in povečana možnost okužb ter limfoproliferativnih in drugih malignih bolezni (3, 14).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, nosečnost in dojenje (14).

5.10 KOMBINACIJE

Imunomodulirajoča zdravila lahko kombiniramo. V tem primeru moramo prilagoditi odmerke posameznih zdravil. Kombinacije največkrat uporabimo za zdravljenje bolnikov z revmatoidnim artritisom. Odkar so na voljo učinkovita biološka zdravila, se za kombinacije odločamo redkeje. Najpogostejše kombinacije so: metotreksat – sulfasalazin, metotreksat – sulfasalazin – antimalarik, metotreksat – leflunomid, metotreksat – ciklosporin (2, 3).

Sočasna uporaba hepatotoksičnih in hematotoksičnih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil ni priporočljiva.

6 BIOLOŠKA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

Ciljano zavirajo aktivnost imunske kompetentnih celic oziroma njihovih proizvodov – citokinov. Ključne molekule, ki povzročajo vnetje so tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α) in interleukini (IL-1 in IL-6). Anticitokinska zdravila pomenijo v zdravljenju revmatoidnega in psoriatičnega artritisa ter ankilozirajočega spondilitisa velik napredek, hitro izboljšajo klinične znake in simptome, obenem pa upočasnijo napredovanje bolezni (2). **Zdravljenje z biološkimi zdravili uvaža revmatolog v primerih neuspešnosti standardnega zdravljenja.**

Zaradi razvoja protiteles proti biološkim zdravilom bolniki pogosto prejemajo sočasno še metotreksat (2). Ta kombinacija tudi dosti bolj učinkovito zavira napredovanje bolezni kot zdravljenje samo z metotreksatom (2).

Bioloških zdravil med seboj običajno ne kombiniramo, saj za sedaj ni zanesljivih dokazov o izboljšanem učinku.

Bolniki, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, saj lahko biološka zdravila zmanjšajo učinkovitost cepljenj. Pri nas je pogoj za uvedbo bioloških zdravil ustrezna precepljenost.

V času nosečnosti in dojenja ženske ne smejo prejemati bioloških zdravil, razen če je nujno potrebno in je korist za mater večja od tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo imeti zanesljivo zaščito pred zanositvijo, ki mora trajati

še nekaj mesecev (odvisno od posameznega zdravila) po prenehanju zdravljenja (3, 15, 16, 17, 18, 19).

6.1 ZAVIRALCI TNF- α

TNF- α je vnetni citokin, ki ga sproščajo aktivirani monociti, makrofagi in limfociti T. Spodbuja vnetne procese, ki so pomembni pri razvoju vnetnih revmatičnih bolezni. Bolniki z revmatoidnim artritisom imajo v sklepni tekočini veliko koncentracijo TNF- α , bolniki z ankilozirajočim spondilitisom pa v sakroiliakalnih sklepih (2, 3, 15). Zdravila so namenjena zdravljenju zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa in hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih ter JIA pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let (15). Klinični učinek zaviralcev TNF- α je običajno zelo hiter in prisoten pri približno 60 do 70 % bolnikov (3).

Pri nas imamo za zdravljenje revmatičnih bolezni na voljo pet zdravil, in sicer infliksimab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) in certolizumab pegol (Cimzia®). So v obliki infuzij, ki jih bolniki prejemajo v bolnišnici v določenih časovnih razmakih, ali v obliki injekcij, ki si jih lahko sami injicirajo doma.

Neželeni učinki: okužbe (reaktivacija tuberkuloze), reakcije na mestu vboda, infuzijska reakcija, pojav rakavih bolezni, spremembe v krvni sliki in sindromi, podobni avtoimunskim boleznim (2, 3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za učinkovino, aktivna okužba, kronična okužba z virusom hepatitisa B ali C ali latentna tuberkuloza, levkemija, limfom, multipla skleroza in hude okvare jeter, ledvic ali kostnega mozga, hudo srčno popuščanje, ter nosečnost in dojenje.

6.2 ZAVIRALCI RECEPTORJA IL-1

Anakinra (Kineret®) je rekombinantno protitelo, ki ga uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa in JIA. Pri odraslih ga odmerjamo enkrat na dan 100 mg v obliki podkožnih injekcij (3, 16).

Mehanizem delovanja: anakinra je antagonist receptorja za IL-1, ki ga sproščajo monociti, makrofagi in nekatere specializirane sinovijske celice (3).

Neželeni učinki: glavobol, reakcija na mestu injiciranja, nevtropenija, resne okužbe. Možne so tudi alergijske reakcije in izpuščaj (3, 16).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude ledvične okvare, nosečnost in dojenje (16).

6.3 ZAVIRALCI RECEPTORJA IL-6

Tocilizumab (RoActemra®) je IgG1 monoklonsko protitelo proti humanemu IL-6 receptorju. Uporabljamo ga za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom ali brez pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili in zaviralci TNF- α ali ga niso prenašali, ter aktivnega JIA (17). Priporočeno odmerjanje pri odraslem bolniku je 8 mg/kg telesne mase v obliki počasne infuzije vsake 4 tedne.

Mehanizem delovanja: tocilizumab zavira receptorje za citokin IL-6, ki se nahajajo v celicah T in B, limfocitih, monocitih in fibroblastih (3, 17).

Neželeni učinki: resne bakterijske in oportunistične okužbe dihal, hiperholesterolemija, redko predrtje črevesnega divertikla ali preobčutljivostna reakcija (3, 17).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude aktivne okužbe, nosečnost in dojenje (17).

6.4 DRUGA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Rituksimab (MabThera®) je monoklonsko protitelo. Rituksimab v kombinaciji z metotreksatom uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, kjer druga imunomodulirajoča zdravila, vključno z enim ali več zaviralci TNF- α , niso bila uspešna ali zdravil niso prenašali. Zdravilo v odmerku 1000 mg dajemo v dveh počasnih intravenskih infuzijah v razmiku 14 dni. Pred infuzijo prejme bolnik glukokortikoide, da zmanjšamo možnost reakcij na zdravilo. Nadaljnji ciklusi morajo biti v razmiku več kot 16 tednov (3).

Mehanizem delovanja: rituksimab je glikoliziran imunoglobulin, ki se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in sproži imunska dogajanja, ki privedejo do celične smrti z apoptozo (3).

Neželeni učinki: akutne reakcije, povezane z infuzijo, okužbe zgornjih dihal, redko sečil, kože in sklepov ter bronhospazem in spremembe v krvni sliki (3, 18).



Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo ali beljakovine glodalcev, nosečnost in dojenje, hude aktivne okužbe, hudo srčno popuščanje in huda, neobvladljiva bolezen srca (3, 18).

Abatacept (Orencia®) je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritis in JIA. Bolnik ga prejme v obliki 30 minutne infuzije vsaka 2 oziroma od četrtega odmerka naprej vsake 4 tedne. Otroci z JIA ga lahko prejemajo od 6. leta starosti naprej (19). Pri nas zdravilo še ni na voljo.

Mehanizem delovanja: selektivno modulira ključni ko-stimulacijski signal, potreben za polno aktivacijo T limfocitne ekspresije (19).

Neželeni učinki: glavobol, slabost in okužbe dihal (19).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude in ne nadzorovane okužbe (sepsa in oportunistične okužbe), nosečnost in dojenje (19).

7 SKLEP

Na voljo imamo številna zdravila za lajšanje bolečine in vnetja ter neustreznega imunskega odgovora, ki je vzrok številnih revmatičnih bolezni. Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo ustrezno zdravilo oziroma kombinacijo zdravil, ki bo (s čim manj neželenimi učinki) čim bolj uspešno lajšala bolečine in upočasnila napredovanje bolezni. Velik napredek pri tem so doprinesla biološka zdravila, saj so občutno izboljšala kvaliteto življenja težkih revmatičnih bolnikov.

8 LITERATURA

1. Praprotnik S. Vnetne revmatične bolezni in: *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, tretja, dopolnjena izdaja*. Ljubljana, Lek 2007: 71-95.
2. Praprotnik S, Kos-Golja M, Rozman B, Tomšič M. Zdravljenje revmatičnih bolezni z zdravili in: *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, tretja, dopolnjena izdaja*. Ljubljana, Lek 2007: 217-249.
3. Rotar Ž, Gašperšič N, Rozman B, Tomšič M, Praprotnik S. Zdravljenje revmatičnih bolezni z zdravili in: *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, četrta, dopolnjena izdaja*. Ljubljana, Revma.net 2012: 235-265.
4. Jančar P. Šibki opioidi: med NSAR in morfinom? *Farm Vestn* 2009; 60: 105-109.
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tadol. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-011792.pdf&dir=smpc>
6. Kolarič B. Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu. *Farm Vestn* 2012; 63: 40-43.
7. Burmester G, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 818-822.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Medrol. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004634.pdf&dir=smpc>
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sulfasalazin Krka. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-010834.pdf&dir=smpc>
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metoject. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004731.pdf&dir=smpc>
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imuran. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-007578.pdf&dir=smpc>
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sandimmun Neoral. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-009689.pdf&dir=smpc>
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Arava. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=323272905713423692>
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila CellCept. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372507695426475629>
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Humira. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372507809288476224>
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kineret. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=369227987552564304>
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila RoActemra. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila MabThera. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Orencia. Dostopano 8.7.2013 na: <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372853887558475771>