

Léčiva používaná v revmatologii a jejich bezpečnost

MUDr. Alice Jansová, doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Revmatologie se stará o široké spektrum pacientů a chorob a má svoji pediatriickou odnož. Předmětem sdělení je bezpečnost chorobu modifikujících léků (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) a imunosupresiv používaných k léčbě zánětlivých revmatických chorob a systémových onemocnění pojiva. Biologické a cílené syntetické DMARDs stále ještě prochází velkým rozvojem a nabízí stále lepší terapeutické možnosti.

DMARDs jsou léky zasahující do etiopatogenetických procesů revmatologických chorob a tlumí projevy těchto onemocnění. První skupinou jsou konvenční syntetické DMARDs, které jsou dostupné už téměř sto let. Jedná se o skupinu léků, které nejsou chemicky příbuzné, jejich přesný mechanismus účinku není úplně objasněn a jejich bezpečnostní profil je podobný. Patří sem methotrexát (MTX), sulfasalazin (SAS), leflunomid (LEF) a antimalarika se svým hlavním zástupcem hydroxychlorochinem (HCQ). Všechny tyto léky mají gastrointestinální nežádoucí účinky (NÚ), jako nauzea, zvracení, průjem, které jsou u MTX závislé i na formě podání (subkutánně nebo perorálně). Všechny také mohou zvyšovat jaterní transaminázy a způsobovat útlum kostní dřeně. MTX, SAS a LEF způsobují větší náchylnost k infekcím. Mezi vzácné NÚ patří pneumonitida způsobená LEF, nebo methotrexátová plíce. Pro HCQ je specifická oční toxicita (1).

Biologické DMARDs způsobily kolem roku 2000 revoluci v léčbě revmatických chorob. Jedná se o monoklonální protilátky proti cytokinům či receptorům, které jediným cíleným zásahem dokážou ovlivnit chování imunitního systému a tím i průběh chorob. V revmatologii jsou používány inhibitory TNF- α (tumor necrosis factor alfa; infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab a etanercept), rituximab (monoklonální protilátka pro CD-20), abatacept (inhibitor CD80/86), inhibitory interleukinu 6 (IL; sarilumab a tocilizumab), inhibitory IL-17 (secukinumab, ixekizumab a bimekizumab), anakinra (antagonista receptoru pro IL-1), kanakinumab (protilátka proti IL-1 β), belimumab (blokátor vazby solubilního stimulatoru B lymfocytů na B lymfocyty) a anifrolumab (protilátka proti IFNAR 1 – Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1). U všech biologik jsou pozorovány častější infekce vč. mykotických nebo herpes zoster, u inhibitorů TNF- α je vyšší výskyt tuberkulózy. Dále byly zaznamenány elevace jaterních transamináz a změny v krevním obraze. U některých biologik je mírně zvýšené riziko melanomu i nemelanomových kožních nádorů, diskutuje se o vyšším riziku lymfomů (to podle dostupných údajů neplatí pro rituximab). Relativně běžné, ale většinou léčbu nelimitující, jsou infuzní reakce nebo reakce v místě vpichu. Závažné a vzácné jsou neurologické projevy zahrnující centrální a periferní demyelinizace. U inhibitorů TNF- α byly zaznamenány další vzácné NÚ jako akutní intersticiální plicní onemocnění nebo granulomatozní plicní reakce podobné sarkoidóze, indukce jiných autoimunitních projevů, jako je palmoplantární forma psoriázy nebo tvorba antinukleárních protilátek i s lupus-like syndromem. Inhibitory TNF- α mohou zhoršovat projevy srdečního selhání. Tocilizumab je spojen s vyšším rizikem perforace v dolní části gastrointestinálního traktu na podkladu divertikulitidy (2, 3).

Syntetické cílené DMARDs jsou relativně novou skupinou malých molekul, které cíleně inhibují intracelulární proteiny zodpovědné za přenos signálu do jádra imunitních buněk. Dostupné jsou aktuálně tři účinné látky: tofacitinib, baricitinib a upadacitinib. Podobně jako u předchozích skupin tato léčba zvyšuje riziko infekcí, zejména herpes zoster, vyšší bylo i riziko tuberkulózy. Během léčby může

dojít ke zvýšení jaterních testů a abnormalitám v krevním obraze. Diskutované je zvýšené kardiovaskulární riziko a zvýšené riziko trombóz (4–6).

Imunosupresiva jsou používána k léčbě zánětlivých revmatických onemocnění, systémových onemocnění pojiva a vaskulitid. Jedná se o heterogenní skupinu sloučenin, z nichž každá má jedinečný způsob účinku a profil toxicity. Cyklofosamid způsobuje myelosupresi, až myeloproliferativní choroby, hemoragickou cystitidu až rakovinu močového mechýře, neplodnost, vzácně působí i kardiotoxicky. Azathioprin způsobuje myelosupresi i lymfoproliferativní choroby, zvýšení jaterních testů, častá je gastrointestinální intolerance. Cyklosporin a voklosporin jsou kalcineurinové inhibitory. Mezi jejich NÚ patří poškození ledvin, anémie a vznik arteriální hypertenze. Voklosporin má méně interakcí s ostatními léčivy a stabilnější hladiny než cyklosporin, není proto nutná monitorace jeho hladin. Posledním užívaným imunosupresivem je mykofenolát mofetil, jehož nejvýznamnější NÚ jsou myelosuprese, lymfoproliferativní choroby a hepatotoxicita (1).

Všechny léky používané v revmatologii jsou spojené s potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Při jejich podávání je nezbytná monitorace účinnosti a bezpečnosti léčby se včasnými opatřeními vyplývajícími ze zachycených abnormalit. Léčba všemi skupinami DMARDs proto patří do rukou odborníků a vždy vyžaduje dobrou spolupráci pacienta.

Literatura

1. Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Maxdorf; 2017. 347 s. ISBN 978-80-7345-537-8.
2. Ciferská H, et al. Belimumab v terapii systémového lupus erythematoses a v dalších indikacích. Česká revmatologie, 2014; 22(4): 124-132.
3. Skácelová M. Co nového v léčbě systémového lupus erythematoses? Vnitřní lékařství, 2022; 68(5): 273-278.
4. Lee YH; Song, GG. Impact of Janus kinase inhibitors on the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis, 2020; 79(10): e122.
5. Maqsood MH, et al. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. ACR Open Rheumatol, 2022; 4(10): 912-922.
6. Meissner Y., et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. RMD Open, 2023; 9(4).