

Pacient léčený DMARDS u praktického lékaře

MUDr. Martina Skácelová, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Eva Lokočová

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Dlouhodobá léčba revmatických onemocnění, jako je revmatoidní artritida, spondyloartritidy nebo systémová onemocnění pojiva chorobu modifikujícími léky (DMARDS) může být doprovázena četnými komplikacemi. Poměrně časté jsou gastrointestinální komplikace, dále pak zvýšené riziko infekcí, hepatotoxicity a myelotoxicity. V následujícím přehledu jsou uvedeny nejčastější komplikace léčby běžně užívanými DMARDS, jejich řešení a doporučení k předoperační přípravě a vakcinaci.

Klíčová slova: chorobu modifikující léky, methotrexát, sulfasalazin, leflunomid, biologická léčba.

DMARDS-treated patient in the care of a General Practitioner

Long-term therapy of rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, spondyloarthritis or systemic connective tissue diseases, using disease modifying drugs (DMARDS) can be connected with multiple complications. The most common are gastrointestinal complications, there is also increased risk of infectious complications, hepatotoxicity and myelotoxicity. In this review the most common complications, their management and recommendations for perioperative care and vaccination are described.

Key words: disease modifying drugs, methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, biologic therapy.

DMARDS (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs – chorobu modifikující léky) jsou základní skupinou léků používaných v terapii zánětlivých revmatických onemocnění (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ostatní spondyloartritidy) a systémových onemocnění pojiva. Představují obsáhlou skupinu léků s různým mechanismem účinku, poměrně často, a to zejména u pacientů s aktivním onemocněním, se podávají v kombinacích nebo společně s glukokortikoidy. Podávání DMARDS, jako ostatně všech účinných léků, je spojeno s potenciálem vedlejších účinků, proto je nutné pravidelné monitorování pacientů z hlediska komplikací léčby (1, 2). Plný účinek chorobu modifikujících léků nastupuje v řádu týdnů až měsíců, proto se často současně podávají další léky, např. nesteroidní antiflogistika, která mohou riziko nežádoucích účinků dále zvyšovat. Obava z nežádoucích účinků DMARDS by však neměla být důvodem k jejich nepoužívání, je nutno si uvědomit, že samotná revmatická onemocnění značným způsobem ovlivňu-

jí kvalitu života nemocných, neléčené nebo dlouhodobě aktivní onemocnění s sebou nese riziko závažných komplikací, jako je nevratné poškození pohybového aparátu nebo vznik orgánových manifestací a rozvoj komorbidit. Podle nové nomenklatury lze tyto léky rozdělit na syntetická a biologická DMARDS, jak ukazuje tabulka 1 (3).

Výskyt revmatických chorob je v dospělé populaci poměrně častý, následující přehled si klade za cíl seznámit lékaře prvního kontaktu s běžně používanými chorobu modifikujícími léky v revmatologii s upozorněním na možné komplikace léčby včetně akutních stavů. Stručný přehled běžně užívaných DMARDS podává tabulka 2.

Syntetické chorobu modifikující léky

Methotrexát

Nejčastěji používaným chorobu modifikujícím lékem je bezesporu methotrexát (MTX). Jedná se o lék první volby v léčbě revmatoidní artritidy, který by měl být nasazen všem pacientům, kteří nemají jeho kontraindikace (4–6). Jeho dalšími indikacemi v revmatologii jsou juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, některá systémová onemocnění pojiva, jako např. systémový lupus erythematosus, systémová sklerodermie a dermato/polymyozitida; bývá také používán jako „glukokortikoidy šetřící lék“ u revmatické polymyalgie či obrovskobuněč-

Tab. 1. Nomenklatura DMARDS (3)

sDMARDS (syntetické chorobu modifikující léky)
csDMARDS konvenční syntetické DMARDS (methotrexát, leflunomid, ...)
tsDMARDS „targeted“ syntetické DMARDS (tofacitinib, baricitinib)
bDMARDS (biologické chorobu modifikující léky)
bo-DMARDS originální biologika
bs-DMARDS biosimilární látky



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martina Skácelová, Ph.D., martina.skacelova@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(3): 143–147
Článek přijat redakcí: 18. 11. 2018
Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2019

Tab. 2. Přehled nejčastěji užívaných syntetických DMARDs

Lék	Obvyklá udržovací dávka	Doba plného nástupu účinku	Nejzávažnější nežádoucí účinky	Doporučení k předoperační přípravě	Použití v graviditě a laktaci
Methotrexát	7,5–25 (30) mg týdně	4–6 měsíců	gastrointestinální intolerance, hepatotoxicita, myelosuprese, poškození plic	perioperační vysazení u starších a rizikových pacientů	kontraindikován, vysadit nejméně 3 měsíce před plánovanou graviditou
Hydroxychlorochin	200–400 mg denně	2–6 měsíců	riziko poškození zraku	není nutno vysazovat	bezpečný
Salazopyrin	2–3 g denně	6–8 týdnů	dyspepsie, hepatotoxicita, myelotoxicita, reverzibilní oligospermie	vhodné přechodné vysazení před plánovanou operací	bezpečný do dávky 2000 mg denně
Leflunomid	20 mg denně	4–8 týdnů	gastrointestinální intolerance, hepatotoxicita, myelotoxicita, poškození plic	není nutno vysazovat	kontraindikován, dlouhodobá kumulace v organismu – před plánovanou graviditou nutná vymývací kúra cholestyraminem
Tofacitinib	10 mg denně	rychlý nástup účinku	hepatotoxicita, ovlivnění krvetvorby, zvýšené riziko infekcí, zvýšený výskyt herpes zoster	vysazení týden před plánovanou operací	kontraindikován
Baricitinib	4 mg denně	rychlý nástup účinku	hepatotoxicita, ovlivnění krvetvorby, zvýšené riziko infekcí, zvýšený výskyt herpes zoster	vysazení týden před plánovanou operací	kontraindikován

né arteriitidy. Používán je jak v monoterapii, tak v kombinaci s jinými syntetickými nebo biologickými DMARDs, terapeutická dávka je poměrně variabilní. Léčba se zahajuje nižšími dávkami (10–15 mg týdně) s postupnou eskalací o 2,5–5 mg každé 2–4 týdny až do maximálně 25–30 mg týdně. Rychlá eskalace dávky je účinnější, ale i tak je nutno očekávat maximální účinek léčby za 4–6 měsíců. Lék se podává perorálně v jedné týdenní dávce, při jeho nesnášenlivosti nebo nedostatečném efektu lze zvážit subkutánní aplikaci ve formě předplněných stříkaček nebo per. Je nutno pamatovat na současnou suplementaci kyseliny listové v dávce 10 mg týdně, obvykle druhý den po podání MTX. Její podání snižuje riziko gastrointestinální a hepatální toxicity, včetně snížení rizika stomatitidy a pravděpodobně i myelosuprese (7). V kombinační terapii se MTX podává nejčastěji spolu se sulfasalazinem a hydroxychlorochinem, dále pak je možné podání společně s leflunomidem, v případě mimokloubních manifestací revmatoidní artritidy bývá používán v kombinaci s cyklosporinem A. Rovněž tak tsDMARDs a biologické léky bývají podávány v kombinaci s MTX.

Kontraindikacemi k jeho nasazení jsou zejména těhotenství a kojení, alkoholismus, závažné poruchy funkce jater a ledvin, předchozí poškození kostní dřeně, plicní poškození, závažné akutní nebo chronické infekce nebo imunodeficitní stavy a hypersenzitivní reakce na MTX. Po dobu užívání léčby jsou nezbytné spolehlivé antikoncepční metody, před plánováním gravi-

dity je nutno lék minimálně na dobu 3 měsíců před koncepcí vysadit. Při léčbě methotrexátem se nesmí provádět očkování živými vakcínami (8). Nejčastějším nežádoucím účinkem bývá gastrointestinální intolerance, jako je nauzea, zvracení, vzácněji průjem nebo stomatitida. Závažnou komplikací může být hepatotoxicita, ale při dodržení požadavků na monitorování bezpečnosti léčby je výskyt závažných hepatopatií vzácný. Dále se setkáváme s častějším výskytem infekcí (8,3 %), supresí kostní dřeně (5,2 %) a plicním poškozením (0,43 %), zejména akutní hypersenzitivní pneumonitidou, tzv. „methotrexátová plíce“, která se projeví jako akutní stav s febriliemi, dušností, kašlem a hypoxemií, většinou v prvním roce léčby MTX (9). V případě podezření na tuto komplikaci je nutno provést rentgenový snímek hrudníku a pacienta neprodleně odeslat k odbornému vyšetření. Z méně závažných nežádoucích účinků bývá přítomna únava, bolesti hlavy, defluidum, po MTX bývá pozorován i větší růst revmatických uzlů. Po dobu užívání by měly být pravidelně monitorovány laboratorní parametry a kompletní krevní obraz, a to jedenkrát měsíčně po dobu prvních 3 měsíců léčby, následně v intervalu 8–12 týdnů. Z pohledu praktického lékaře je nutno u pacientů léčených MTX dbát zejména na lékové interakce, řada léků může vést ke zvýšení sérových hladin MTX a tím i ke zvýšení toxicity. Jedná se zejména o nesteroidní antirevmatika (např. diklofenak) a salicyláty; z antibiotik je nutná opatrnost při léčbě tetracykliny, sul-

fonamidy, chloramfenikolem, ciprofloxacinem a cefalotinem. Toxicitu methotrexátu mohou zvyšovat i některá antidiabetika a diuretika. Naopak vitaminové přípravky nebo jiné preparáty obsahující kyselinu listovou nebo kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou účinnost MTX snižovat. Dyspeptické potíže lze ovlivnit symptomaticky, při probíhajícím infektu je vhodné MTX přechodně vysadit. Při nezávažném zvýšení ALT nebo AST (do 2–3násobku ULN) se doporučuje podávání hepatoprotektiv, pokud nedojde k úpravě, tak je nutno pacienta odeslat k revmatologovi, který rozhodne o další strategii léčby revmatického onemocnění (1). Rovněž tak je nutno pacienta včas odeslat k odbornému vyšetření při podezření na myelotoxické nežádoucí účinky léku (progrese anémie, krvácivé stavy, febrilní neutropenie). V rámci předoperační přípravy se doporučuje vynechání dávky methotrexátu týden před a týden po výkonu u starších pacientů, dále pak v případě renální insuficience, nedostatečně kontrolovaného diabetes mellitus, při chorobách plic a jater, abúzu alkoholu a u pacientů užívajících více než 10 mg prednisonu denně (10).

Hydroxychlorochin

Antimalarikum hydroxychlorochin je poměrně slabý DMARD, v léčbě revmatoidní artritidy se proto používá jen u mírných forem onemocnění nebo v kombinační léčbě. Běžně se podává v léčbě systémového lupus erythematoses (SLE), kde má nezastupitelnou roli v terapii kožních

forem SLE a muskuloskeletálního postižení; jeho podávání zabraňuje poškození ledviny a centrálního nervového systému, redukuje četnost relapsů, snižuje riziko akcelerované aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod a snižuje celkovou mortalitu nemocných. Na začátku léčby a při aktivní nemoci se užívá v dávce 400 mg denně po dobu 6–8 týdnů, poté se dávka redukuje na 200 mg denně. Lék je zcela bezpečný i v graviditě a laktaci, u pacientek se SLE by neměl být vysazován (12). Nejzávažnější komplikací podávání antimalarik je riziko poškození zraku. Jedná se o keratopatii způsobenou ukládáním léku do rohovky. Projevuje se rozmazaným viděním a kruhy kolem světelných bodů, po vysazení léků je většinou plně reverzibilní. Závažnější komplikací je retinopatie, která je způsobena vazbou antimalarik na melanin pigmentové vrstvy a poškozením tyčinek a čípků sítnice, a může vést k okulární degeneraci, atrofii očního nervu, v těžkých případech až ke ztrátě zraku. Důležité je proto pravidelné vyšetřování zrakové ostrosti, vyšetření šterbinovou lampou a zhodnocení očního pozadí, u rizikových pacientů v intervalu 6–12 měsíců. Doma mohou pacienti provádět samovyšetření na Amslerově mřížce (13). Při stížnosti na zhoršení zraku nebo rozmazané vidění je doporučeno lék vysadit a pacienta odeslat k oftalmologovi (1).

Sulfasalazin

K léčbě revmatoidní artritidy a periferních forem spondyloartritid se používá sulfasalazin (SAS), a to buď v monoterapii (často jako lék první volby při kontraindikaci nasazení MTX) nebo v kombinaci s jinými DMARDS. Léčba se zahajuje dávkou 500 mg denně s postupným navýšením až na 2–3 g denně, nástupu plného efektu léčby je dosaženo za 6–8 týdnů. Lék je možno do dávk 2 g denně bezpečně užívat i v graviditě a laktaci. Kontraindikací zahájení léčby SAS je přecitlivělost na sulfonamidy a salicyláty, porfyrie, deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, porucha funkce jater a ledvin, gastrointestinální a urogenitální obstrukce. Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout dyspeptické potíže, fotosenzitivita, kožní raš, někdy i bolesti hlavy, změny nálady a vertigo. Závažnými nežádoucími komplikacemi jsou hepatotoxicita a myelotoxicita, proto je nezbytně nutné pravidelné monitorování bezpečnosti léku, laboratorní kontroly jaterních enzymů a krevního obrazu se provádějí

prvního čtvrt roku jedenkrát měsíčně, poté jedenkrát za 3 měsíce; po roce na stabilní dávce lze frekvenci kontrol snížit na půlroční intervaly (1, 6). Z pohledu lékaře prvního kontaktu je možné při dyspepsiích, bolestech hlavy a vertigu přechodně snížit dávku léku, ev. zkusit podat antiemetika. Pokud se objeví kožní vyrážka, je nutno lék vysadit a pacienta neprodleně odeslat k dermatologovi. Rovněž tak při podezření na myelotoxicitu je nezbytné léky vysadit a pacienta adekvátně došetřit. V rámci předoperační přípravy se doporučuje lék několik dní před operací vysadit. Muže, kteří jsou léčeni SAS, je nutno upozornit na možnost reverzibilní oligospermie.

Soli zlata

Jsou v současné době využívány pouze okrajově pro jejich pomalý nástup účinku a poměrně vysokou toxicitu.

Leflunomid

Leflunomid se používá v léčbě revmatoidní a psoriatické artritidy, ať již v monoterapii, tak i v kombinaci s jinými syntetickými DMARDS, nejčastěji MTX, možné je podání v kombinaci s biologickými léky. Podává se v dávce 20 mg denně, plného efektu léčby bývá dosaženo za 4–8 týdnů. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léku je hepatotoxicita, proto jsou v průběhu léčby prováděny pravidelné laboratorní kontroly, v prvním půlroce léčby jedenkrát měsíčně, posléze jedenkrát za dva měsíce (1, 6). Je nutné se vyvarovat současného podávání dalších hepatotoxických léků, v případě, že je jejich užívání nezbytné, je doporučeno provádět laboratorní kontroly jedenkrát měsíčně. Pokud dojde ke zvýšení sérových hladin transamináz na dvojnásobek normy, je vhodné podat hepatoprotektiva, pokud i poté zvýšení hladin přetrvává nebo dochází k jeho progresi, lék je nutné vysadit, v případě závažných stavů je nutno provést vymývací kúru cholestyraminem. Tento se v této indikaci podává v dávce 8 g třikrát denně po dobu 11 dnů. Leflunomid je lék dlouhodobě se kumulující v enterocytech, stopy léku přetrvávají v organismu až 2 roky po vysazení, vzhledem k jeho teratogennímu potenciálu se nedoporučuje podávat jej pacientům plánujícím založení rodiny. Pokud tato situace v průběhu léčby nastane, je nutno podat kúru s cholestyraminem a dvakrát v odstupu 14 dnů zkontrolovat sérové hladiny léku, které by neměly přesáhnout 20

µg/l. Lék se nesmí podávat v období kojení. Lék může mít i myelotoxické účinky, při abnormální tvorbě hematocytů nebo bolestí v krku je nutno léčbu přerušit a zkontrolovat krevní obraz. Progredující anémie je důvodem k vysazení léčby (1). Z dalších nežádoucích účinků se poměrně často vyskytují gastrointestinální problémy (nauzea a průjem), které jsou většinou přechodné. K jejich zmírnění lze použít symptomatické léky, pokud však přetrvávají po delší dobu, je někdy nutné snížit dávky léku, či jej úplně vysadit. Po podání léku se v některých případech může objevit kožní raš nebo pruritus, v případě, že nejsou závažné, lze podat antihistaminika a pacienta dále sledovat. Při závažnějších kožních projevech se doporučuje dávku redukovat nebo lék zcela vysadit. V některých případech může dojít k akceleraci stávající hypertenze či jejímu novému vzniku, v těchto případech je nutno upravit/zahájit antihypertenzní terapii; pouze v případě rezistentní hypertenze se doporučuje dávku léku redukovat nebo úplně lék vysadit. Ojedinelé se může vyskytnout nauzea a vertigo. Pacienti léčení leflunomidem mají vyšší riziko infekčních komplikací; v ojedinělých případech je popisován i vznik akutní pneumonitidy, v případě febrilního stavu s akutně vzniklou dušností je nutné neprodleně provést rentgenový snímek plic a pacienta odeslat k pneumologovi (14). V rámci předoperační přípravy není nutno vzhledem k dlouhému poločasu lék vysazovat (10, 11).

Tofacitinib a baricitinib

Novými chorobu modifikujícími léky, které byly v ČR v roce 2018 schváleny k léčbě revmatoidní artritidy, jsou inhibitory JAK kináz tofacitinib a baricitinib. Jedná se o novou skupinu syntetických DMARDS, takzvané „targeted“ DMARDS, což jsou malé molekuly, které selektivně inhibují Janus kinázy. Jejich nasazení je indikováno u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u kterých selhala léčba csDMARDS nebo biologickými léky; podávají se perorálně; tofacitinib v dávce 5 mg dvakrát denně, baricitinib v dávce 4 mg denně. Nejčastěji se používají v kombinaci s jiným chorobu modifikujícím lékem, zejména MTX, mohou však být s dobrým efektem podávány i v monoterapii (4). Před nasazením léčby je nutno vyloučit latentní TBC infekci. Oba léky mají rychlý nástup účinku, efekt léčby je u značné části pacientů viditelný již po týdnu léčby. Oba léky mohou negativně ovlivnit krvetvorbu a vést k hepatotoxicitě, v průběhu

Tab. 3. Přehled nejčastěji užívaných biologických DMARDs

Lék	Mechanismus účinku	Obvyklé dávkování
Adalimumab	blokáda TNF α	40 mg s.c. každé 2 týdny
Certolizumab pegol	blokáda TNF α	400 mg s.c. v týdnu 0, 2, 4, dále 200 mg každé 2 týdny
Etanercept	blokáda TNF α	50 mg s.c. 1x týdně
Golimumab	blokáda TNF α	50 mg s.c. 1x měsíčně
Infliximab	blokáda TNF α	3 mg/kg i.v. v týdnu 0, 2, 6, dále pak každý 8. týden
Tocilizumab	inhibitor receptoru IL-6	8 mg/kg i.v. každé 4 týdny nebo 162 mg s.c. 1x týdně
Sarilumab	inhibitor receptoru IL-6	200 mg s.c. každé 2 týdny
Abatacept	inhibice kostimulace T buněk	Podle váhy – do 60 kg 500 mg, 60–100 kg 750 mg, nad 100 kg 1 000 mg i.v. v týdnu 0, 2, 4, dále 1x měsíčně nebo 125 mg s.c. 1x týdně
Rituximab	anti CD-20 protilátka	Rheumatoidní artritida – 2 infuze 1 000 mg v rozmezí 2 týdnů, s opakováním po 6 měsících Granulomatóza s polyangiitidou – 375 mg/m ² 1x týdně po dobu 4 týdnů
Belimumab	blokáda BAFF	10 mg/kg ve dnech 0, 14 a 28, a dále každé 4 týdny
Anakinra	antagonista IL-1Ra	100 mg s.c. 1x denně
Secukinumab	protilátka proti IL-17A	Ankylozující spondylitida – 150 mg s.c. 1x týdně, po 4. týdnu 1x měsíčně Psoriatická artritida – 300 mg s.c. 1x týdně, po 4. týdnu 1x měsíčně

léčby je nutno pravidelně monitorovat hodnoty krevního obrazu a jaterních enzymů, první kontroly se doporučuje provést za 4–8 týdnů po nasazení, dále pak každé 3 měsíce léčby. U pacientů s revmatoidní artritidou je znám tzv. „lipidový paradox“, jenž způsobuje snížení koncentrace LDL, HDL a celkového cholesterolu při aktivním onemocnění a po zmírnění zánětu naopak tyto hodnoty rostou, proto je za 4–8 týdnů po nasazení tsDMARDs nutná kontrola lipidogramu a podle potřeby nasazení statinů. Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout bolesti hlavy nebo dyspeptické potíže a průjemy, v tomto případě je vhodné podání symptomatické terapie, pouze v případě závažných projevů je nutno lék vysadit. Léčba tsDMARDs s sebou nese zvýšené riziko infekcí, včetně oportunních a tuberkulózních infekcí. V případě infekčních komplikací je nutné lék na přechodnou dobu vysadit. Při užívání tofacitinibu a baricitinibu je rovněž popisován zvýšený výskyt herpes zoster, u rizikových pacientů ve věku nad 50 let je vhodné nejdříve 4 týdny před nasazením medikace provést očkování proti herpes zoster (15); očkování živými vakcínami je kontraindikováno. Před operačním výkonem se doporučuje týden předem lék vysadit (11). Oba léky jsou kontraindikovány v těhotenství a v průběhu laktace.

Biologické choroby modifikující léky

V současné době je stále větší počet revmatiků léčen **biologickými DMARDs**. Jedná se o skupinu léků, které svým mechanismem účinku cíleně zasahují do patogeneze revmatických onemocnění. Používají se buď originální preparáty

nebo tzv. biosimilární léky, což jsou preparáty, které s nimi mají srovnatelnou účinnost a bezpečnost, ale jsou na rozdíl od nich levnější. Jedná se o poměrně heterogenní skupinu DMARDs, které mají různý mechanismus účinku a různé indikace. Nejčastěji jsou v současnosti používány **inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α** (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol a etanercept), které jsou v revmatologii indikovány k léčbě revmatoidní artritidy (RA), juvenilní idiopatické artritidy (JIA), ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy. S výjimkou infliximabu, který je podáván ve formě pravidelných infuzí, se jedná o předplněné aplikátory či pera k subkutánní aplikaci. Z biologických léků s jiným mechanismem účinku se používá **abatacept** (blokáda kostimulace T buněk; indikace revmatoidní artritida), dále **inhibitory receptoru IL-6** (tocilizumab – indikace RA, JIA, obrovskobuněčná artritida; sarilumab – indikace RA), **rituximab** (anti CD-20 protilátka; indikace RA, granulomatóza s polyangiitidou, SLE) a **secukinumab** (monoklonální protilátka proti IL-17A; indikace psoriatická artritida, ankylozující spondylitida). Ojedinele se lze setkat s pacienty léčenými **belimumabem** (blokáda BAFF; indikace SLE) nebo **anakinrou** (antagonista IL-1Ra; indikován pro léčbu autoimunitních onemocnění). Stručný přehled nejčastěji používaných bDMARDs je uveden v tabulce 3. Specifika léčby, jako jsou indikační kritéria, kontraindikace a dávkovací režimy přesahují rámec tohoto sdělení, v následujícím textu se v obecné rovině zaměříme na nejčastější komplikace léčby biologickými preparáty.

Léčba biologickými preparáty zvyšuje riziko infekčních komplikací včetně oportunních infekcí

a tuberkulózy. Již před nasazením terapie musí být u všech pacientů vyloučena latentní TBC infekce, dále je standardně prováděn screening infekčních hepatitid (2). V případě potvrzení latentní TBC vede chemoprophylaxi antituberkulotiky (nejčastěji isoniazid) pneumolog, zde je nutno upozornit především na pravidelné kontroly jaterních testů. U pacientů na biologické terapii je v pravidelných intervalech prováděn rentgenový snímek plic, důležité je však myslet i na možnost mimoplicní tuberkulózy a pacienty s podezřením na tuto závažnou komplikaci včas odeslat k odbornému vyšetření. Biologická léčba dle současných poznatků nezvyšuje riziko nádorových onemocnění s výjimkou nemelanomových tumorů kůže. Vzhledem k všeobecně vyšší prevalenci některých nádorů u RA (lymfomy, karcinom plic) je třeba nemocným s revmatoidní artritidou připomínat pravidelné preventivní kontroly a nespoléhat se plně na zodpovědnost každého jedince. Je třeba rovněž provádět pravidelná očkování pacientů léčených bDMARDs, zejména pak očkování proti chřipce a pneumokokové infekci, biologická léčba není kontraindikací k očkování proti lidskému papilomaviru, u rizikových pacientů se doporučuje i očkování proti hepatitidě B a herpes zoster pokud možno před zahájením léčby (15). U pacientů léčených inhibitory receptoru proti IL-6 by měly být z důvodů již dříve v textu uvedených prováděny pravidelné kontroly lipidogramu. Onemocnění revmatoidní artritidou samo o sobě zvyšuje kardiovaskulární riziko nemocných, pacienti s klasickými rizikovými faktory (kouření, obezita) by měli být adekvátně edukováni o změně životního stylu. Součástí klinických kontrol by mělo být měření

krvního tlaku, jedenkrát ročně pak vyhodnotení lipidového profilu, u pacientů starších 50 let i vyhodnocení elektrokardiogramu; u rizikových pacientů je pak nutno včas zahájit adekvátní intervenci (16, 17). Operační výkony je u pacientů léčených bDMARDs vhodné plánovat do konce dávkovacího intervalu (11). Vzácnou, ale o to závažnější komplikací léčby rituximabem je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), na kterou je nutno myslet při rapidně se zhoršující neurologické problematice (změna osobnosti, kortikální slepota, epileptické záchvaty, progredující demence, hemiparézy) (18). Diagnostika patří do rukou neurologa, ke kterému by měl být pacient okamžitě odeslán. U pacientek léčených biologickou terapií by gravidita měla být plánována do období remise onemocnění; u většiny preparátů je nutné vysazení bDMARDs v určitém intervalu před koncepcí v závislosti na typu

preparátu; v těhotenství může být bezpečně podáván certolizumab pegol (19). Ohledně kojení při léčbě bDMARDs neexistuje jednoznačný konsensus, dle informací výrobce je možné kojení při léčbě adalimumabem a certolizumabem, u ostatních anti TNF α a u preparátů s jiným mechanismem účinku se kojení nedoporučuje.

Závěr

Kromě řešení nežádoucích účinků léků je praktický lékař často postaven před otázku, zda se u pacienta, který přichází pro zhoršení zdravotního stavu, nemůže jednat o relaps základního onemocnění. Odpověď na tuto otázku není vždy jednoduchá, podle názoru autorů je vhodné u pacientů se známou diagnózou systémového onemocnění pojiva nebo vaskulitidy konzultovat revmatologa zejména v případě febrilií, které nelze vysvětlit infekční komplikací,

v případě známek orgánového selhávání (ledviny, srdce, plíce, CNS), hematologického poškození nebo při vzniku nových kožních či slizničních defektů. U pacientů s revmatoidní či psoriatickou artritidou a spondyloartritidami je pak důvodem k dřívější návštěvě revmatologa zejména zhoršení projevů artritidy (otoky kloubů) nebo entezitidy a zhoršení bolestí zad doprovázené výraznou ranní ztuhlostí. Zde se však nejedná o emergentní situace, jako první pomoc lze navýšit dávky glukokortikoidů o cca 50 %, v případě zánětlivé bolesti zad ordinovat NSA v plných terapeutických dávkách.

Problematika léčby chorobu modifikujícími léky je složitá, v předloženém textu chtěli autoři poukázat na nejčastěji řešené komplikace spojené s dlouhodobým podáváním těchto preparátů a napomoci tak lékařům prvního kontaktu v řešení této nelehké problematiky.

LITERATURA

- Šedová L, Štolfa J, Horák P, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2009; 1(17): 4–15.
- Vencovský J, et al. Bezpečnost biologické léčby – doporučení České revmatologické společnosti. *Čes. Revmatol* 2009; 3(17): 146–160.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1): 3–5.
- Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 960–977.
- Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017. *Čes. Revmatol* 2017; 1(25): 8–16, 18–24.
- Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *International Journal of Rheumatology*. 2017; 2017: 9614241.
- Pincus T. Folic and folinic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16(6): 667–668.
- Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2017; 9: 67–79.
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1100–1104.
- Rosandich PA, Kelley JT 3rd, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 192–198.
- MacKenzie CR. Perioperative Medication Management in the Rheumatic Diseases. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2017; 10(3): 404–406.
- Horák P, Tegzová D, Závada J, et al. Doporučení ČRS pro léčbu nemocných se SLE. *Čes. Revmatol*. 2013; 21: 110–122.
- Kuchynka P, et al. Oční lékařství (2., přepracované a doplněné vydání). Grada 2016.
- Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(9): 1065–1068.
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414–422.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 62–68.
- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 325–331.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports project. *Blood* 2009; 113(20): 4834–4840.
- Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(9): 1399–1407.