

Současné trendy v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy

doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav, Klinika revmatologie 1. LF UK Praha

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění neznámé etiologie charakterizované přítomností chronické synovity vedoucí ke vzniku kloubních erozí. RA může začít v kterémkoli věku, častěji jsou postiženy ženy (2–3x). V etiopatogenezi se předpokládá účast dědičných a zevních faktorů, zásadní je úloha tzv. sdíleného epitopu. Dochází k aktivaci imunitního systému, ztrátě tolerance a lokalizaci zánětu v kloubní tkáni. Artritida se obvykle vyvíjí během týdnů až měsíců. Současně se objevuje ranní ztuhlost, časté jsou celkové příznaky. RA může postihnout všechny synoviální klouby kromě distálních interfalangeálních. S progresí RA se objevují destrukce chrupavky a kostí a poté deformity. K mimokloubním projevům patří revmatoidní uzly, postižení očí a kůže, vaskulitida, amyloidóza, vzácněji postižení plic a srdce. Z laboratorních vyšetření mají význam stanovení reaktantů zánětu, revmatoidních faktorů a protilátek proti cyklickému citrulinovanému peptidu. Dále provádíme rtg vyšetření, časné změny zachytí ultrasonografické vyšetření a magnetická rezonance. V léčbě se užívají choroby modifikující léky, glukokortikoidy a nesteroidní antirevmatika. Novou účinnou terapii představují tzv. biologické léky. Ke komplexní terapii RA patří také fyzikální procedury a různé revmatochirurgické zákroky.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, mimokloubní projevy, choroby modifikující léky, biologická léčba, nesteroidní antirevmatika.

Highlights in diagnostics and management of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown aetiology characterized by presence of chronic synovitis which leads to joint erosion formation. RA can start at any age and involves predominantly females (2 to 3-times). In aetiopathogenesis of RA hereditary and external factors are involved, major role is played by so called shared epitope. Immune system is activated, tolerance is lost, and the inflammation is localized into the joint tissues. Arthritis usually develops within weeks or months. At the same time morning stiffness occurs with constitutional symptoms. RA may involve all joints except of distal interphalangeal joints. During the disease progression destructions of cartilage and bone occur followed by deformities. The extraarticular manifestations include rheumatoid nodules, eye and skin involvement, vasculitis, amyloidosis, rarely lung and heart involvement. Among the laboratory tests should be done following: acute phase reactants, rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrulinated peptide. Further, radiological examination is to be done, the early morphological changes can be found using ultrasonography or MRI. In the management disease modifying drugs, glucocorticoids and nonsteroidal antirheumatic drugs are used. So called biologicals represent novel therapeutic options. Complex therapy of RA should also include nonpharmacological means like physiotherapy and joint surgery.

Key words: rheumatoid arthritis, extraarticular manifestations, disease modifying drugs, biological therapy, nonsteroidal antirheumatic drugs.

Interní Med. 2009; 11(7 a 8): 340–344

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronická destruktivní zánětlivá choroba, charakterizovaná hyperplázií synoviální tkáně a infiltrací kloubního prostředí zánětlivými buňkami. Vystupňovaná produkce prozánětlivých cytokinů a destruktivních enzymů vede k poškození kloubní chrupavky, místní dekalifikaci kosti a progredujícím kostním erozím. Klinicky se projevují jako chronická symetrická polyartritida s variabilní přítomností celkových mimokloubních příznaků. Systémový charakter choroby je podpořen výraznou tvorbou proteinů akutní fáze a nálezem zvýšených hladin specifických autoprotilátek. Vyskytuje se na celém světě, prevalence choroby je kolem 1%. RA může začít v kterémkoli věku, častěji jsou postiženy ženy (poměr ženy: muži je 2–3:1).

Etiologie

Etiologie RA není známa. Předpokládá se společná účast dědičných a zevních faktorů. Většina nemocných s RA je nositelem tzv. sdíleného epitopu, který je společný některým alelám HLA DR4 či HLA DR1. Z hlediska zevních faktorů se nejčastěji uvažuje o infekci, která u vnímavého jedince způsobí aktivaci imunitního systému, ztrátu tolerance a lokalizaci zánětu v kloubní tkáni. Proces je pak udržován setrvačností autoimunitních a cyklických pochodů, které nevyžadují přítomnost vyvolávajícího činitele. V revmatoidním kloubu se nejdříve hromadí zánětlivé buňky a dochází k novotvorbě cév v synoviální membráně. Vzniká bohatě vaskularizovaná granulační tkáň (panus), která přerůstá přes povrch chrupavky a přes kompaktu do kostní dřevě. Na destrukci chrupavky, kosti,

vazů a šlach se podílejí proteolytické enzymy tvořené buňkami panu, synoviocyty, chondrocyty a osteoklasty.

Patogeneze

Patogenetický děj začíná reakcí komplexu, který tvoří antigen, antigen prezentující buňka a T-lymfocyt s příslušným receptorem. To vede ke stimulaci především TH1-lymfocytů, sekreci prozánětlivých cytokinů (IFN-gama, IL-2) a aktivaci monocyto-makrofágového systému. Tyto buňky produkují cytokiny, např. TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-15 či IL-18, jejichž účinky mohou vysvětlit většinu patologických dějů v revmatoidním kloubu. RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappaB), který se nachází na povrchu lymfocytů nebo v solubilní formě, je hlavním aktivátorem osteoklastů, které odpovídají za vý-

voj kostěných destrukcí. Zatím ne zcela jasnou úlohu mají v indukci a udržování zánětu auto-protilátky, jako jsou revmatoidní faktory (RF), což jsou protilátky namířené proti Fc části imunoglobulinu G (IgG). Produkují je plazmatické buňky v synoviální membráně, vedou k aktivaci komplementu klasickou cestou a štěpné produkty komplementu pak přispívají k tkáňovému poškození. Nověji se popisují v séru nemocných s RA protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu filaggrinu.

Klinický obraz

Spektrum klinických projevů může být rozdílné a zahrnuje mírné případy s lehkou synovitiidou a krátkodobou ranní ztuhlostí, ale i těžké a imobilizující artritidy s rychlou destrukcí kloubních tkání a závažnými mimokloubními příznaky. Vzniku RA mohou předcházet precipitující faktory, jako trauma, infekce, vakcinace či emoční stres. Často se objevují celkové prodromální obtíže: zvýšená teplota, únava, úbytek hmotnosti a nechutenství. Počátek choroby je nejčastěji plíživý – artritida se vyvíjí během týdnů až měsíců, výjimečně akutně či perakutně během několika dní. Současně se objevuje ranní ztuhlost, kterou nemocní líčí jako pocit tuhosti a napětí v prstech rukou a neschopnosti ohnout drobné ruční klouby. Ranní ztuhlost trvá někdy až několik hodin.

Kloubní postižení RA probíhá většinou chronicky a progresivně. Méně často se objevují různé dlouho trvající spontánní či léčbou navozené remise. Postižené klouby jsou většinou bolestivé, teplejší a zduřelé s omezenou pohyblivostí. Zduření je podmíněno výpotkem, synoviálním ztluštěním a prosáknutím měkkých tkání. Kůže nad kloubem nebývá barevně změněna. Bolest je buď spontánní, nebo se zvyšuje palpací a pohybem. RA může postihnout téměř všechny synoviální klouby těla, výjimkou většinou bývají distální interfalangeální klouby rukou a nohou. Na rukou se objevují charakteristická vřetenovitá zduření proximálních interfalangeálních kloubů a atrofie interoseálních svalů. S postupnou progresí onemocnění vedou destruktivní změny k radiální rotaci karpálních kostí a ulnární deviaci prstů rukou, především v metakarpofalangeálních kloubech (obrázek 1). Mohou se objevit subluxace a luxace v metakarpofalangeálních kloubech a proximálních interfalangeálních kloubech. Typickými změnami jsou deformita typu labutí šije (flexe v metakarpofalangeálních kloubech) a deformita typu knoflíkové dírky (flexe v proximálních a hyperex-

tenze v distálních interfalangeálních kloubech). Závažnou komplikací je syndrom karpálního tunelu, který vzniká v důsledku útisku nervus medianus otokem a synoviální hyperplázií v zápěstním kloubu. Projevuje se necitlivostí, páchavou bolestivostí prvního až radiální poloviny čtvrtého prstu společně se svalovou atrofií tenaru. Postižení loktů vede ke vzniku flexní kontraktury a teprve v pozdějších fázích k omezení flexe. Ramenní klouby jsou postiženy poměrně často jak v glenohumerálním, tak v akromioklavikulárním kloubu. Kyčelní klouby jsou postiženy méně často. Jestliže se objeví, je revmatoidní koxitida známkou nepříznivého vývoje. Časté postižení kolenních kloubů vede k vývoji osových deformit, uvolnění vazů za vzniku »viklavého kolene« a k flexní kontraktuře. Zmnožení synoviální tekutiny je v kolenním kloubu snadno prokazatelné a dostupné pro diagnostické vyšetření. Tekutina může pronikat do popliteální cysty, která se označuje jako Bakerova cysta. Ruptura této cysty s vyprázdněním obsahu mezi svaly lýtky vyvolává bolestivé zduření a může vést k záměně s flebotrombózou. Artritida v metatarsofalangeálních kloubech je častá a vede ke vzniku řady deformit. Dorzální subluxace proximálních falang vede k deformitě kladívkových prstů.. Častý je hallux valgus. Závažné může být postižení krční páteře v atlantoaxiálním kloubu. Ligamentum transversum se může vlivem zánětu uvolnit a dovolit tak ventrální subluxaci atlasu. Zvětšení vzdálenosti dens axis – zadní okraj předního oblouku atlasu nad 3 mm může vést k bolestem krku a hlavy, závratím a parestéziím. Vzácnou komplikací při větším posunu je komprese míchy se vznikem cervikální myelopatie. Poměrně častá artritida temporomandibulárních kloubů způsobuje bolesti při žvýkání a tyto symptomy mohou být zaměněny se zubním postižením. Sternoklavikulární a manubriosternální postižení je časté.

Mimokloubní projevy u RA jsou časté a jejich počet a závažnost kolísá s délkou a tíží nemocí. Nejčastější mimokloubní známkou

Obrázek 1. Ulnární deviace v metakarpofalangeálních kloubech



jsou **revmatoidní uzly**. Nejčastěji se nacházejí v podkoží nad proximální hranou ulny, drobnými ručními klouby a nad olecranonem. Méně často se uzly najdou v sakrální nebo okcipitální oblasti, vzácně v laryngu, srdci či plicích.

Tenosynovitida bývá častá, hlavně v oblasti rukou a zápěstí. Ruptura šlach, nejčastěji flexorů či extenzorů prstů, vede k vývoji deformit. V okolí kloubů se vyskytují burzitidy. Svalové postižení je časté, především ve smyslu svalové slabosti. Etiologie je asi smíšená – snížená aktivita v okolí bolestivých kloubů společně se zánětlivou myozitidou a atrofií vláken typu II. U některých nemocných nelze vyloučit ani podíl steroidní myopatie. **Osteoporóza** při RA je periartikulární a difúzní. První vzniká působením lokálních mediátorů zánětu uvolňovaných v synovii. Difúzní osteoporóza vede k frakturám a je při RA častější.

Kůže bývá při RA na prstech lesklá, vyhlazená a atrofická. Akrální části končetin bývají chladnější a s výraznou hyperhidrózou, která je u RA nápadná. Část pacientů má palmární erytém a projevy kožní vaskulitidy. Na nehtech bývá podélné rýhování připomínající stékající vosk (cera guttans). **Vaskulitida** je vážnou komplikací. Klinické projevy zahrnují exantém, kožní vředy, periferní neuropatii. Kožní vředy jsou nejčastější na konečcích prstů, bérkách a hleznech. Vzácná je viscerální vaskulitida. **Neuropatie** se může projevit parestéziemi, poruchou citlivosti, pálením nohou nebo motorickou poruchou.

Plicní postižení zahrnuje výskyt revmatoidních uzlů, případně fibrotických změn v intesticiu.

Kardiálních projevů je u RA celá řada, např. perikarditida, myokarditida, endokarditida, poruchy převodu či arteritida, které však většinou nemají vážný průběh. **Sekundární amyloidóza** je při RA relativně častá v pokročilých stádiích nemoci (asi 7 %) a manifestuje se především postižením ledvin. Ty mohou být také nepřímo poškozeny vlivem terapie – nesteroidní antirevmatika, analgetické směsi. Nejčastějším **očním postižením** je suchá keratokonjunktivitida – vyskytuje se asi u 10–35 % pacientů. Projevy keratokonjunktivitidy většinou nekorelují se závažností artritidy, zatímco další komplikace, episkleritida a skleritida, se vidí jen u velmi aktivních případů. **Z hematologických abnormalit** je nejčastější anémie. Její příčina je multifaktoriální – snížená sérová koncentrace železa, porušená odpověď na erythropoetin, inefektivní erythropoéza a zkrácené přežívání erytrocytů. Častým nálezem je trombocytóza, může se vyskytnout eozinofilie. **Feltyho syndrom** je variantou těžké RA provázené splenomegalií a granulocytopenií. Mnohem častější bývají různé bakteriální infekce.

Průběh nemoci může být rozmanitý. Zhruba se dá rozdělit na 3 skupiny:

- **monocyklický typ** (méně než 20%) – jeden cyklus onemocnění následovaný remisí trvající nejméně 1 rok.
- **polycyklický typ** (70%) – je nejčastější. Je charakterizován pozvolným progresivním průběhem s epizodami různě dlouho trvající většinou inkompletních remisí.
- **progredující typ** – patří sem i maligní typ, který je charakterizován rychlým vývojem destrukcí kloubů.

Zvláštností je průběh RA v těhotenství, při němž se většina nemocných viditelně zlepšuje. Po porodu však ve většině případů následuje relaps choroby.

Laboratorní nálezy

Rychlost sedimentace červených krvinek je u většiny pacientů výrazně zvýšená a koreluje s aktivitou nemoci. Existují však vzácné případy RA, které mají po celou dobu průběhu normální nebo jen lehce zvýšenou sedimentaci. Z proteinů akutní fáze se určuje nejčastěji C-reaktivní protein, který nejlépe odráží změny aktivity. Elektroforéza sérových bílkovin ukáže v akutním vzplanutí elevaci alfa2-globulinů a v chronické fázi gama-globulinů. Kolem 80% nemocných má v séru či synoviální tekutině přítomny RF. Ty se nejčastěji určují semikvantitativně latex fixačním testem. První pozitivní titr v našich pod-

mínkách je 1:160, titr 1:80 vzbuzuje podezření a test by se měl s odstupem opakovat. Asi 20% RA má tento test negativní – tzv. seronegativní RA. Metodou ELISA se určí izotypy RF – IgG RF je asociován s přítomností vaskulitidy, IgA RF s větším počtem kostěných erozí. RF se najdou v určitém procentu i při chronických bakteriálních infekcích (tbc, lues, bakteriální endokarditida), parazitárních infekcích u plicních a jaterních nemocí (cirhóza, chronická hepatitida), u některých nádorů, při kryoglobulinémii a myelomu. Přechodně se mohou objevit při akutních infekcích nebo po očkování. Identickou aktivitu mají antifilaggrinové protilátky, které se nyní rutinně určují jako protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP). Jejich specifita pro RA je značná při 70–80% senzitivitě a tento postupně nahrazuje stanovení RF. Synoviální tekutina je při RA zkalená, žlutá se sníženou viskozitou. Počet buněk je zvýšen, především pro obsah polymorfonukleárních leukocytů.

Rtg a další vyšetření

Frekvence rentgenových změn na kloubech má toto pořadí: ruce a zápěstí, nohy, kolena, kyčle, krční páteř, ramena, lokte, hlezna, temporomandibulární klouby. Změny je možné rozdělit na časné a pozdní. Mezi časné změny patří kolemkloubní zduření měkkých tkání, periartikulární osteoporóza a malé marginální eroze kosti. Nejdříve se objevují na okrajích kloubů, v místech, která nejsou krytá chrupavkou. Časné

Obrázek 2. Předozadní snímek rukou. Subluxace a marginální eroze kostí na proximálních interfalangeálních a metakarpofalangeálních kloubech



změny jsou nejlépe vidět na předozadním snímku rukou, především v oblasti proximálních interfalangeálních a metakarpofalangeálních kloubů. Mezi časné změny patří také eroze processus styloides ulnae. Později dochází k zúžení kloubní štěrbiny, eroze se prohlubují, nabývají kapsovitý tvar a zasahují pod chrupavku. Osteoporóza se stává difúzní. V pozdních stadiích jsou pozorovatelné deformity (obrázek 2) a také kostěná ankylóza. U části pacientů se objevují sekundární degenerativní změny charakterizované kostní proliferací. Na kyčelních kloubech může ztráta chrupavky, eroze acetabula a kolaps osteoporotické subchondrální kosti na straně acetabula vést k zanoření hlavičky femuru do kyčelní kosti (protruze acetabula). Někdy je možné v hlavičce kosti stehenní pozorovat nekrotické změny. Na ramenních kloubech v důsledku ztráty chrupavky a poškození manžety rotátorů dochází k proximálnímu vysunutí hlavičky humeru. Snímek krční páteře ve flexi může ukázat atlantoaxiální subluxaci. K detekci časných změn v měkkých tkáních a počínajících destruktivních změn nám dnes slouží ultrasonografické vyšetření a nukleární magnetická rezonance.

Diagnóza

Diagnóza je založena především na klinických projevech. V roce 1988 byla Americkou revmatologickou asociací vypracována v současnosti užívaná diagnostická kritéria (tabulka 1). Podle rozsahu anatomického postižení a rentgenového obrazu se rozlišují 4 stadia RA (tabulka 2). Nemocný je zařazen do toho stadia, kam spadá nejvíce postiženým kloubem. Stadia nevyjadřují funkční schopnost, která se posuzuje komplexně a vyjadřuje se zařazením do některé ze čtyř tříd funkční zdatnosti (tabulka 3).

Diferenciální diagnóza

Může být obtížná zejména na počátku nemoci. Problémy mohou vznikat při monoartritidě či oligoartritidě a u postižení méně obvyklých kloubů. Ankylozující spondylitida, seronegativní

Tabulka 1. Revidovaná kritéria Americké revmatologické asociace pro diagnózu revmatoidní artritidy z roku 1988

Kritérium	Definice
1. Ranní ztuhlost	Ranní ztuhlost v kloubu a kolem kloubu trvající alespoň 1 hodinu před maximálním zlepšením.
2. Artritida tří nebo více kloubních oblastí	Současná přítomnost otoku měkkých tkání kolem kloubů nebo přítomnost tekutiny v kloubu (ne však pouze kostěných výrůstků) pozorovaná lékařem. Týká se 14 kloubních oblastí (vlevo nebo vpravo) – PIP, MCP, zápěstí, lokte, kolena, kotníky a MTP.
3. Artritida ručních kloubů	Alespoň jedna kloubní oblast na ruce postižena (zápěstí, MCP, PIP).
4. Symetrická artritida	Současné postižení stejných kloubních oblastí (viz bod 2) na obou stranách těla (u bilaterálního postižení PIP, MCP nebo MTP se nevyžaduje absolutní symetrie).
5. Revmatoidní uzly	Podkožní uzly nad kostními výběžky nebo nad extenzory nebo v juxtaartikulární oblasti pozorované lékařem.
6. Revmatoidní faktory	Průkaz abnormálních hladin RF v séru jakoukoliv metodou, která je pozitivní u méně než 5% kontrol.
7. Rentgenové změny	Rtg změny typické pro RA na předozadním snímku rukou a zápěstí, které musí zahrnovat eroze nebo nepochybnou kostní dekalifikaci lokalizovanou v kloubech nebo jejich bezprostředním okolí (samotné artrotické změny nestačí).

K diagnóze je zapotřebí vyplnit 4 z uvedených 7 kritérií. Kritéria 1–4 musí být přítomna nejméně 6 týdnů. Pacienti mohou mít 2 klinické diagnózy. Dřívější členění na klasickou, jistou a pravděpodobnou RA se opouští. RF – revmatoidní faktory, PIP – proximální interfalangeální, MCP – metakarpofalangeální, MTP – metatarzofalangeální.

Tabulka 2. Stadia revmatoidní artritidy (podle Steinbrockera)

Stadium I	změny pouze v měkkých částech; žádné rtg destrukce; může být periartikulární osteoporóza
Stadium II	osteoporóza; mírné známky destrukce; žádné deformity; může být pohybové omezení, svalová atrofie; uzly; tendovaginitidy
Stadium III	destrukce chrupavky a kostí; deformity; rozsáhlé svalové atrofie; mimokloubní změny
Stadium IV	vedle změn předcházejících stadií je fibrózní či kostěná ankylóza

Tabulka 3. Třídy funkční zdatnosti při RA

Třída a	plná zdatnost, nemocný je schopen vykonávat všechnu normální činnost v běžném životě
Třída b	zdatnost dostatečná pro běžnou činnost, ale omezená v náročných pracích
Třída c	činnost je omezena i v běžném životě, nemocný je schopen zastat jen lehké práce, obvykle s obtížemi
Třída d	pacient je schopen postarat se o sebe jen velmi málo nebo vůbec ne, je většinou odkázán na lůžko nebo vozík, potřebuje pomoc další osoby

spondylartritida a reaktivní artritida vykazují nepřítomnost RF, ale obvykle pozitivní HLA-B27, změny nejsou většinou symetrické a postižení páteře má jiný charakter. Psoriatická artritida má často asymetrické postižení, nepřítomnost RF a postižení distálních interfalangeálních kloubů. Osteoartróza může působit problémy v období zánětlivé dekompenzace nebo v případě erozivní artrózy. Nebývají přítomny revmatoidní faktory, jsou postiženy distální interfalangeální klouby. Dna v polyartikulární formě se může podobat RA. Odlišení spočívá v nálezu krystalů kyseliny močové ve výpotku a v přítomnosti hyperurikémie. U systémového lupus erythematoses, systémové sklerodermie, polymyositidy a dermatomyositidy artritida většinou není erozivní. Při revmatické horečce bývají stěhovavé kloubní projevy, myokarditida nebo endokarditida, vysoké teploty a rychlejší odpověď na podání salicylátů. Revmatická polymyalgie zejména v začátku nemoci se někdy nedá odlišit od RA a rozhoduje další průběh nemoci. Artritida při virových infekcích může napodobovat RA, ale nepřechází do chronicity. Při hnisavé artritidě či tuberkulózní artritidě rozhodne kulturační nález. Většinou se jedná o monoartritidu.

Terapie

Léčba RA by měla být komplexní. Zahrnuje léky modifikující průběh choroby, glukokortikoidy, biologické léky, nesteroidní antirevmatika (NSA), režimová opatření, intraartikulární aplikace, soustavnou rehabilitaci a chirurgickou léčbu.

Léky modifikující průběh choroby (Disease Modifying Drugs – DMD) představují antimalarika – chlorochin 250 mg denně; hydroxychlorochin 200 až 400 mg denně. Nutné jsou pravidelné oční kontroly vzhledem k možné indukci

keratopatie a retinopatie, dále sulfasalazin, který se podává 2 až 3krát 1000 mg denně. Nežádoucí účinky jsou reverzibilní – nauzea, exantém, leukopenie a hepatotoxicita a azoospermie. Dnes nejužívanějším lékem je metotrexát. Podává se v dávce 7,5–25 mg jednou týdně perorálně nebo i. m. či s. c. Nežádoucí účinky zahrnují útlum tvorby kostní dřevě, hepatotoxicitu, kožní vyrážky, usnadnění vzniku bakteriálních infekcí a nauzeu se zvracením. U fertálních žen je nutné zajistit adekvátní antikoncepci. Méně často se používá azathioprin. Podává se v dávce 100–150 mg denně. Vedlejšími účinky jsou nauzea, anorexie, vyrážka, pruritus, útlum bílé řady, aktivace infekcí (herpes zoster). Cyklofosamid se podává u pacientů s viscerálními manifestacemi. Dávkování se dnes doporučuje v pulzní formě 500–800 mg jedenkrát měsíčně. Nežádoucí účinky jsou útlum krvetvorby, zvýšená frekvence infekcí, hemoragická cystitida, bývá zvýšen výskyt karcinomu močového měchýře. Do terapie těžších forem RA byla zaveden cyklosporin A, která se podává v dávkách 2,5–5 mg/kg/den často v kombinaci s metotrexátem. Nežádoucí účinky zahrnují poškození ledvin, hypertenzi, hyperplázii gingivy a hypertrichózu. Novějším preparátem je leflunomid – inhibitor syntézy pyrimidinů. Podává se v dávce 20 mg denně a nežádoucí účinky zahrnují hypertenzi, průjem, hepatopatii, vypadávání vlasů, kožní změny a leukopenii. **Glukokortikoidy** se užívají v období akutních projevů choroby na přemostění období do nástupu účinku DMD. Poslední studie však ukazují, že malé dávky glukokortikoidů mají samy o sobě modifikující efekt a zpomalují rtg progresi nemoci. Podává se většinou prednison v dávkách do 10 mg denně nebo obden. Pouze výjimečně je nutné užít vyšší dávky, a to jen

na přechodnou dobu. V případě velice aktivní nemoci a mimokloubních příznaků je vhodné začít léčbu pulzním podáním metylprednisolonu 500–1000 g i. v. celkem 3krát obden.

Zásady léčby DMD je možné shrnout do následujících bodů:

- léčbu začít včas a v dostatečných dávkách před vznikem ireverzibilních rtg změn na kloubech;
- léčbu DMD uplatňovat po celou dobu trvání choroby (s výjimkou delších remisí);
- k léčbě RA přistupovat individuálně podle formy, průběhu a aktivity s cílem co nejdůkladněji potlačit aktivitu choroby;
- nejčastějšími kombinacemi DMD jsou metotrexát + cyklosporin, metotrexát + sulfasalazin + hydroxychlorochin nebo metotrexát + leflunomid;
- včas zachytit zvrat ve smyslu progresu RA a reagovat změnou DMD a/nebo kombinací léků.

Biologická léčba je v současné době nejúčinnější léčbou RA a v řadě případů dokáže rozhodujícím způsobem zpomalit či zastavit progresi onemocnění. V užívání jsou: chimérická monoklonální protilátka proti TNF-alfa infliximab, který se podává i. v. v dávce 3 mg/kg v intervalech 0, 2, 6 týdnů a nadále pak každých 8 týdnů; plně humánní monoklonální protilátka proti TNF-alfa – adalimumab, aplikovaný s. c. 1x za 2 týdny v dávce 40 mg, a solubilní receptor pro TNF-alfa etanercept, který se aplikuje 2x týdně 25 mg nebo jednou týdně 50 mg s. c. Tyto léky se doporučuje podávat v kombinaci s metotrexátem, adalimumab i etanercept mohou být podávány samostatně. Každý nemocný by měl být před zahájením anti-TNF léčby pečlivě vyšetřen na možnou latentní tuberkulózu, která představuje nejzávažnější nežádoucí účinek. Je vyšší riziko i jiných infekcí, lymfomů, demyelinizačních poruch a cytopenií. Novými preparáty jsou u nás rituximab – monoklonální chimerická protilátka proti CD20 molekule a abatacept – molekula CTLA4 navázaná na modifikovanou Fc část lidského IgG1. Tyto léky jsou vyhrazeny pro případy, u kterých selhala léčba blokátory TNF-alfa nebo tyto léky vyvolaly závažné nežádoucí reakce.

NSA mají protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek. Mezi nejčastěji používaná patří diklofenak, ibuprofen, naproxen, piroxikam; ketoprofen a další. Preferenční inhibiči cyklooxygenázy-2 (COX 2) nad COX-1 mají meloxicam a nimesulid, což se odráží v nižšímu počtu gastrointestinálních nežádoucích účinků. Další skupinu tvoří koxiby, které vykazují specifickou

inhibici COX-2 a výraznou redukcí gastrointestinálních nežádoucích účinků. Patří sem celekoxib a etorikoxib. Nejčastějšími nežádoucími příznaky NSA jsou gastrointestinální obtíže (nauzea, nechtusenství, aktivace gastroduodenálních vředů), útlum krvetvorby, poškození ledvin («analgetická nefropatie», retence natria a vznik edémů, hypertenze), exantémy nebo bronchospasmus. **Režimová opatření** zahrnují v akutním stavu několikadenní klid na lůžku a současně prevenci kontraktur. To znamená udržovat extenzi v kolenních kloubech, dorzální flexi v hlezenních kloubech a extenzi v loketních kloubech. Vhodné jsou dlahy k úlevě od bolesti při akutní artritidě a jako prevence deformit. Cílem **fyzikální terapie a rehabilitace** je potlačení bolesti, odstranění ztuhlosti, obnovení rozsahu pohybu a zvýšení svalové síly. V chronickém stadiu je soustavné denní cvičení velmi důležité. Cvičí se nejdříve pasivní a poté aktivní cviky, avšak jen do únavy, a kloub se nesmí přetížít.

Intraartikulární aplikace – depotní formy glukokortikoidů vpravené do kloubu mají výrazný protizánětlivý účinek. Úspěch je většinou přechodný, někdy však může přetrvávat řadu měsíců. Při častějším podání se však může projevit katabolický vliv glukokortikoidů, což může vést k rozvláknění chrupavky a místním destrucím. Používají se metylprednisolon a betametazon. Podání radioaktivního izotopu yttria (^{90}Y), nejčastěji do kolenního kloubu, vede k nekroze synoviální výstelky.

Chirurgická léčba zahrnuje různé výkony. Provádí se synovektomie, při které se odstraní větší část zanícené synoviální membrány. Totální náhrady kloubů se provádějí především na kyčelních a kolenních kloubech, ale také na ramenních, loketních a drobných kloubech ručních. Někdy je nutno přistoupit k artrodéze, která fixuje kloub

ve výhodné poloze a odstraní bolest. Provádí se především v oblasti karpálních kostí.

Kdy je třeba myslet na diagnózu RA

Na toto onemocnění bychom měli pomyslet, když se objeví:

- symetrické (někdy asymetrické) bolesti, otoky a omezení hybnosti drobných kloubů
- celkové příznaky
- ranní ztuhlost
- vysoké hodnoty reaktantů zánětu
- průkaz RF

Při těchto příznacích a nálezích je třeba nasadit NSA a nemocného odeslat na revmatologické vyšetření.

Tento přehledový článek byl vytvořen za podpory VZ č. 0002372801.

Literatura

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–346.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
3. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Vnitř Lék* 2008; 54: 84–99.
4. Emery P, Breedveld FC, Lemmell EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2000; 39: 655–665.
5. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICO-RA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–269.
6. Haagsma CJ, van Riel PLCM, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082–1088.

7. Harris ED jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277–1284.

8. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiological concepts. *Epidemiol Ref* 1981; 3: 27–44.

9. Klareskog L, Van der Heijde DM, De Jager JP, et al. The therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–881.

10. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis – update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138–145.

11. Maini R, StClair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939.

12. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146 (11): 797–808.

13. 46. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287–1291.

14. Pavelka K, Bečvář R, Olejárová M, Sainerová A. Revmatoidní artritida – Standardní postupy. *Čes revmatol.* 1999; 7 (Suppl 1): 4–8.

15. Pavelka K, Rovenský J, Szilasiová A, Rovenská E, Buc M, Rybář I, Kopecký Š. Revmatoidní artritida. In: Pavelka K, Rovenský J eds. *Klinická revmatologie*. 1. vydání Praha: Galén 2003; 181–216.

16. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137–141.

17. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995; 22 (9): 1792–1796.

18. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.

doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.

*Revmatologický ústav, Klinika revmatologie 1. LF UK
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
becv@revma.cz*