

ANKYLOZUJÚCA SPONDYLITÍDA – NOVÉ POZNATKY V LIEČBE

Daniel Žlnay, Martin Žlnay, Jozef Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronická zápalová reumatická choroba, ktorá primárne postihuje axiálny skelet. Progresivita choroby vo veľkej miere závisí od zápalovej aktivity. Terapeutické ovplyvnenie je na rozdiel od reumatoidnej artritídy značne obmedzené. Cieľom liečby AS je nielen ovplyvnenie zápalového procesu, ale aj predchádzanie štrukturálnemu poškodeniu a zachovanie funkcie. Za zlatý štandard liečby AS sa donedávna považovala fyzioterapia a liečba nesteroidovými antiflogistikami (NSA), ktorá u 60 – 80 % prípadov znižuje zápalovú bolesť chrbtice. Sústavné podávanie NSA môže podľa posledných poznatkov ovplyvniť aj rtg progresiu. Liečba DMARDs (chorobu modifikujúce antireumatické lieky), účinná pri reumatoidnej artritíde (RA), má minimálny efekt na axiálnu formu ankylozujúcej spondylitídy. Sulfasalazín sa ukázal čiastočne účinný pri periférnej forme, pre použitie methotrexatu (MTX) a leflunomidu chýbajú kontrolované štúdie. Kortikoidy sa zvyčajne krátkodobo aplikujú pri periférnej artritíde a enteazitíde. Skutočnosťou zostáva, že významnú úlohu v imunopatogenéze AS zohráva tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α). Jeho zvýšené koncentrácie sa našli u pacientov s AS v sére, synoviálnej tekutine a v SI-kĺboch. Anti-TNF liečba infliximabom a etanerceptom sa ukázala ako vysoko účinná u pacientov s rezistentnou formou AS na konvenčnú liečbu s poklesom aktivity choroby (50 % zlepšenie u viac ako polovice pacientov), zlepšením funkcie a spomalením štrukturálneho postihnutia. MRI štúdie pri anti-TNF liečbe preukázali redukciu zápalovej aktivity v oblasti sakroiliakálnych (SI) kĺbov a chrbtice. Účinnosť adalimumabu pri AS taktiež potvrdili štúdie, jeho použitie pri AS je nádejné. Efekt talidomidu ukázali randomizované klinické štúdie, ale pre závažné nežiaduce účinky je jeho použitie obmedzené. V ostatnom čase sa študuje liečba pamidronátom, výsledky sú zatiaľ kontroverzné. Lepšie pochopenie patogenézy AS viedlo k zavedeniu nových terapeutických postupov s výrazným ovplyvnením aktivity a funkčného stavu chorých.

Kľúčové slová: ankylozujúca spondylitída, biologická liečba, anti-TNF liečba.

ANKYLOSING SPONDYLITIS – NEWS IN THERAPY

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, immunologically mediated rheumatic disease whose progression largely depends on the extent of inflammatory activity. In contrast to rheumatoid arthritis (RA), therapeutic control of AS is very limited. Therapy of ankylosing spondylitis should not only control inflammatory processes, but also prevent structural damages and maintain the functions. Until recently, physiotherapy and non-steroidal antiinflammatories (NSA) therapy was a gold standard of AS treatment. NSA therapy alleviates inflammatory pain of spine in 60 to 80 % of patients. According to the most recent findings, long-term administration of NSA can affect also X-ray progression. DMARD therapy, which is efficient in RA, has insignificant effect on axial form of AS. Sulfasalazine proved to be efficacious against peripheral form of AS; administration of MTX and leflunomide is not supported by controlled studies. Peripheral arthritis and enthesitis is usually treated by short-term application of corticoids. The fact remains that an important role in AS immunopathogenesis is played by TNF- α whose increased levels were found in patients with AS in serum, synovial fluid and SI joints. Anti-TNF therapy with infliximab and etanercept proved to be highly efficacious in patients with AS resistant to conventional therapy. Infliximab and etanercept reduced the disease activity (50 % improvement in more than half of patients), improved the function and slowed down the structural damage. MRI studies of anti-TNF therapy proved reduction of inflammatory activity in SI joints and spine. Other studies verified the efficacy of adalimumab in AS therapy and showed that adalimumab is a promising drug. Also, several randomized clinical studies proved efficacy of thalidomide whose administration, however, is limited by its severe adverse effects. Until now, the results of studies focused on pamidronate therapy appear to be rather controversial. Better understanding of AS pathogenesis led to implementation of new therapeutic procedures that significantly improve activity and functional condition of patients.

Key words: ankylosing spondylitis, biological therapy, anti-TNF therapy.

Via pract., 2008, roč. 5 (1): 19–24

Úvod

Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronická zápalová reumatická choroba neznámej príčiny, ktorá primárne postihuje axiálny skelet. Fakultatívne môžu byť postihnuté aj periférne kĺby a iné orgány. Patrí do skupiny séronegatívnych spondyloartritíd, v ktorej je AS hlavným predstaviteľom. Výskyt AS v populácii sa odhaduje na 0,2 – 0,9 %. Existujú určité etnické rozdiely vo výskyte AS, ktoré korelujú s výskytom HLA-B27-antigénu v populácii. Častejší výskyt AS sa pozoruje v škandinávskych krajinách, v Japonsku a v niektorých kmeňoch severoamerických Indiánov, na druhej strane nižší výskyt u Afričanov a Juhoameričanov. Ankylozujúca spondylitída postihuje častejšie mužov ako ženy,

a to v pomere 7 : 1. Začína sa spravidla v 2. až 3. decéniu, po 35. roku života je začiatok zriedkavý, po 40. roku choroba spravidla nevzniká (8, 33).

Etiopatogenéza

Presná príčina AS nie je doposiaľ objasnená. Dôležitú úlohu v patogenéze AS zohrávajú faktory genetickej predispozície, vonkajšieho prostredia a imunopatologické deje. O genetickej predispozícii svedčí zvýšený výskyt AS v rodinách pacientov a zvýšená asociácia s antigénom HLA-B27 (na Slovensku 93 %). Predpokladá sa, že HLA-B27 sa priamo zúčastňuje na patogenéze choroby. Podľa súčasných poznatkov molekula HLA-B27 na antigén prezentujúci bunkách prezentuje T-lymfocytom

imunogénny peptid, čím dochádza k spusteniu zápalovej kaskády (22).

Primárnou patologickou léziou u pacientov s AS je osifikujúca enteazitída. Vyskytuje sa charakteristicky v mieste pripojenia stavcového tela k intervertebrálnemu disku, v oblasti sakroiliakálnych a apofýzových kĺbov a početných extraspinálnych úponov ligamentov a šliach ku kosti. Kľúčovú úlohu v zápalovom procese enteazitídy zohrávajú prozápalové cytokíny, najmä tumor nekrotizujúci faktor (TNF- α). Cytokíny uvoľňované v mieste enteazitídy indukujú zápalové zmeny v okolitých tkanivách (10). Zvýšená expresia TNF- α , IL-6 a TGF- β sa zistila u pacientov s AS pri biopsii SI-kĺbov, v synoviálnej tekutine a v periférnej krvi. V skorých štádiách ochorenia

prevažuje TNF- α , čím ako kľúčový cytokín indukuje prozápalové deje, v neskorých štádiách prevažuje TGF- β , ktorý podporuje osifikačné procesy (7). IL-1 stimuluje syntézu viacerých zápalových mediátorov, ako je oxid dusný (NO), prostaglandín E2 (PGE2), voľných kyslíkových radikálov, metaloproteináz a ďalších cytokínov. Doteraz bolo opísaných viacero inhibítorov IL-1, pravdepodobne dominantnú úlohu spomedzi nich má antagonistu IL-1 receptora (IL-1Ra). IL-1Ra je 22kDa-proteín, produkovaný monocytmi/makrofágmi, synoviocytmi a chondrocytmi. K jeho zvýšenej produkcii dochádza vplyvom cytokínov prítomných v mieste zápalu, ako je tumor nekrotizujúci faktor (TNF) a IL-1. *In vivo* štúdie preukázali, že IL-1Ra tlmí kĺbový zápal a má protektívny vplyv na chrupavku (25).

Klinický obraz a diagnostika

Klinicky sa AS manifestuje zápalovou bolesťou dolnej časti chrbta spojenou s viachodinovou rannou stuhnutosťou, ktorá sa zlepšuje rozcvičením alebo podaním nesteroidového antiflogistika. V neskorších fázach choroby dochádza k obmedzeniu pohyblivosti chrbtice v troch rovinách, k vývoju ankylózy chrbtice s typickým predsunom hlavy a s kyfotickou deformitou hrudnej oblasti. Nepriaznivým prognostickým faktorom AS je koxitída s vývojom flekčnej kontraktúry, postihnutie periférnych kĺbov a entéz (21, 33). Pre diagnózu AS je nutné rtg potvrdenie sakroiliitídy, a tak sa v praxi stanovenie diagnózy AS oneskoruje o 5–7 rokov (24). Ankylozujúca spondylitída nepredstavuje len medicínsky problém, ankylóza chrbtice vedie k výraznej funkčnej distabilite a mnohokrát k hendikepu pacienta s výrazným socio-ekonomickým vplyvom.

Diagnóza AS sa riadi modifikovanými newyorskými kritériami z r. 1984, ktoré zahŕňajú 3 klinické (bolesť chrbtice trvajúca viac ako 3 mesiace, zlepšujúca sa po rozcvičení, obmedzenie pohyblivosti lumbálnej chrbtice vo frontálnej a sagitálnej rovine, obmedzenie dychových exkurzií) a jedno röntgenologické kritérium (sakroiliitída II. st. bilaterálne alebo III. st. unilaterálne). Diagnóza závisí od prítomnosti rádiologického kritéria a jedného z 3 klinických kritérií (30). Viacerí autori však upozorňujú, že oneskorenie stanovenia diagnózy AS je všeobecne 5–7 rokov od prvých klinických príznakov. Toto oneskorenie diagnózy je spôsobené tým, že pri AS existuje prerádiologické obdobie, v ktorom sa vyskytujú len zápalové bolesti chrbta, a až s odstupom 3–5 rokov sa zjavujú prvé rtg zmeny v zmysle sakroiliitídy (27). Až v ďalších rokoch sa zjavujú typické syndezmofytické premostenia chrbtice. Pričasnej diagnóze preto je potrebné využívať ďalšie pomocné kritériá, ako je zápalová bolesť chrbtice, ktorá zvyšuje pravdepodobnosť včasnej diagnózy až na 14 %, a pri

prítomnosti pozitívnej rodinnej anamnézy, uveitídy, asymetrickej artritídy, entezitídy a prípadne dobrej odpovede na nesteroidové antiflogistiká pri bolestiach chrbta sa zvyšuje pravdepodobnosť AS až na 70 percent. Prítomnosť antigénu HLA-B27 a sakroiliitídy zvyšuje pravdepodobnosť diagnózy AS až na 95 percent. V ostatnom čase sa v diagnostike včasnej, najmä axiálnej formy AS využíva magnetická rezonancia (3). Za prediktívny faktor horšieho priebehu AS najmä počas prvých 2 rokov choroby sa považuje jej začiatok vo veku menej ako 16 rokov (pričom nález koxitídy zvyšuje riziko až 23-krát). Za ďalšie faktory horšieho priebehu sa pokladá prítomnosť periférnej artritídy, FW viac ako 30 mm/hod, zlá odpoveď na nesteroidové antiflogistiká, daktylitída a nález extraspinálnych prejavov, ako je uveitída, uretritída, psoriáza a zápalové črevné choroby (1).

Liečba

Cieľom liečby AS je potlačiť zápalový proces, zlepšiť a udržať fyzickú funkciu a predchádzať alebo potlačiť progresiu štruktúrneho poškodenia. Liečba AS je komplexná. Neoddeliteľnou súčasťou terapie je rehabilitácia, ktorá je nutná na udržanie správnej funkcie, zlepšenie pohyblivosti chrbtice, zmiernenie jej bolestivosti a stuhnutosti a na prevenciu vývoja jej deformít. Metaanalýzou 6 randomizovaných klinických štúdií, ktoré zahŕňali 561 pacientov s AS, sa potvrdilo, že cvičenie zlepšuje funkčnú schopnosť pacientov v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí necvičili, a dokázalo sa, že komplexná kúpeľná liečba je významne lepšia ako domáce cvičenia.

Medikamentózna liečba

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) patria medzi najčastejšie terapeutické prostriedky v liečbe ankylozujúcej spondylitídy. Na rozdiel od bežných analgetík majú aj antiflogistické a antipyretické vlastnosti. Účinne kontrolujú zápalový proces. Amor preukázal, že pozitívny účinok NSA je u 77 % pacientov ním postihnutých v porovnaní s účinnosťou len u 15 % pacientov s mechanickou bolesťou chrbtice. Spôsobujú rýchle zmiernenie klinických príznakov u pacientov s AS, avšak pri dlhodobom užívaní majú potenciálne nežiaduce účinky na gastrointestinálny trakt (GIT) (2). Základným mechanizmom protizápalového účinku NSA je zníženie syntézy prostaglandínov inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (COX), kľúčového enzýmu inflamačnej kaskády. Cyklooxygenáza existuje v 2 izoenzýmoch, ktoré majú úplne odlišné biologické vlastnosti a funkciu:

- COX-1 je konštitučný enzým, zodpovedný za tvorbu prostacyklínu, má protektívnu úlohu v sliznici žalúdka a duodéna,
- COX-2 je indukovaný enzým, zodpovedný za vznik prozápalových mediátorov.

Medzi ďalšie protizápalové mechanizmy NSA patrí aj inhibícia produkcie IL-1 a inhibícia syntézy metaloproteináz (MP). Nesteroidové antiflogistiká predstavujú zlatý štandard liečby ankylozujúcej spondylitídy. Liečba NSA u väčšiny pacientov s AS vedie k rýchlej úľave od bolesti, od rannej stuhnutosti a do istej miery aj k zlepšeniu funkcie (15). V ostatnom čase sa objavujú práce, ktoré poukazujú na priaznivé ovplyvnenie štruktúrneho postihnutia pri použití NSA u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou (32).

Pri AS sú COX-2 inhibítory rovnako účinné ako klasické nesteroidové antiflogistiká, čo potvrdila štúdia Dougadosa, kde porovnal účinok Celecoxibu a Ketoprofenu a nezistil významný rozdiel medzi ich účinnosťou (13). Otázkou zostáva dlhodobá liečba AS nesteroidovými antiflogistikami. Rudwaleit však preukázal, že kontinuálne podávanie NSA môže spomaliť rádiologickú progresiu v porovnaní s intermitentným podávaním (27). Wanders podobne potvrdil v dvojročnej štúdiu u 215 pacientov s AS spomalenie rtg progresie pri kontinuálnom podávaní NSA (45 %), kým u pacientov s intermitentným podávaním NSA 22 % (31). Napriek tomu však až 50 % pacientov s AS pri liečbe NSA a rehabilitácii je stále aktívnych.

Bazálna liečba

Existuje málo relevantných klinických štúdií, ktoré by potvrdili účinnosť DMARDs u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Nemáme žiadny dôkaz o skutočnom „chorobu modifikujúcom efekte“. Pri AS klasické DMARDs účinkujú zvyčajne pri periférnej forme, zriedkavo pri axiálnej forme choroby. Na rozdiel od reumatoidnej artritídy bazálna liečba pri AS je menej účinná. V bazálnej liečbe liekom voľby je sulfasalazín, ktorý je najlepšie preštudovaným liekom pri ankylozujúcej spondylitíde. Dougados potvrdil štatistickú účinnosť sulfasalazínu pri periférnej forme choroby, avšak účinok pri axiálnej forme nie je presvedčivý. Zvyčajne dochádza k poklesu reaktantov zápalu (14). Metotrexát, výborne účinný pri RA, nemá randomizovanú kontrolovanú štúdiu, ktorá by potvrdila jeho účinnosť pri ankylozujúcej spondylitíde. Existuje päť otvorených štúdií s neurčitými výsledkami, len s čiastočným efektom pri periférnej forme pri dávkovaní 7,5–10 mg týždenne. Haibel publikoval jednu otvorenú štúdiu u 20 pacientov s AS s 20 mg leflunomidu denne, u ktorých sa nezlepšili axiálne symptómy. Došlo však k nesignifikantnému poklesu počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov pri periférnej forme (17). V bazálnej liečbe sa sľubné výsledky pri AS ukazujú zavedením talidomidu. Jeho širšie zavedenie brzdí veľký počet nežiaducich účinkov, ako je periféra neuropatia, častá výrazná unavenosť, úporné bolesti hlavy a známa teratogenita, ktorá vylučuje

jeho použitie najmä u mladých jedincov, kde aktivita choroby zvyčajne býva najvyššia. Huang publikoval ročnú otvorenú štúdiu u pacientov s aktívnou AS pri dávkovaní talidomidu 20 mg denne. Zistil signifikantný pokles sedimentácie a komplexných ukazovateľov aktivity a funkcie. Mechanizmus účinku talidomidu spočíva v selektívnej inhibícii TNF alfa na úrovni transkripcie mRNA a inhibície NF kapa B (20). Ďalším bazálnym antireumatikom v liečbe AS je uvádzaný pamidronát. Zatiaľ existujú kontroverzné údaje o chorobe modifikujúcom efekte pri ankylozujúcej spondylitíde. Existujú dve otvorené a jedna kontrolovaná štúdia, ktoré potvrdili signifikantný účinok pri AS a dve otvorené štúdie s minimálnym efektom pri ankylozujúcej spondylitíde (23). Výhodou použitia pamidronátu pri AS je ovplyvnenie i sekundárnej osteoporózy, ktorá patrí do klinických prejavov ankylozujúcej spondylitídy.

Glukokortikoidy sa používajú, na rozdiel od reumatoidnej artritídy, pri AS zriedkavo. Systémová aplikácia je účinná len u niektorých pacientov s AS, indikované sú v intraartikulárnej forme pri periférnej artritíde, zriedkavo sa využívajú na ovplyvnenie aktívnych entezitíd v kombinácii s lokálnymi anestetikami. Intramuskulárna aplikácia nie je indikovaná. V individuálnych prípadoch pri vysokej aktivite choroby sa môže využívať pulzná liečba. Na objektivizáciu účinku glukokortikoidov pri AS chýbajú kontrolované štúdie (15).

Biologická liečba

V ostatných rokoch sa i pri AS začala využívať anti-TNF liečba. Dôvodná sa myslelo, že AS je imunologicky nemá choroba, avšak v štúdiách pri použití materiálov z biopsie SI-kĺbov pri AS sa zistila zvýšená expresia TNF-alfa, IL-6 a TGF-beta. Zaujímavosťou je, že v skorých štádiách AS sú vyššie koncentrácie TNF-alfa ako TGF-beta a v neskorších štádiách vyššie koncentrácie TGF-beta ako TNF-alfa. Potvrdilo sa, že TNF-alfa je dôležitým cytokínom v liečbe AS, a preto táto liečba je odôvodnená. Zvýšené koncentrácie TNF-alfa pri AS sa zistili najmä v synoviovej membráne SI-kĺbov a v sére u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Pri zvýšených koncentráciách TNF-alfa prirodzené solubilné receptory nie sú schopné neutralizovať prozápalovú aktivitu, TNF-alfa sa viaže na receptory rôznych buniek a spúšťa kaskádu zápalových dejov s následnou deštrukciou tkanív. Anti-TNF liečba môže neutralizovať zvýšené koncentrácie TNF-alfa, a tým výrazne ovplyvní zápalový proces pri ankylozujúcej spondylitíde (4, 9, 16). V súčasnej dobe máme na biologickú liečbu AS k dispozícii štyri preparáty Infliximab, Etanercept, Adalimumab a Anakinru (IL-1Ra). Na zavedenie anti-TNF liečby pri AS existuje medzinárodný konsenzus, kde je potrebná správna definitívna diagnóza AS, ďalej zlyhanie konvenčnej liečby, t. j. dvoch

NSA pri axiálnej forme a Sulfasalazín pri periférnej forme, pretrvávanie vysokej aktivity choroby dlhšie ako 3 mesiace – BASDAI viac ako 4 a pozitívny názor experta pre ankylozujúcu spondylitídu. Podstatné zlepšenie choroby sa hodnotí podľa kompozitného indexu BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), ktorý pozostáva z nasledujúcich parametrov: celková slabosť a únava za predchádzajúci týždeň, celková bolesť v axiálnych častiach tela, bolesť alebo opuch periférnych kĺbov za predchádzajúci týždeň, bolesť úponov vyvolaná tlakom v akejkolvek lokalite, intenzita a trvanie rannej stuhnutosť, pričom kritériom vyššej aktivity je hodnota BASDAI 4 a viac. Expert pre AS je lekár, ktorý dlhodobo pracuje s chorými na ankylozujúcu spondylitídu, má skúsenosti s biologickou liečbou, je schválený príslušnou reumatologickou spoločnosťou. Hodnotí okrem klinického vyšetrenia reaktanty zápalu, rtg progresiu a prípadne magnetickú rezonanciu, ktorá môže poukazať na pokles zápalu v oblasti chrbtice, prípadne iné parametre (5).

Pre anti-TNF liečbu sa profilujú pacienti s vysokou aktivitou choroby s rezistenciou na konvenčnú liečbu a so zlými prognostickými ukazovateľmi, ďalej pacienti s kratším trvaním choroby, relatívne s dobrou funkčnou schopnosťou a zvýšenými reaktantmi zápalu najmä CRP. Rudwaleit preukázal štatisticky lepšiu odpoveď na biologickú liečbu u pacientov s trvaním AS do 10 rokov (73 %), menšiu medzi 10 – 20 rokom trvania choroby (52 %) a pri trvaní nad 20 rokov len 31 % účinnosť. Podobne parciálna remisia sa pozoruje častejšie u pacientov s trvaním choroby do 10 rokov, pričom pri trvaní viac ako 20 rokov sa vyskytuje len zriedkavo (27).

Prvé použitie anti-TNF liečby s použitím preparátu infliximab (Remicade) publikoval Braun v r. 2002. Ide o monoklonovú chimerickú protilátku, ktorá má na Fc fragmente IgG1 nadviazaný myšací Fab-fragment. Odporúčené dávkovanie je 5mg/kg hmotnosti v intervale 0, 2, 6 a každých 6 týždňov v pomalej i. v. infúzií. V Braunovej dvojito slepej randomizovanej a placebom kontrolovanej štúdií s preparátom Remicade v dávkovaní 5 mg/kg hmotnosti v 6-týždňových intervaloch došlo u pacientov k výraznému poklesu aktivity ochorenia už v druhom týždni podávania. Pokles BASDAI bol štatisticky významný. Podobne došlo k zlepšeniu funkcie meranej kompozitným indexom BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) a röntgenologicky sa nepozorovala progresia choroby (6).

Z ďalších preparátov anti-TNF liečby bol použitý etanercept (Enbrel). Ide o ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora nadviazaného na Fc-fragment IgG1. Podáva sa v dávke 25 mg 2-krát týždenne, event. 50 mg 1-krát týždenne s. c. s rovnakou účinnosťou. V pilotnej klinickej štúdií

Davisa sa pri liečbe etanerceptom pozorovalo 59 % zlepšenie. Účinok etanerceptu v Davisovej štúdií pretrvával aj po 96 týždňoch podávania (12). Jeho účinnosť pri axiálnej forme AS je rovnaká ako pri infliximabe, avšak v niektorých klinických štúdiách sa pozorovala nižšia pri extraspinálnych, najmä enteropatických prejavoch ankylozujúcej spondylitídy.

V ostatnom čase sa registroval pre liečbu AS ďalší biologický preparát adalimumab (Humira). Ide o plne humánnu monoklonálnu protilátku IgG1, ktorá neobsahuje myšacie bielkoviny, čím sa zvyšuje bezpečnosť liečby. Podáva sa v dávke 40 mg raz za 2 týždne s. c. Jeho účinnosť preukázala Heibelova štúdia s podobnými výsledkami ako pri iných biologikách (18). Efekt terapie pretrvával aj po 52 týždňoch liečby. Účinok liečby sa pozoroval aj u pacientov s kompletnou ankylozou chrbtice (11).

Pri liečbe anakinrou (IL-1Ra) existujú dve otvorené štúdie. Ide o receptorového antagonistu interleukínu 1, ktorý sa aplikuje v dávke 100 mg s. c. denne. Obe klinické štúdie zahŕňali pomerne malý počet pacientov. Prvá, Tanova štúdia, potvrdila účinnosť preparátu anakinra po troch mesiacoch podávania, v druhej, Heibelovej štúdií došlo síce k zmierneniu klinických symptómov, avšak vzhľadom na malý počet pacientov bolo toto štatisticky nevýznamné (19, 28).

Napriek významnej účinnosti novej biologickej liečby je potrebné upozorniť aj na možné nežiaduce účinky. Medzi najzávažnejšie patrí zvýšený výskyt infekcií, aktivácia latentnej tuberkulózy, malignity, alergické reakcie, zriedkavo demyelinizačná choroba, lupus like syndróm a ďalšie. Neodporúča sa takáto liečba tehotným a dojčiacim matkám.

Záver

Ankylozujúca spondylitída predstavuje závažnú zápalovú reumatickú chorobu, ktoré vedie k výraznej distabilite pacientov a často skracaie ich život. Doterajšie liečebné postupy ovplyvňovali len symptómy pacientov bez významného ovplyvnenia rádiologickej progresie choroby. Lepšie pochopenie patogenezy AS viedlo k zavedeniu nových terapeutických postupov s výrazným ovplyvnením aktivity a funkčného stavu chorých. Doterajšie výsledky nielen otvorených a kontrolovaných klinických štúdií s biologikami ukázali, že anticytokinová liečba má svoje pevné miesto v liečbe aktívnych foriem ankylozujúcej spondylitídy. Anti-TNF liečba nielen zmiernuje aktivitu choroby, ale ako sa ukazuje, môže priaznivo ovplyvniť aj rozvoj jej progresie. Otvorenou ostáva otázka nielen optimálneho postupu liečby, ale aj dávkovania a predchádzania výskytu nežiaducich účinkov.

MUDr. Daniel Žlnay, CSc.

Národný ústav reumatických chorôb
Nábrežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany
e-mail: zlnay@nurch.sk

Literatúra

1. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropaties. *J Rheumatol*, 21, 1994; 10: 1883–1887.
2. Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Roux H, Benhamou C, Blotman F, Pattin S, Paolaggi JB, Duguesnoy B. Are classification criteria for SpA usefull as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*, 62; 1995: 10–15.
3. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Clin Rheumatol*, 16, 2002; 4: 573–604.
4. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use o immunohistologic and insitu hybridisation techniques int the examination of sacroiliac joint biopsy sepciment from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 38, 1995, č. 4, s. 499 – 505.
5. Braun, J., Davis J, Dougados M, Sieper J, Van Der Linden S, Van Der Heijde D. ASAS WORKING GROUP: First update of the international ASA consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rehum Dis*, 65, 2006; 3: 316–320.
6. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 359, 2002; č. 9313: 1187–1193.
7. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 38, 1995; 4: 499–505.
8. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondyloarthropaties in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*, 41, 1998; 1: 58–67.
9. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropaties. *Curr Opin Rheumatol*, 8, 1996; 4: 275–287.
10. Canete JD, Llana J, Collado A, Sanmarti R, Gaya A, Gratacos J, Blay M, Munoz-Gomez J. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropaty. *Br J Rheumatology*, 36, 1997; 1: 38–42.
11. Davis J, Luo MP, Zeidler H, Matsumoto A, Dijkmans BAC, Salvarani C, Veys E, Wong R, Van Der Heijde D. Adalimumab reduces pain and fatigue in ankylosing spondylitis (as) patients-results from the atlas trial. *Ann Rheum Dis*, 65, 2006, suppl. II, s. 213, EULAR 2006, Amsterdam, Abstract THU0317.
12. Davis JC JR, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W. ENBREL ANKYLOSING SPONDYLITIS STUDY GROUP: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum*, 48, 2003; 11: 3230–3236.
13. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van Der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, in ankylosing spondylitis: a placebo and conventional NSAID controlled study. *Arthritis Rheum*, 44, 2001; 1: 180–185.
14. Dougados M, Van Der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huttfield B, Juhlin R, Veys E, Zeidler H, Kvien TK, Olivieri I, Dijkmans B. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropaty. A randomised, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum*, 38, 1995; 5: 618–627.
15. Dougados M, Dijkmans B, Khan MA, Maksymowych W, Sj van der Linden, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 61, 2002; (Suppl. 3): iii40–iii50.
16. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llana J, Molina R, Ballest AA, Munoz-Gomez J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alfa, IL-1 beta, INF-gama) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*, 33, 1994; 10: 927–931.
17. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 64, 2005; 1: 124–126.
18. Haibel H. Adalimumab reduces symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*, 54, 2006; 2: 678–681.
19. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun R J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*, 64, 2005; 3: 296–298.
20. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 46, 2002; 3: 249–254.
21. Kahn MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman WH. *Rheumatology*. Elsevier Limited, 2003: 1183–1192.
22. Maksymowych WP. Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman WH. *Rheumatology*. Elsevier Limited, 2003: 1183–1192.
23. Maksymowych W, Singh R, Menon Y, Cuchacovich R, Espinoza LR. A 6-month randomised, controlled, double-blind, dose response comparison of i.v. pamidronate (60 mg vs. 10 mg) in the treatment of NSA refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 48, 2003; 2: 583–584.
24. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*, 15, 1998; 7: 1109–1114.
25. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, Fernandes JC, Martel-Pelletier J. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum*, 40, 1997; 6: 1012–1019.
26. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun S, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alfa blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 63, 2004; 6: 665–670.
27. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early AS, do we need new criteria? *Arthritis Rheum*, 52, 2005; 4: 1000–1008.
28. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, Mc Gonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*, 63, 2004; 9: 1041–1045.
29. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Dewoody K, Williamson P, Braun J. Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomised, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 52, 2005; 2: 582–591.
30. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 27, 1984; 4: 361–368.
31. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis: a randomised clinical trial. *Arthritis Rheum*, 52, 2005; 6: 1756–1765.
32. Ward MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal anti-inflammatory drugs do more than treat symptoms? *Arthritis Rheum*, 52, 2005; 6: 1634–1636.
33. Žlnay D, Matejička F, Rovenský J. Ankylozujúca spondylitída. In: Rovenský J, Pavelka K. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta 2000: 395–409.

ALGEZIOLÓGIA

Kolektív autorov:

Dušan Broďáni, Stanislav Fabuš, Darina Hasarová, Karol Hornáček, Róbert Illéš, Hedviga Jakubíková, Karol Kralinský, Marta Kulichová, Igor Martuliak, Ľubomíra Nemčíková, Petr Slovák, Juraj Šteňo, Alena Šulajová, Jozef Šurkala, Peter Turčáni, Zuzana Turčániová

Algeziológia je prvou knihou svojho druhu u nás. Kniha podáva prehľadne súčasné poznatky o patofyziológii, farmakológii a farmakoterapii, diagnostike a zásadách liečby bolesti. V špeciálnej časti pojednáva o syndromológii bolesti.

Kniha je prehľadne členená na všeobecnú a špeciálnu časť, obsahuje 300 strán odborného textu, 39 obrázkov a 71 tabuliek. V časti farmakologickej sú uvedené SPC základných liekov používaných v liečbe bolesti.

Vydalo EDIS – vydavateľstvo Žilinskej univerzity v Žiline v edičnom rade MONOGRAFIE ako svoju 2069 publikáciu, vydanie prvé, ISBN 80-8070-445-7.

Objednávajte na adrese:

EDIS – vydavateľstvo Žilinskej univerzity v Žiline, Hurbanova 15, 010 26 Žilina

