

Tab. 4. Prehľad liekov používaných v terapii reumatoidnej artritídy

Syntetické DMARD	Konvenčné (csDMARD)	metotrexát, leflunomid, sulfasalazín, hydroxychlorochín	
	Cielené (tsDMARD)	tofacitinib, baricitinib, upadacitinib	
Biologické lieky	Originálne (boDMARD)	inhibítory TNF- α	infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
		inhibítory IL-6	sarilumab, tocilizumab
		Inhibítory IL-1 β /IL-1	canakinumab/anakinra
		anti-CD20	rituximab
		anti-CTLA4	abatacept
	Biosimilárne (bsDMARD)	inhibítory TNF- α	infliximab, etanercept, adalimumab
		anti-CD20	rituximab

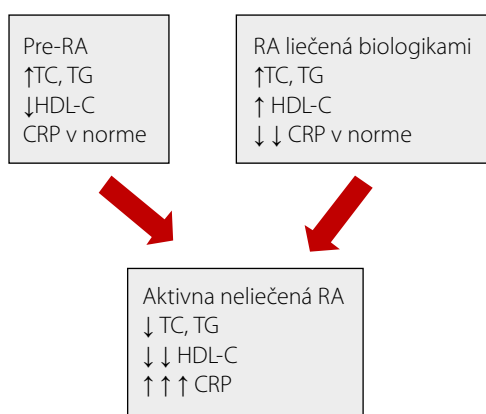
TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor α , IL-6 – interleukín 6, IL-1/1 β – interleukín 1/1 beta, CD 20 – B-lymfocytový antigén CD 20, CTLA-4 – antigén 4 cytotoxických T-lymfocytov (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)

kantnej redukcii KV rizika v závislosti od dávky (účinnosť sa preukázala len pri vyššom dávkovaní 300 mg subkutánne každé tri mesiace), avšak bez efektu na hladiny lipidov. Canakinumab síce redukoval hodnoty glykovaného hemoglobínu do 9 mesiacov u pacientov s prediabetom, ale bez efektu na redukcii vzniku diabetes mellitus po 48 mesiacoch (15). Z uvedeného vyplýva, že na vzniku diabetu sa pravdepodobne podieľajú aj iné signálne dráhy sprostredkované nielen IL-1 β .

Blokátory IL-6 receptoru taktiež disponujú silným protizápalovým efektom pri liečbe RA. Účinnosť na zníženie glykovaného hemoglobínu bol preukázaný u sarilumabu v kombinácii s csDMARDs (u pacientov s RA alebo bez diagnózy diabetes mellitus). Taktiež tento preparát znižoval hodnotu glykémie nalačno u pacientov s RA a diabetes mellitus 2. typu (16). Pravdepodobne zvýšené hodnoty IL-6 úzko súvisia s rozvojom inzulínovej rezistencie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Podobné výsledky boli preukázané s tocilizumabom, ktorý zlepšuje inzulínovú senzitivitu inhibíciou IL-6.

Vplyv biologickej liečby RA na lipidový profil

V predklinickom štádiu je lipidový profil u pacientov s RA normálny alebo sú mierne elevované hladiny celkového cholesterolu, LDL a triacylglycerolov, s nižšou koncentráciou HDL. Progresia ochorenia do klinicky manifestného stavu vedie k strate svalovej hmoty a podkožného tuku s nárastom objemu viscerálneho tuku. Pravdepodobne táto katabolická viscerálna obezita so zachovaným BMI vedie k poklesu týchto jednotlivých zložiek lipidov (obr. 1). Liečba RA a potlačenie zápalovej aktivity síce vedie k ich opätovnému nárastu, avšak bez zvýšenia KV rizika.

Obr. 1. Zmena lipidového profilu zmenou aktivity reumatoidnej artritídy. Upravené podľa (17)

Liečba TNF inhibítormi je asociovaná so vzostupom hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a HDL-cholesterolu, neovplyvňuje hodnoty LDL-cholesterolu a aterogénny index. V niektorých prácach bolo preukázané zníženie pomeru apolipoproteín B/A (18). Ďalšie štúdie popisujú pri liečbe TNF inhibítormi a csDMARDs (hlavne metotrexátom) zvýšenie jednotlivých lipidových komponentov, aj HDL-cholesterolu a zlepšenie pomeru celkový cholesterol/HDL-cholesterol (1).

Po zahájení liečby blokátormi IL-6 receptoru (IL-6Ri) dochádza k poklesu CRP, ale aj k výraznému vzostupu lipidov (celkový cholesterol, HDL, LDL, triacylglyceroly), ktoré dobre reagujú na hypolipidemickú terapiu. Počas sledovania pacientov pomery LDL/HDL a celkový cholesterol/HDL boli stabilné, podobne aj pomer apolipoproteín B/A, ktorý je silným prediktorom KV rizika. Dlhodobé štúdie nepreukázali vyššie KV riziko u pacientov liečených tocilizumabom napriek vyšším hodnotám lipidov. Zatiaľ nie je úplne objasnené, akým mechanizmom blokáda IL-6 zasahuje do lipidového metabolizmu. McInnes a kol. tiež skúmali kvantitatívnu zmenu HDL častice, ktorá spočíva v jej praznivej, antiinflatórej modifikácii pri tejto terapii. Signifikantné zníženie lipoproteínu „a“ ako nezávislého rizikového faktora KV ochorenia však bolo preukázané aj po mesačnom trvaní liečby a toto zníženie pretrvávalo počas ďalšieho trvania terapie (19). Úloha týchto zmien v dopade na celkové KV riziko zostáva nejasná. Jednotlivé komponenty lipidového profilu by mali byť hodnotené podľa odporúčaní EULAR (European League Against Rheumatism), ak je choroba stabilná alebo v remisii (1).

Liečba reumatoidnej artritídy u obeznych pacientov

Obezita má priamy efekt na prebiehajúci zápal prostredníctvom produkcie adipokínov a proinflatórných cytokínov tukovým tkanivom, vplyva aj na efekt liečby ovplyvňovaním farmakokinetiky biologík. Keďže csDMARDs ako aj bDMARDs signifikantne redukovávajú KV riziko, je v súčasnosti snaha o voľbu správneho preparátu v prvej línii liečby a určenie tzv. prediktívnych faktorov účinnosti terapie. Podľa dostupných dát je nižšia pravdepodobnosť dosiahnutia remisie u obeznych pacientov pri terapii preparátmi csDMARD a TNFi, kým pri liečbe abataceptom, rituximabom a IL-6Ri sa nepozoroval rozdiel efektu liečby u pacientov podľa BMI. Tento efekt sa vysvetľuje tým, že vyššia telesná hmotnosť je asociovaná so zvýšeným klírens anti-TNF preparátov, čím dosahujú nižšie sérové koncentrácie a kratší polčas lieku. Tento fenomén sa označuje ako „antigenic sink“.