

# Přístupy k léčbě bolesti u pacientů s revmatoidní artritidou

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Revmatologický ústav, Praha

**Souhrn:** Obsahem článku je systematický přehled farmakologických prostředků k léčbě bolesti u revmatoidní artritidy (RA). Základním stavebním kamenem protizánětlivé léčby je aplikace biologických léků či cílených chorobu modifikujících léků (DMARD). Tyto léky přinesly zcela novou kvalitu do protizánětlivé léčby RA. Nicméně i při dobrém protizánětlivém efektu a navození stavu nízké aktivity či remise zůstává až třetina pacientů ve stavu neakceptovatelné bolesti. Na experimentálních modelech artritidy bylo zjištěno, že inhibitory JAK mohou kromě protizánětlivého účinku ovlivňovat i tzv. periferní i centrální senzitivizaci, a tím snižovat úroveň bolesti a eventuálně i alodynii. Tyto experimentální poznatky byly prokázány i v humánní medicíně, a to v komplexu studií SELECT s upadacitinibem u různých forem RA. Díky výrazným analgetickým schopnostem, které jsou nad rámec protizánětlivého účinku, může upadacitinib (Rinvoq) představovat novou a pacienty ceněnou alternativu chorobu modifikující léčby u pacientů s aktivní RA.

**Klíčová slova:** revmatoidní artritida, biologická a cílená léčba, upadacitinib

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které výrazně snižuje funkční schopnosti, zhoršuje kvalitu života a také zkracuje střední délku života svých nositelů. Bolest je nejdůležitějším symptomem RA, přivádí nemocného k lékaři a je součástí diagnostického procesu RA. Pokud analyzujeme přání a očekávání, která má pacient od léčby RA, pak úleva od bolesti je většinou na prvním místě. Proto je také úleva od bolesti vždy součástí hodnocení účinnosti léčby a v širším kontextu se pak řadí mezi tzv. pacientem reportované ukazatele (patient reported outcomes, PRO) [1].

Nejúčinnějšími léky RA jsou bezesporu biologické DMARD a cílené syntetické DMARD, při jejichž aplikaci je možné dosahovat remise či alespoň stavu nízké aktivity nemoci, jak je např. uvedeno ve strategii léčba k cíli (treat to target, T2T). Nicméně přítomnost bolesti je nejčastější příčinou nedosažení remise např. při použití kritéria Booleanské remise, která je poměrně přísná [2]. Při použití mírnějšího kritéria remise DAS 28 (CRP) má pak na druhé straně řada pacientů, kteří tato kritéria splňují, stále bolesti.

Bolest u RA bývá zjednodušeně vnímána jako bolest zánětlivá a nociceptivní. Bolest u artritidy je však komplexní a prozánětlivé mediátory ovlivňují bolest několika různými mechanismy. U zánětlivé artritidy je bolest výsledkem interakce mezi kloubní patologií (synovitidou) a dysregulací signálního zpracování v periferním i centrálním nervovém systému [3]. Bolest u zánětlivé artritidy zahrnuje molekulární interakce mezi imunitním a nervovým systémem. Prozánětlivé cytokiny, jako jsou IL-6, TNF $\alpha$ , IL-17 a IL-1 $\beta$ , jednak přímo stimulují zánětlivé mediátory (např. prostaglandiny), jednak působí přímo na nervová zakončení a zvyšují senzitivitu neuronů na bolest při určitých stimulech v procesu, který nazýváme periferní senzitivizací.

Poškození tkání a nervů vedou k periferní senzitivizaci, která pak vede k senzitivizaci centrální. Dochází ke stavům hyperalgie, spontánní bolesti a alodynii. Chronická zánětlivá bolest je tedy již komplexní a má charakteristiky jak bolesti nociceptivní,

tak neuropatické. Centrální senzitivizace také může vyvolávat fibromyalgii, která se vyskytuje až u 20 % pacientů s RA.

V prospektivní studii měli pacienti s RA a konkomitantní fibromyalgií vyšší ukazatele aktivity (DAS 28, SDAI, CDAI a HAQ) než pacienti bez fibromyalgie [4]. Fibromyalgie zhoršuje na zdraví závislou kvalitu života (HRQoL), spánek a náladu pacienta. Používané DMARD primárně cílí na zánětlivé pochody, které nemusejí ovlivňovat potřeby pacientů s RA a konkomitantní fibromyalgií.

## Bolest u pacientů s revmatoidní artritidou léčených biologickými chorobu modifikujícími léky

Je nutné konstatovat, že i když je zánět plně kontrolován, pacienti nemusejí mít dostatečnou úlevu od bolesti, protože k ní mohou přispívat i nezánnětlivé mechanismy. Centrální senzitivizace a neuropatická bolest byly zmíněny výše, ale dalšími mechanismy mohou být mechanická bolest při strukturálních poškozeních a anatomických změnách u pacientů s pokročilou RA.

Ve studii SWEFOT (n = 405) u pacientů s časnou RA mělo po dvou letech 12 % pacientů stále neakceptovatelnou bolest, přestože byl výrazně potlačen zánět [5]. V další kohortové studii, kde bylo 83 pacientů léčeno bDMARD (a 38,7 % mělo remisi), mělo stále 38 % pacientů bolesti vyšší než 40 mm na VAS [6]. Vyšší bolest přitom byla signifikantně korelována s aktivitou (DAS 28), funkcí (HAQ) a depresí (skóre HAD).

## Role JAK signalizace při periferní i signální senzitivizaci

Janus kinázy (JAK) patří do rodiny tyrosinkináz a zprostředkují tzv. signální transdukcii, která spočívá v indukci transkripce STAT, která indukuje genovou aktivaci vedoucí k syntéze prozánětlivých mediátorů [7].

V současnosti jsou známy čtyři JAK – JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2. K aktivaci JAK dochází po navázání příslušného ligandu (cytokinu) na povrch buňky a následné aktivaci intracelulární části receptoru cytokinu a následné fosforylaci a aktivaci JAK.

**Tabulka 1** Selektivita inhibitorů JAK.

| První generace |            |
|----------------|------------|
| Tofacitinib    | JAK1, JAK3 |
| Baricitinib    | JAK1, JAK2 |
| Druhá generace |            |
| Filgotinib     | JAK1       |
| Upadacitinib   | JAK1       |
| Itacitinib     | JAK1       |
| PF-04965842    | JAK1       |
| Decernotinib   | JAK3       |
| PF-06651600    | JAK2       |
| BMS-986165     | TYK2       |
| PF-06700841    | TYK2, JAK1 |

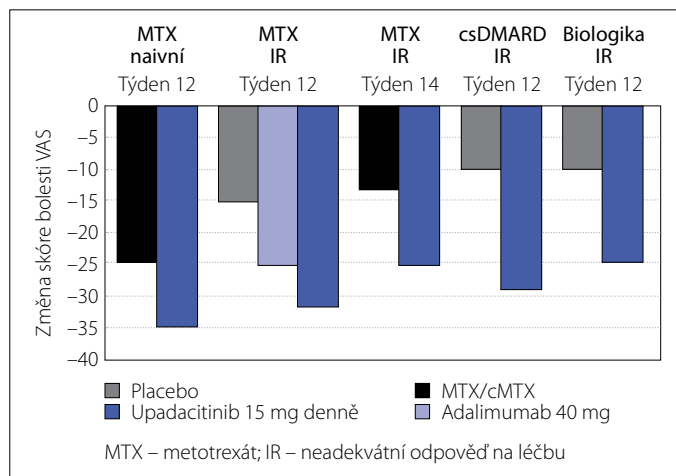
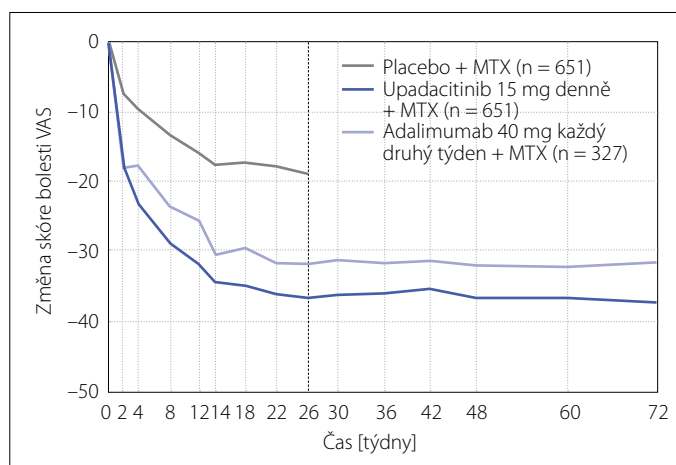
Byly syntetizovány inhibitory JAK, které reverzibilně inhibují fosorylaci JAK. Jedná se o chemicky malé molekuly, které působí intracelulárně. JAK-STAT cestu využívá řada cytokinů (IL-2, IL-6, IL-12, IL-25, IL-23), ale některé nikoli (IL-1, IL-17 a TNF $\alpha$ ). Uvnitř buňky působí JAK po aktivaci receptoru v tandemech jako heterodimery, např. JAK1 a JAK2, JAK1 a JAK3 nebo JAK1, TYK2. Zatím není jasné, jak vysoká selektivita JAK je optimální pro protizánětlivý účinek a absenci nežádoucích účinků (NÚ).

Pro klinické použití je zatím registrováno pět JAK inhibitorů, přičemž tofacitinib je inhibitor JAK1 a JAK3, baricitinib JAK1, JAK2, upadacitinib a filgotinib JAK1 a peficitinib JAK1, JAK2, JAK3. Protizánětlivý účinek JAK inhibitorů byl zkoušen jednak v revmatologii (RA, SpA), gastroenterologii (IBD) a v kožním lékařství (psoriáza, atopická dermatitida). Nynější oficiální registrace jsou uvedeny v tab. 1 [8].

Kromě protizánětlivého účinku inhibice JAK signalizace bylo ale zjištěno, že inhibice JAK1–3, může redukovat bolest ještě před změnami periferní zánětlivé aktivity. Na zvířecích modelech artritidy bylo prokázáno, že inhibice JAK/STAT redukuje expresi celé rodiny cytokinů IL-6 a NF- $\kappa$ B, což vede k redukcí kloubních destrukcí, ale také alodynií [9].

### **Snížení intenzity bolesti při aplikaci upadacitinibu v indikaci revmatoidní artritidy**

Upadacitinib je vysoce selektivní inhibitor JAK, který byl zkoušen u RA, psoriatické artritidy a axiálních spondyloartritid. U RA byly provedeny randomizované kontrolované studie u celého spektra pacientů s RA, tzn. u metotrexát (MTX) naivních (SELECT EARLY), MTX selhávajících (SELECT COMPARE, SELECT MONOTHERAPY), u csDMARD selhávajících (SELECT NEXT) a u TNF selhávajících (SELECT BEYOND) [10–14]. Ve všech studiích byla bolest výrazněji potlačena než po placebo (obr. 1). Potlačení intenzity bolesti bylo navíc velmi rychlé, prakticky již po druhém týdnu (obr. 2). Pokles bolesti byl numericky významnější než u aktivního komparátoru adalimumabu. Úleva od bolesti byla také větší, než by odpovídalo vlastnímu protizánětlivému účinku. Provedená analýza ukázala, že současné podávání glukokortikoidů (GK) ve studiích s upadacitinibem nemělo vliv na snížení bolesti a dosažení cílů léčby.

**Obrázek 1** Léčba upadacitinibem zlepšila bolest u pacientů s revmatoidní artritidou oproti placebu u všech testovaných populací. Upraveno podle [12–14, 24].**Obrázek 2** Rychlé zlepšení bolesti u pacientů s revmatoidní artritidou léčených metotrexátem a upadacitinibem oproti metotrexátu (MTX) v monoterapii. Upraveno podle [24].

### **Praktická léčba bolesti v běžné klinické praxi**

Léčba pacientů s RA s perzistující bolestí je stále pro revmatologa problémem. Důkazem závažnosti problému je i fakt, že EULAR vydal Doporučení pro léčbu bolesti u zánětlivé artritidy [15]. Důležité jsou již body hodnocené jako nadřazené principy. Zásadním bodem je již hodnocení příčin přetrvávající bolesti: zda převažuje nedostatečně kontrolovaný zánět, nebo již vzniklé destrukce kloubů. Léčba bolesti musí být komplexní a sestávat z léčby farmakologické i nefarmakologické včetně edukace.

Nicméně léčba farmakologická je při léčbě bolesti u RA nejdůležitější. Principiálně nejdůležitějším postupem je maximální potlačení zánětlivé aktivity a navození stavu remise. Máme dnes k dispozici širokou paletu DMARD biologických i syntetických, které umožňují stavu nízké aktivity docílit. Kromě vhodného výběru DMARD je důležitá i strategie léčby. Výrazný analgetický účinek JAK inhibitorů zmíněný výše je jistě velmi vítán.

Kromě farmakologické léčby jsou důležité i prostředky nefarmakologické léčby. Na prvním místě se dnes uvádí edukace pacientů, která prokazatelně zlepšuje adherenci pacientů k léčbě

a také výsledky léčby. Kromě ústních a písemných edukačních materiálů se dnes stále více uplatňují formy elektronické a distanční. Důležité jsou cvičení a rehabilitační léčba, režimová opatření včetně redukce váhy u obézních. Dále pak psychologické a sociální intervence a také zlepšení spánku, pokud je zvláště ovlivňován bolestí.

Nicméně rehabilitační léčba či cvičení mohou být komplikovány či zcela znemožňovány přítomnou bolestí, takže farmakologická léčba je nutná. Italská studie administrativní databáze používání léků u RA ukázala, že pacienti s RA užívají kromě DMARD řadu léků, přičemž nejčastější jsou nesteroidní antirevmatika (60 %), dále GK (58 %) a analgetika (19 %) [16].

### Nesteroidní antirevmatika

Pozice NSA v léčbě RA se mění. Zatímco před čtyřiceti lety byla doporučována jako lék první linie léčby RA, dnes je používáme spíše jako lék doplňkový a lapidárně řečeno čím méně, tím lépe, i když praxe ukazuje stále relativně časté používání. Zdá se ale, že většina pacientů užívá NSA nepravidelně a na principu on demand.

Hlavní námitkou proti NSA je jejich toxicita při dlouhodobém podávání. Na konci minulého století se řešila především otázka tzv. NSA indukované gastropatie, kam patřily dyspepsie, GIT krvácení a perforace. Zdá se, že problém NSA gastropatie se u RA pacientů poněkud zmenšil, a to díky sníženému používání, aplikací COX selektivnějších léků, modernějších farmakologických forem a aplikací PPI inhibitorů. Naopak se více diskutuje problematika kardiovaskulární toxicity NSA. Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo zjištěno u pacientů s RA užívajících COX-2 selektivní, ale i COX neselektivní NSA [17].

### Opioidy

Další skupinou léků používaných k léčbě bolesti u RA jsou opioidy. V kohortové studii v USA bylo zjištěno, že je používá 33–40 % pacientů s RA, což bylo určitým překvapením [18]. Opioidy nemají protizánětlivý účinek, a proto jistě nejsou optimálním lékem pro RA. Výše zmíněná studie ukázala, že opioidy používají pacienti se silnější bolestí, mladšího věku, více ženy s bolestí v zádech, fibromyalgií a depresí. Dále bylo používání opioidů asociováno se silněji reportovanou bolestí, vyšším HAQ skóre, používáním GK, csDMARD a tsDMARD a zvýšeným rizikem hospitalizace [19].

Více se používají slabé opioidy, které mohou mít u části pacientů s RA efekt, ale evidence o jejich účinnosti je celkově slabá. I slabé opioidy mohou mít řadu NÚ (nauzea, zvracení, malátnost, motání hlavy, zácpa). Tyto NÚ a dále vznik závislosti jsou hlavními překážkami používání silných opioidů.

V současnosti lze pozorovat především v USA výrazný odklon od používání silných opioidů v léčbě chronické nemalígní bolesti.

### Glukokortikoidy

Dalším lékem, který může ovlivňovat bolest u RA, jsou GK. Mechanismus účinku, kterým GK ovlivňují bolest, je dobře charakterizován a jsou popsány celkem čtyři možné cesty [20]. První cestou je klasický genomický efekt vyvolaný aktivací cytosolického glukokortikoidního receptoru, druhým mechanismem je pak sekundární non-genomický efekt vyvolaný cytosolickým GK receptorem. Třetím mechanismem je na membránu vázaným GK receptorem zprostředkovaný non-genomický efekt, čtvrtým pak nespecifický non-genomický efekt vyvolaný interakcí s buněčnými membránami.

Dle doporučení EULAR by měly být GK součástí první léčebné strategie aktivní RA v kombinaci s MTX [21]. Důvodem pro toto doporučení je fakt, že protizánětlivý efekt kombinace GK a MTX je poměrně rychlý. Dále pak to, že tato kombinace byla účinnější ve zpomalení rentgenové progresy RA. Podávání GK by však mělo být časově omezeno na tři měsíce. To se však většinou neděje, takže studie z registrů ukazují, že dlouhodobě je na léčbě GK až 60 % pacientů s aktivní RA. Dlouhodobé podávání GK je však spojeno s řadou NÚ, jako je zvýšené riziko infekcí, osteoporózy a jejich komplikací, zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a mortalitou.

Synergický efekt GK s léčbou JAK inhibitory byl hodnocen ve studiích s upadacitinibem [22] a tofacitinibem [23]. Klinický efekt JAK inhibice a především ovlivnění bolesti byly v obou studiích stejné v kombinaci s GK nebo bez současně podávaných GK. Týkalo se to ve studiích u širokého spektra RA/MTX naivní, MTX selhávající, TNF selhávající, a to monoterapie JAK nebo jeho kombinace s MTX.

Dalším příznivým výsledkem léčby JAK inhibitory může být tzv. kortikoidy šetřící efekt, kdy výrazné potlačení aktivity RA JAK inhibitory může umožňovat snížení dávky GK.

### Závěr

Přestože nové biologické léky přinesly výrazné zlepšení při potlačení zánětlivé aktivity RA, u části pacientů přetrvávají bolesti, někdy hodnocené i jako neakceptovatelné. Proto je nutné přivítat, že nové cílené syntetické DMARD ze skupiny JAK inhibitorů, a především pak upadacitinib, vykazují v randomizovaných studiích výrazné analgetické účinky, pravděpodobně nad rámec protizánětlivého účinku a vyšší než referenční anti-TNF. Může to být způsobeno i novým mechanismem účinku JAK inhibitorů. Při bloádě signální transdukce JAK1, JAK3 dochází k možné inhibici periferní i centrální senzitzace, což je jinak významný problém při léčbě chronické bolesti u zánětlivé artritidy.

*Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).*

*Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)*