

PÔVODNÁ PRÁCA

**VÝSLEDKY KLINICKÉHO HODNOTENIA TERAPIE
CYKLOSPORÍNOM A U PACIENTOV SO PSORIATICKOU
ARTRITÍDOU**

H. RAFFAYOVÁ, J. ROVENSKÝ, F. MÁLIŠ

**TREATMENT WITH CYCLOSPORIN A IN PATIENTS WITH
PSORIATIC ARTHRITIS RESULTS OF CLINICAL
ASSESSMENT**

Vysokošpecializovaný odborný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Cieľ: V rokoch 1998–1999 sa overovala účinnosť cyclosporínu A (Consupren Galena, Opava, Česká republika) na nepriaznivé formy psoriatickej artritídy najmä z hľadiska závažného generalizovaného postihnutia psoriázou.

Metóda: Do otvorenej štúdie bolo zaradených 19 pacientov, ktorým sa liek podával 18 týždňov. Podľa odporúčenej schémy bola iniciálna dávka cyclosporínu A 5 mg/kg/deň, pričom ďalšia úprava dávky závisela od klinického efektu liečby. Sledoval sa pritom jeho vplyv na psoriázu a artritídu.

Výsledky: Počas štúdie sa pozorovalo výrazné zlepšenie psoriázy. Už po 2 týždňoch liečby pri priemernej iniciálnej dennej dávke cyclosporínu A 4,8 mg/kg/deň sa upravil kožný nález o 65,5 %. Najintenzívnejší vplyv na aktivitu artritídy sa pozoroval po 18 týždňoch. Najnižšia optimálna účinná udržiavacia dávka bola 3,26 mg/kg/deň. V priemere sa dosiahla po 10 týždňoch liečby. Účinnosť preparátu (Consupren Galena) dokumentujeme v práci dvoma kazuistikami.

Záver: Štúdia potvrdila terapeutickú účinnosť cyclosporínu A (Consupren Galena, Opava, Česká republika). Vzhľadom na nízku frekvenciu nežiaducich účinkov (pri zvolenej úvodnej a udržiavacej dennej dávke) sa konštatovala aj jeho relatívna bezpečnosť.

Kľúčové slová: psoriatická artritída, psoriáza, cyclosporín A.

Summary

Objective: In 1998–1999, the efficacy of cyclosporine A (Consupren Galena, Opava, Czech Republic) in the treatment of psoriatic arthritis patients with unfavourable prognosis, especially in the cases of severe generalized psoriatic involvement, was studied.

Method: Our open study comprised 19 patients taking the drug for the period of 18 weeks. Following the delivered scheme, the initial dose of cyclosporine A was 5 mg/kg/day. Further adjustments of administered dose depended on clinical effect of the treatment. Influence of the drug to psoriasis and arthritis was monitored.

Results: In the course of the study, pronounced improvement of psoriasis was observed. As soon as after 2 weeks of this therapy, at the initial daily dose 4.8 mg/kg/day of cyclosporine A, skin findings improved by 65.5 %. The most intensive influence to arthritis activity was observed after 18 weeks. Lowest optimal effective maintenance dose was 3.26 mg/kg/day, achieved on average after 10 weeks of therapy. Efficacy of the drug (Consupren Galena) is documented by two included case reports.

Conclusion: The study confirmed therapeutic efficacy of cyclosporine A (Consupren Galena, Opava, Czech Republic). Due to low frequency of adverse effects (at our chosen initial and maintenance daily doses), relative safety of the drug was observed as well.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, cyclosporine A.

ÚVOD

Počas terapie cyklosporínom A (CyA) sa zlepšuje kožný nález a klesá zápalová aktivita pri psoriatickej artritíde (PsA), pričom sa upravujú aj imunologické abnormality (9).

PsA sa dlho považovala za ochorenie s miernym priebehom, a tým aj priaznivejšou prognózou v porovnaní s reumatoidnou artritídou (RA). V období posledných rokov sa tento názor zmenil. Prispeli k tomu najmä výsledky analýzy Gladmanovej a spol. (6), ktoré ukázali, že toto ochorenie má podobnú prognózu ako RA. Systémová terapia s CyA môže ovplyvniť priebeh choroby, a tým aj prognózu PsA. V reumatologickej praxi patrí CyA medzi tzv. chorobu modifikujúce liečivá (DMARDs). Početné štúdie potvrdili jeho účinnosť v terapii rezistentných foriem RA (1, 4, 10, 13), ale aj v liečbe PsA najmä foriem so závažnou formou psoriázy (9, 11, 12, 13). Zdá sa, že môže kontrolovať progresiu rádiologických zmien v oblasti periférnych kĺbov.

V rokoch 1998–1999 sa overovala účinnosť cyklosporínu A (Consupren Galena, Opava, Česká republika) na nepriaznivé formy PsA najmä z hľadiska závažného generalizovaného postihnutia psoriázou. V práci uvádzame naše skúsenosti po 18-týždňovej liečbe CyA pacientom so závažnými formami PsA.

SÚBOR PACIENTOV

Vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch sa roku 1998 začala klinická štúdia s CyA (Consupren Galena, Opava, Česká republika) u pacientov s PsA, ktorej cieľom bolo zhodnotenie terapeutickú účinnosti preparátu, zistenie bezpečnosti podávania prípravku monitorovaním nežiaducich účinkov a napokon overenie dávkovacej schémy v danej indikácii.

V súbore bolo zaradených 19 pacientov s istou diagnózou PsA (9 mužov a 10 žien). Diagnózu PsA sme určili podľa kritérií Wrightovej a Molla (16). Išlo o pacientov s priemerným vekom 45 rokov, u ktorých psoriáza trvala priemerne 16 rokov a artritída 10 rokov. Zápalová aktivita PsA bola u nich stredná alebo nízka, pričom psoriázu mali generalizovanú.

Do štúdie boli zaradení pacienti s istou diagnózou PsA, u ktorých závažný nález psoriázy komplikoval výber vhodnej liečby modifikujúcej chorobu. Navyše išlo o pacientov, ktorí boli rezistentní proti predchádzajúcej liečbe bazálnymi antireumatikami (metotrexát, retinoidy).

Podmienkou zaradenia do štúdie bolo splnenie tzv. inklúzných a exklúzných kritérií (normálna hodnota sérového kreatinínu vo dvoch po sebe idúcich vyšetreniach, neúčinnosť predchádzajúcej liečby, PASI pri vstupe do štúdie aspoň 15 bodov a vek 18 až 70 rokov). Do štúdie neboli zaradení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, s hepatálnou dysfunkciou, s obličkovým postihnutím v štádiu renálnej

insuficiencie, s kardiovaskulárnymi chorobami, s hereditárnym angioedémom, s malignitami, gravidné pacientky, pacienti užívajúci antiepileptiká a pacienti vo veku menej ako 18 a viac ako 70 rokov. UV a PUVA terapia, ako aj liečba metotrexátom, retinoidmi musela byť vynechaná 2 týždne pred začatím liečby CyA. Vylúčili sa aj pacienti, ktorí nedostatočne spolupracovali.

Iniciálna dávka 5 mg/kg/deň sa mala pacientom podávať v dvoch dávkach po 12 hodinách. Priemerná iniciálna denná dávka CyA 4,8 mg/kg/deň sa pacientom rozdelila do dvoch dávok po 12 hodinách. Ďalšia úprava prebiehala v závislosti od klinického efektu liečby, výskytu nežiaducich účinkov a od určenia hladín CyA v plnej krvi. Iniciálna dávka sa pri pozitívnom efekte znižovala každých 14 dní na minimálnu udržiavaciu dávku. V prípade zhoršenia stavu sa zvýšila dávka na takú, ktorej účinok bol dostatočný. Ukončenie liečby CyA sa malo uskutočniť, pokiaľ by dávka 5 mg/kg/deň počas 6 týždňov nebola na psoriázu účinná. Rezistenciu sme však nezaznamenali. Okrem CyA pacienti užívali nesteroidové antiflogistiká (NSA) a pokračovali aj v pôvodnej dlhodobej terapii glukokortikoidmi. Pri zlepšení kožného nálezu sa plánovalo postupné zníženie dávky o 0,5–1 mg/kg/deň každých 14 dní na minimálnu udržiavaciu dávku. Pokiaľ by došlo k zhoršeniu stavu, odporúčala sa úprava dávky na takú, pri ktorej bol efekt dostatočný.

Pred zavedením do štúdie sa všetci pacienti vyšetřili a po zavedení liečby sa pravidelne kontrolovali každé 2 týždne počas jedného mesiaca. Potom sa intervaly predĺžili na 4-týždňové. Z klinických parametrov sa sledoval vplyv na psoriázu a na zápalovú kĺbovú aktivitu. Nález psoriázy sa hodnotil podľa PASI (Psoriasis Area and Severity Index), ktorý je vyjadrením plochy povrchu tela postihnutého psoriázou a intenzity 3 prejavov psoriatických lézií – erytému, infiltrácie, deskvamácie. Vplyv na zápalovú kĺbovú aktivitu sa hodnotil podľa účinnosti na počet opuchnutých kĺbov, Ritchieovej kĺbový index, silu úchopu rúk, dĺžku ranej stuhnutosť, bolesť vyjadrenú vo VAŠ (vizuálnej analógovej škále) a na index aktivity choroby podľa Mallaya a Maceho (7).

Počas celej štúdie sa pri každej kontrole u všetkých pacientov monitorovali aj nežiaduce účinky liečby (hypertenzia, renálne poškodenie, gastrointestinálne prejavy, hypertrichóza). Z laboratórných parametrov sa sledoval vplyv na biochemické parametre a na tzv. reaktanty akútnej fázy (sadlivosť červených krviniek, alfa₂-globulíny). Pri štatistickom spracovaní sa použil parametrický Studentov t-test, pretože jednotlivé parametre mali podľa vopred uskutočneného testovania normálne rozloženie.

KLINICKÉ VÝSLEDKY – ÚČINNOSŤ

Za účelom objektivizácie účinnosti liečby CyA (Consupren Galena, Opava, Česká republika) sa sledovali kli-

nické a laboratórne parametre aktivity choroby, vplyv na psoriázu, ako aj zníženie dávok NSA a glukokortikoidov počas liečby. Priemerná hodnota PASI, ktorá vyjadruje závažnosť psoriázy, klesla po 2 týždňoch liečby CyA v dávke 4,8 mg/kg/deň o 65,5 %. Ďalšie zlepšenie kožných zmien bolo už pomalšie až po 4. kontrolu pacienta, keď sa pri priemernej dávke 3,26 mg/kg/deň zaznamenalo zlepšenie o 73,3 %. Pri pokračujúcom znižovaní dávky sa konštatovalo iba nepatrné zlepšovanie. Priemerné hodnoty PASI s vyjadrením štatistickej významnosti poklesu jeho hodnoty vplyvom liečby CyA počas jeho 18-týždňovej aplikácie znázorňuje obrázok 1.

Sledoval sa aj vplyv CyA na zápalovú aktivitu kĺbového postihnutia. Po 2 týždňoch sa u pacientov so strednou aktivitou ochorenia (hodnotenou podľa počtu aktívnych kĺbov, Ritchieovým indexom, silou úchopu, počtom opuchnutých kĺbov, trvaním rannej stuhnutosť a znížením intenzity škály bolesti) zistil pokles v 16,6 % prípadov na nízku aktivitu. Výraznejšie zlepšenie sa zaznamenalo až po 18 týždňoch liečby. Z laboratórných parametrov sa počas liečby zaznamenal významný vzostup kreatinémie po mesačnej kontrole (obr. 2). V tomto období pacienti užívali liek v priemernej dennej dávke 331 mg (t.j. 4,24 mg/kg/deň), pričom sa u nich potvrdila priemerná hladina lieku 420 µmol/l. Zistil sa aj vzostup hladín močoviny a cholesterolu (obr. 3 a 4).

Zo sledovaných humorálnych ukazovateľov zápalu – tzv. reaktantov akútnej fázy (sadlivosť červených krviniek, ceruloplazmín, alfa₂-globulínová frakcia bielkovín séra) sa v celej skupine počas liečby žiadny významne nemenil. V súhlase s údajmi v literatúre nekorelovali s účinkom CyA, a preto neboli validným kritériom pre hodnotenie jeho vplyvu na zápalovú aktivitu PsA (10, 12).

Štúdiu prerušili 4 pacienti – 1 pacient zo štúdie odstúpil z technických príčin (časté zmeny pracovného pobytu, a tým nedostupnosť preparátu), v 1 prípade bola dôvodom hypertrichóza a 2 pacienti mali dyspeptické ťažkosti, ktoré sa u jedného z nich kombinovali s nezvládnuteľnou hypertenziou. Hypertenziu mali v anamnéze celkovo 4 pacienti, bola však uspokojivo kontrolovaná ordináciou vhodného antihypertenzíva (v našom prípade Manidipin). Novovzniknutú hypertenziu sme nezaznamenali.

U 4 pacientov sa vplyvom 18-týždňovej liečby CyA potvrdila úplná remisia ochorenia. Dvoch z nich prezentujeme v nasledujúcich kazuistikách.

42-ročný pacient bol prijatý do Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch roku 1999. PsA sa začala u neho roku 1996 aktívnym polyartritickým syndrómom, pre ktorý sa začala celková liečba glukokortikoidmi v kombinácii s metotrexátom. Po krátkodobej aplikácii metotrexátu sa podávali v spádovej oblasti krátkodobo retinoidy, následne salazosulfapyridín a krátkodobo chlorochíny, pri ktorých došlo k výraznej progresii psoriázy. Pri vyšetrení vo VÚRCH sa roku 1996 konštatovala aktívna polyartikulárna forma

PsA, ktorá progredovala do III. rtg štádia postihnutia periférnych kĺbov. Pacient mal súčasne závažnejší generalizovaný nález prevažne geografickej formy psoriázy hodnotený PASI 32,3 bodu. Po 2-týždňovej liečbe CyA v dávke 4,8 mg/kg/deň klesla hodnota PASI na 27,2 bodu (t.j. o 15,6 %). Najvýraznejší pokles PASI na 0 sa však zaznamenal po 10 týždňoch liečby, keď bola denná dávka 3,2 mg/kg/deň. Obrázok 1 dokumentuje nález psoriázy pred liečbou a po 10 týždňoch (obr. 2). Na udržanie takéhoto nálezu stačila napokon dávka 2,7 mg/kg/deň. Klesla aj zápalová aktivita, a preto bola možná redukcia dávky glukokortikoidu aj NSA.

37-ročná pacientka bola roku 1999 hospitalizovaná vo VÚRCH Piešťany, ktorá mala psoriázu od 14. roka života. Kĺbové ťažkosti sa začali u nej roku 1985 oligoartritídou. Pri prijatí do VÚRCH sa konštatovala PsA I. št. a atlantoaxiálna subluxácia. Súčasne sa potvrdila psoriatická spondylopatia krčného a hrudného úseku a obojstranná sakroiliitída III. st. vpravo a II. st. vľavo. V rádiologickom obraze sa vyskytli aj prejavy ľavostrannej humeroskapulárnej artritídy a artritídy pravého sternoklavikulárneho kĺbu. Kĺbové postihnutie sprevádzal nález generalizovanej prevažne numulárnej, circinárnej a v krížovej oblasti až geografickej formy psoriázy. Aj nález psoriázy vo vlasatej časti hlavy a na nechtoch sa javil ako závažný. PASI bol pred začatím liečby CyA 37,1 bodu. Po 2 týždňoch pri dávke 4,38 mg/kg/deň došlo k poklesu PASI na 19,8 bodu (t.j. 46,6 %). Takmer úplná remisia kožných prejavov sa zaznamenala pri dávke 3,28, keď sa konštatoval aj najvýraznejší pokles kĺbovej aktivity. Nález psoriázy pred liečbou a po 18 týždňoch liečby Consuprenom zobrazujú obrázky 3 a 4.

DISKUSIA

Účinok CyA pri psoriáze a psoriatickej artritíde (PsA) vychádza z predpokladu, že aktivované pomocné T-lymfocyty uvoľňujú lymfokíny, ktoré sa zúčastňujú na stimulácii proliferácie keratinocytov. Tieto zase tvoria faktory, ktoré pomáhajú priťahovať ďalšie T-bunky z dermis do epidermis. Objavenie sa psoriatických lézií je spojené s prílevom do epidermis antigén-prezentujúcich Langerhansových buniek a pomocných buniek. CyA tlmí tvorbu IL-2, znižuje aktiváciu T-lymfocytov, tlmí tvorbu IFN-gama (znižuje aktiváciu endotelových buniek), tvorbu IL-4 a IL-8 (znižuje proliferáciu keratinocytov), normalizuje mitotický cyklus keratinocytov a zápal (5). Spontánna remisia je spojená s aktiváciou T-tlmivých buniek, ktoré udržiavajú imunologickú rovnováhu. Je známe, že CyA je schopný upravovať početné imunologické abnormality, ktoré sa opisali pri psoriáze (5).

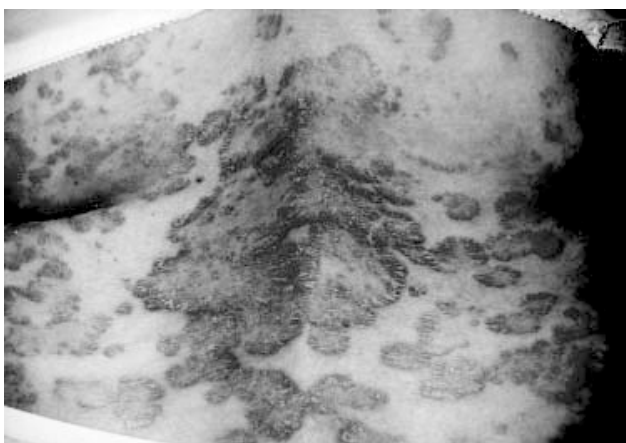
Štúdiá s CyA (Consupren Galena, Opava, Česká republika) u pacientov s PsA, ktorá sa uskutočnila vo VÚRCH Piešťany, potvrdila terapeutickú účinnosť preparátu v lieč-



Obr. 1. Prejavy psoriázy pred liečbou.
Fig. 1. Psoriatic symptoms prior to treatment.



Obr. 2. Po 10 týždňoch liečby cyklosporínom 4,8 mg/kg/deň.
Fig. 2. After 10 weeks treatment with 4.8 mg/kg/day cyclosporin A.



Obr. 3. Psoriatické lézie pred liečbou.
Fig. 3. Psoriatic lesions prior to treatment.



Obr. 4. Po 18-týždňovej liečbe cyklosporínom A.
Fig. 4. After 18 weeks of cyclosporin A treatment.

Tab. 1. Doterajšie klinické štúdie s cyclosporínom A u pacientov so psoriatickou artritídou.

Autor	Typ štúdie	Trvanie štúdie	Dávka	Vplyv na artritídu	Vedľajšie účinky Príčina ukončenia
Mueller a Herrmann	KŠ	-	300-900 celodenná dávka	nedefinované	-
Meinardi a spol.	KŠ	9	12mg/kg/d	ústup artralgií	-
Harper a spol.	KŠ	12-36	2-7mg/kg/d	zlepšenie u 2 výrazné u 2 mierne zo 4 pac.	nefrotoxická u 1 pac.
Gupta a spol.	otvorená	2	6mg/kg/d	zlepšenie v niektorých parametroch	-
Doyle a spol.	otvorená randomiz. placebo kontrol.	6	5mg/kg/d	nejasne definované	-
Steinsson a spol.	otvorená	6	3,5mg/kg/d	zjavné zlepšenie klinických parametrov po 2 mes. terapii	-
Fossaluzza a spol.	otvorená	12	3mg/kg/d	zlepšenie u 7 z 10 pac.	vzostup kreatinínu u 2 hematuria proteinúria u 1
Surany a spol.	otvorená	6	5mg/kg/d	zlepšenie u 3 zo 6 pac.	-
Salvarani	otvorená	6	3mg/kg/d	zlepšenie u 7 z 12 pac.	nefrotoxická u 1 pac.
Kokejl	otvorená	3	3-5mg/kg/d	výrazné zlepšenie u 1 z 8 pac.	-
Wagner a spol.	KŠ	2-7	2,5-4mg/kg/d	výrazné zlepšenie u všetkých pacientov	-
Cutolo a spol.	otvorená	12	3-4mg/kg/d	zlepšenie v počte u 1 pac. opuchu kĺbov	nefrotoxická u 1 pac.
Schopf a spol.	otvorená	6	2,5mg/kg/d	zlepšenie v klinických parametroch	-
Mazzani a spol.	otvorená kombinov. s MTX	6	3-5mg/kg/d	zlepšenie vo všetkých klinických parametroch	nefrotoxická u 1 pac.
Spadaro a spol.	prospect. kontrol. randomiz. CsA versus MTX	12	3mg/kg/d	zlepšenie v klinických parametroch	nekontrolovaná hypertenzia u 3, GIT u 1, nefrotoxická u 1

Tab. 1. Current clinical studies with cyclosporine A in psoriatic arthritis patients.

Author	Type of the study	Duration of the study	Dose	Influence to arthritis	Side effects Cause of termination
Mueller and Herrmann	clinical study	-	300-900 (daily dose)	undefined	-
Meinardi et al.	clinical study	9	12mg/kg/d	arthralgia recession	-
Harper et al.	clinical study	12-36	2-7mg/kg/d	improvement pronounced mild in 2 out of 4 pts	nephrotoxicity in 2 in 1 pt.
Gupta et al.	open	2	6mg/kg/d	improvement in some parameters	-
Doyle et al.	open randomised placebo controlled	6	5mg/kg/d not	clearly defined	-
Steinsson et al.	open	6	3,5mg/kg/d	obvious improvements of clinical parameters after 2 months of therapy	-
Fossaluzza et al.	open	12	3mg/kg/d	improvement in 7 out of 10 pts	increase in creatinine in 2 of 10 pts hematuria proteinuria in 1
Surany et al.	open	6	5mg/kg/d	improvement in 3 out of 6 pts	-
Salvarani	open	6	3mg/kg/d	improvement in 7 out of 12 pts	nephrotoxicity in 1 pt.
Kokejl	open	3	3-5mg/kg/d	pronounced improvement in 1 out of 8 pts	-
Wagner et al.	clinical study	2-7	2,5-4mg/kg/d	pronounced improvement in all patients	-
Cutolo et al.	open	12	3-4mg/kg/d	improvement in the number of swollen joints	nephrotoxicity in 1 pt.
Schopf et al.	open	6	2,5mg/kg/d	improvement in clinical parameters	-
Mazzani et al.	open combined with MTX	6	3-5mg/kg/d	improvement in all clinical parameters	nephrotoxicity in 1 pt.
Spadaro et al.	prospect. controlled randomised CsA versus MTX	12	3mg/kg/d	improvement in clinical parameters	uncontrolled hypertension in 3, GIT in 1, nephrotoxicity 1

be PsA. Pri úvodnej priemernej dávke 4,8 mg/kg/deň sa už po 2 týždňoch potvrdil výrazný vplyv najmä na psoriázu, pričom sa táto dávka pomerne dobre tolerovala. Iba jedna pacientka mala pri takomto dávkovaní dyspeptické ťažkosti, ktoré viedli k ukončeniu liečby. U ďalšej pacientky sa zažívacie problémy spolu s hypertenziou objavili po mesačnej liečbe Consuprenom pri dávke 3,72 mg/kg/deň. Hypertrichóza bola príčinou ukončenia liečby u inej pacientky po 10. týždni užívania lieku pri dávke 3,5 mg/kg/deň.

Výsledky analýzy súboru 19 pacientov s PsA potvrdili, že najoptimálnejšia a súčasne najbezpečnejšia dávka CyA bola 3,23 mg/kg/deň. Terapeutická účinnosť preparátu bola preukázaná teda pri relatívne nízkom dávkovaní, pričom udržiavacia dávka bola v rozmedzí 2,1–4,0 mg/kg/deň. Podobne, ako sa konštatovalo v dosiaľ publikovaných štúdiách so Sandimmunom Neoral a roku 1996 publikovanej štúdií s Consuprenom pri RA, ktorá sa uskutočnila vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch, sú z klinických parametrov aktivity ovplyvniteľné predovšetkým počet opuchnutých kĺbov. Ritchieovej kĺbový index, bolestivosť kĺbov vyjadrená vo VAŠ a index aktívnych kĺbov podľa Mallaya a Maceho (7).

Výsledky klinických skúšok, ktoré začali Mueller a spol. (1979) a ďalší autori (tab. 1), ukázali, že CyA sa pri PsA osvedčil v dávkach 2,5–5 mg/kg/deň. Je schopný nielen podstatne zlepšiť klinický nález na koži, ale upravuje aj artritický syndróm u pacientov s PsA (tab. 1).

Dosiaľ publikované štúdie ukázali, že podávanie CyA v nižších dávkach je efektívne v porovnaní s ďalšími liekmi typu DMARDs, čo potvrdila aj naša štúdia s CyA. U 8 pacientov s PsA nebola predchádzajúca liečba MTX, ktorá sa kombinovala s nesteroidovými antiflogistikami (NSA) a v 4 prípadoch aj s glukokortikoidom dostatočne účinná. U pacientov pretrvával najmä nepriaznivý nález psoriázy, ktorú sa podarilo ovplyvniť až podávaním CyA. U jednej pacientky sa neosvedčila ani predchádzajúca liečba retinoidmi (Neotigazon). Pri podávaní CyA došlo u nej po 18 týždňoch k 50 % zlepšeniu kožného nálezu, ako aj k poklesu kĺbovej aktivity. Dlhodobá liečba glukokortikoidmi mohla byť počas liečby CyA ukončená u 2 pacientov, u jedného pacienta znížená a terapia NSA výrazne znížená u 1/3 pacientov. Pri sledovaní vplyvu terapie CyA na laboratórne zápalové parametre naša štúdia nepotvrdila štatisticky významný pokles FW, alfa₂-globulínov. Počas 18-týždňovej liečby sa však zaznamenal vzostup kreatinémie, pričom znížením dávky CyA sa dosiahol pokles hladiny kreatinínu. Pretrvávalo iba zvýšenie hladiny cholesterolu.

Štúdia s CyA (Consupren Galena, Opava, Česká republika) potvrdila preukazne účinnosť najmä na potlačenie kožného nálezu, pričom sa zaznamenal aj tlmivý účinok na zá-

palovú kĺbovú aktivitu. V uvedenej dávkovacej schéme došlo k preukaznému zlepšeniu u väčšiny pacientov už po 2 týždňoch liečby s CyA, pričom frekvencia nežiaducich účinkov bola nízka a dala sa ovplyvniť v prípade hypertenzie kombináciou s antihypertenzívami. U viacerých našich pacientov bola v porovnaní s inými DMARDs (MTX, Neotigazon) efektívnejšia najmä na psoriázu.

Liečba s CyA predstavuje teda účinnú a zároveň pomerne bezpečnú liečbu PsA, pričom si myslíme, že ďalšie štúdie sú potrebné aj z hľadiska sledovania dĺžky remisie pri udržiavacích dávkach, ako aj sledovania remisie po ukončení terapie. Roku 1999 publikovaná práca (8) poukázala na riziko recidívy psoriázy po ukončení liečby CyA možné spôsoby terapeutického ovplyvnenia takejto recidívy. Budúce štúdie by mali byť orientované aj na riziká reaktivácie kĺbového zápalu a terapeutické možnosti riešenia takýchto situácií.

LITERATÚRA

- Dougados, M., Awada, H., Amor, B.:** CyA in rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis*, 47, 1988, s. 127–133.
- Dougados, M., Luchesne, L., Amor, B.:** Assessment of efficacy and acceptability of low dose CyA in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 48, 1989, s. 550–556.
- Dougados, M., Torley, H.:** Efficacy of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: worldwide experience. *Brit J Rheumatol*, 32, 1993, Suppl. 1, s. 57–59.
- Forre, O., Bjerkehoel, F., Salvesen, C.F. et al.:** An open, controlled, randomized comparison of cyclosporin and azathioprin in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum*, 37, 1987, s. 88–92.
- Fry, L.:** Psoriasis: Immunopathology and long-term treatment with Cyclosporin. *J Autoimmunity*, 5, 1992, Suppl. A, s. 277–283.
- Gladmann, D.D., Schuckel, R., Russell, M.L. et al.:** Psoriatic arthritis (PsA): an analysis of 220 patients. *Q J Med*, 62, 1987, s. 127–141.
- Mallaya, R.K., Mace, B.E.W.:** The assessment of diseases activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheum Rehab*, 20, 1981, s. 14–17.
- Novotný, F.:** Cyklosporín A v terapii psoriázy a atopického ekzému. *Čs Derm*, 74, 1999, s. 61–63.
- Olivieri, I., Salvarani, C., Cantini, F. et al.:** Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum*, 27, 1997, s. 36–43.
- Rovenský, J., Lukáč, J., Rauová, L. a spol.:** Použitie Consuprenu v liečbe rezistentných foriem reumatoidnej artritídy. *Rheumatologia*, 7, 1993, s. 1–8.

Do redakcie došlo 17.5.2000.

Adresa autora: MUDr. H. Raffayová, Vysokošpecializovaný odborný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.