

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΟΣ

## Σύγχρονες Απόψεις

**Μύρωνας Μαυρικάκης**  
Καθηγητής Παθολογίας Παν/μίου Αθηνών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτις (ΡΑ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης συμμετρική πολυαρθρίτις, κυρίως των μικρών αρθρώσεων χειρών και ποδών, αγνώστου αιτιολογίας, συνήθως προοδευτικά εξελισσόμενη, προκαλούσα άλλοτε άλλου βαθμού αναπηρία.

Αποτελεί την συχνότερη μορφή χρόνιας αρθρίτιδας, προσβάλλει περίπου το 1 % του ενήλικου γενικού πληθυσμού, δεν φείδεται καμμίας ηλικιακής ομάδας (Ρευματοειδής Αρθρίτις των νέων, των μεσηλικών και της τρίτης ηλικίας), είναι συχνότερη στις γυναίκες με αναλογία φύλου, γυναίκες προς άνδρες 3:1 και βραχύνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Η θνησιμότης στην βαρεία ΡΑ είναι συγκρίσιμη με εκείνη της στεφανιαίας νόσου εκ τριών αγγείων ή της νόσου Hodgkin's τετάρτου σταδίου, όταν ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων υπερβαίνει το τριάντα (30).

Αν και η αιτιολογία και παθογένεση παραμένει αδιευκρίνιστη, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι, η ρευματοειδής αρθρίτις προκαλείται από οξεία ή χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που συνοδεύεται από υπερπλαστικές και καταστροφικές αλλοιώσεις των ιστών της άρθρωσης. Οι προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι δυνατόν να επουλωθούν χωρίς να αφήσουν δομικά μειονεκτήματα ή να καταστραφούν ανευ επιστροφής. Η προσβολή του υμένα κλινικά, θεωρείται ως υπερπλαστική φλεγμονώδης νόσος αυτού.

Σταδιοποιούμενη η ρευματοειδής αρθρίτις διακρίνεται σε :

1. Νόσο προσφάτου ενάρξεως : Ενεργός βεβαιωμένη νόσος για περίοδο μικρότερη των τριών μηνών.
  2. Εμμένουσα ή Εγκατεστημένη Νόσος : Ενεργός βεβαιωμένη νόσος για περίοδο τουλάχιστον 6 – 12 μηνών.
  3. Νόσος τελικού σταδίου : Χαρακτηρίζεται απο σημαντικές καταστροφές και παραμορφώσεις των αρθρώσεων, αλλά και άλλων οργάνων, με ελάχιστα ή καθόλου σημεία φλεγμονής.
- Από πλευράς βαρύτητας, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, την φυσική εξέταση, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα η ρευματοειδής αρθρίτις διακρίνεται σε :

1. Ηπία Νόσο
2. Μετρίου βαρύτητας Νόσο
3. Σοβαρή ή μεγάλης βαρύτητας Νόσο

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδος περιλαμβάνει:

1. Τη μη φαρμακολογική θεραπεία και την αγωγή πρόληψης.
2. Τη φαρμακολογική θεραπεία με τροποποιητικά φάρμακα, που επηρεάζουν τη φυσική πορεία και εξέλιξη της νόσου. Πολλοί υποστηρίζουν ότι η χρήση των τροποποιητικών φαρμάκων σε

μειωμένες δόσεις, πρέπει να συνεχίζεται ακόμη και σε ασθενείς που εμφανίζουν ύφεση της νόσου και

#### 4. Τη χειρουργική αντιμετώπιση.

### 1. Μη φαρμακολογική αγωγή

**A)** Η μη φαρμακευτική αγωγή, αφορά την εκπαίδευση του ασθενούς, την ανάπαυση και εφαρμογή ναρθήκων κατά τις εξάρσεις, τις ασκήσεις και τη φυσικοθεραπεία μετά την παρέλευση των εξάρσεων καθώς και την εργασιοθεραπεία.

**B)** Από διαιτητικής πλευράς, τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ιχθυέλαια ή η προσθήκη στις δίαιτες εικοσανοϊκού ή δεκαεξανοϊκού οξέος και των μεταβολιτών των κυτταροκινών με συνέπεια τη μείωση των συμπτωμάτων.

**Γ)** Η προφύλαξη των οστών από οστεοπενία, την οποίαν δυνατόν να προκαλέσει αυτή καθ' αυτήν η νόσος αλλά και η χρήση κορτικοστεροειδών είναι επιβεβλημένη. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας έχει εκδώσει οδηγίες για την προφύλαξη και θεραπεία της οστικής απώλειας, που προκαλείται από την χρήσιν κορτικοστεροειδών .

**Δ)** Επειδή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει επιβεβαιωθεί αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης με συνοδό αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα θεωρείται επιβεβλημένη η προσπάθεια τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου, όπως κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και καθιστική ζωή.

### 2. Φαρμακολογική Θεραπεία

Για τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδος έξι κύριες κατηγορίες φαρμάκων διαθέτει η θεραπευτική φαρέτρα.

1. Τα αμιγή **αναλγητικά** (Ακεταμινοφαίνη, προποξυφαίνη, οξυκοδόνη, θραμαδόλη, τοπικά καψαΐσίνη).
2. Τα **μη στεροειδή** αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κλασσικά και εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 2. Αυτές οι δύο κατηγορίες επηρεάζουν μόνο τα συμπτώματα και δεν επηρεάζουν καθόλου την πορεία και εξέλιξη της νόσου.
3. Τα **γλυκοκορτικοειδή**. Είναι δραστικότερα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αναφορικά με την ύφεση του πόνου, την ευαισθησία των αρθρώσεων και τη βελτίωση της δύναμης σύσφιξης των χειρών. Η από του στόματος δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 mgr.
4. Τα **τροποποιητικά φάρμακα** που αποτελούν και το θεμέλιο λίθο της αντιμετώπισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδος.

Η αγωγή με αυτά τα φάρμακα πρέπει να αρχίζει όσον το δυνατόν ενωρίτερα διότι:

**A:** Η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς μειούται από νωρίς .

**B:** Οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις (διαβρώσεις) αναπτύσσονται πρώιμα, συνήθως εντός των πρώτων έξι μηνών.

**Γ:** Η καθυστέρηση στην αγωγή προβλέπει υψηλότερο κόστος.

Στη κατηγορία αυτή κατατάσσονται τα φάρμακα:

1. Υδροξυχλωροκίνη
2. Σουλφασαλαζίνη
3. Μεθοτρεξάτη ή αμεθοπτερίνη
4. Κυκλοσπορίνη
5. Λεφλουνομίδη
6. Άλατα Χρυσού

7. D- πενικιλλαμίνη
8. Αζαθειοπρίνη
9. Μινοκυκλίνη

Τα τέσσερα τελευταία δεν τυγχάνουν ευρείας χρήσεως.

Τα τροποποιητικά φάρμακα συνήθως δεν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, εξαιρούμενης ίσως της κυκλοσπορίνης, αλλά κατά κανόνα σε συνδυασμούς. Αποδοτικοί πιστεύεται και είναι, οι συνδυασμοί που περιέχουν οπωσδήποτε αμεθοπτερίνη (μεθοτρεξάτη, MTX). Μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιο φάρμακο ή συνδυασμός φαρμάκων θα είναι περισσότερο ωφέλιμος ή δραστικός σε δεδομένο ασθενή. Πιστεύεται ότι υφίσταται εξατομικευση.

5. Φάρμακα έναντι κυτταροκινών: (Βιολογικές Θεραπείες).

Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται:

**A:** Φάρμακα έναντι του παράγοντος νεκρώσεως του όγκου (Αντι-TN Fa) δηλ. τα Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade) και Adalimumab (Humira) και οι

**B:** Ανταγωνιστές των υποδοχέων της Ιντερλευκίνης I δηλ. Το Anakinra.

6. Νεώτερες βιολογικές και μη θεραπείες.

Η **σουλφασαλαζίνη** έχει κυρίως θέση στην πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και παρ'ότι δεν θεωρείται πανάκεια, εν τούτοις τροποποιεί τα συμπτώματα της νόσου, βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, συμβάλλει στην υποχώρηση των οζιδίων και ίσως επιβραδύνει την διαβρωτική νόσο. Δρα γρηγορότερα της υδροξυχλωροκίνης. Χορηγείται με προοδευτικά αυξανόμενη δόση 500 mg ημερησίως με αύξηση 500 mg ανά εβδομάδα σε τελική ημερήσια δόση 2-3 gr. Δεν συγχορηγείται με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, χολεσθηραμίνη και σκευάσματα σιδήρου. Από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται εξάνθημα (5%), ουδετεροπενία (2-4 %), μεγαλοβλαστική αναιμία (3%) και αύξηση των ηπατικών ενζύμων (2,5 %). Η ουδετεροπενία συνήθως εμφανίζεται στον 1,5 – 3 πρώτους μήνες. Για την πρόληψη πρόκλησης μεγαλοβλαστικής αναιμίας συνιστάται η χορήγηση φυλλικού οξέος. Για την εγκυμοσύνη ή σουλφασαλαζίνη από πλευράς ασφαλείας κατατάσσεται στην κατηγορία B.

Συνδυασμοί παραδεκτοί: Σουλφασαλαζίνη-Μεθοτρεξάτη, Υδροξυχλωροκίνη,

Σουλφασαλαζίνη-Μεθοτρεξάτη-Πρεδνιζόνη.

Τα **ανθελονοσιακά**, κυρίως η υδροξυχλωροκίνη, θεωρείται ασθενές τροποποιητικό φάρμακο. Έχει ένδειξη για την πρώιμη ηπίας ή μετρίου βαρύτητας ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθ' ότι τροποποιεί τα συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση της στην εξέλιξη της διαβρωτικής νόσου. Η δραστηριότητάς της καθυστερεί εμφανιζόμενη από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες.

Η συνιστώμενη δόση είναι μέχρι 6,5 mg/χιλόγραμμο βάρους ημερησίως. Μειώνει την από κορτικοειδή υπερλιπιδαιμία. Είναι σχετικά αδρανής μετά τη διαιτία. Τα ανθελονοσιακά μειώνουν τις απαιτήσεις σε υπογλυκαιμικούς παράγοντες και αυξάνουν την τοξικότητα της κυκλοσπορίνης και διγοξίνης. Η υδροξυχλωροκίνη θεωρείται και είναι ασφαλής στην εγκυμοσύνη κατατάσσόμενη στην κατηγορία C.

Από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται από το δέρμα (Φωτοευαισθησία, Υπέρχρωση, Αλωπεκία) την καρδιά (Διαταραχές αγωγής, Μυοκαρδιοπάθεια), το πεπτικό (Ναυτία, Καύσος, εμετοί, κράμπες, διάρροια), το νευρικό (Νευρομυοπάθεια με φυσιολογική CPK) και κυρίως από τους οφθαλμούς (Διαταραχές στην προσαρμογή, θάμβος οράσεως, εναποθέσεις κερατοειδούς και αμφιβληστροειδοπάθεια). Η αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζεται με συχνότητα κάτω του 1%, σχετίζεται με τη συνολική δόση, ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η νεφρική επάρκεια κατά τη χορήγηση (Μακροχρόνιες παρατηρήσεις Ελλήνων Ερευνητών).

Συνιστάται η περιοδική οφθαλμολογική παρακολούθηση, που περιλαμβάνει οπτικά πεδία, οπτική οξύτητα, αντίληψη χρωμάτων, αμφιβληστροειδογράφημα και σε ειδικές περιπτώσεις

φλοουραγγειογραφία.

Παραδεκτός Συνδιασμός : Μεθοτρεξάτη-Σουλφασαλαζίνη- Υδροξυχλωροκίνη.

### **Λεφλουνομίδη**

Η λεφλουνομίδη, έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία στην πρώιμη ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε συνδιασμό με άλλα τροποποιητικά φάρμακα στις επιμένουσες μορφές της νόσου. Βελτιώνει τις κλινικές παραμέτρους της νόσου, την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ υποστηρίζεται ότι επηρεάζει ευνοϊκά τη διαβρωτική νόσο. Είναι περίπου ισοδύναμη της μεθοτρεξάτης. Αποβάλλεται κατά 50 % από το έντερο και λόγω ύπαρξης εντεροηπατικής κυκλοφορίας, η χρήση χολεστυραμίνης για αύξηση της αποβολής εκ του εντέρου σε περίπτωση τοξικότητας είναι επιβεβλημένη. Η λεφλουνομίδη αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι, αύξηση ηπατικών ενζύμων (7,7 %), διάρροια, κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία (5,5%), εξανθήματα (2,2 %), υπερλιπιδαιμία(1,6%), υπέρταση(1%) , περιφερική νευροπάθεια. Στην κλινική πρακτική, χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε επιμένουσα νόσο προ της εφαρμογής των βιολογικών θεραπειών και σε μονοθεραπεία στην πρώιμου ενάρξεως ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το optimum της δόσεως είναι 20 mgf ημερησίως. Μηνιαίος εργαστηριακός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων επιβάλλεται για τους 6 πρώτους μήνες και εν συνεχεία ανά τρίμηνο εφ'όσον χρησιμοποιείται μόνη της. Σε περίπτωση συνδυασμού αμεθοπτερίνης και λεφλουνομίδης ο έλεγχος των ηπατικών ενζύμων πρέπει να συνεχίζει εκτελούμενος ανά μήνα.

Παραδεκτοί Συνδυασμοί : Μεθοτρεξάτη – Λεφλουνομίδη, Λεφλουνομίδη – Σουλφασαλαζίνη. Αν εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες εκ του πεπτικού δυνατόν να συνοδεύονται από απώλεια σωματικού βάρους.

### **Κυκλοσπορίνη**

Η κυκλοσπορίνη έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία στην αρχή της ρευματοειδούς αρθρίτιδος(Μελέτη Ελλήνων Ερευνητών). Ο συνδυασμός της με αμεθοπτερίνη (μεθοτρεξάτη, MTX) σε επιμένουσα μετρία ή ηπία βαρύτητας ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα, ελαττώνει τις κλινικές παραμέτρους της νόσου, βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ ανακόπτει τη διαβρωτική εξέλιξη της νόσου.

Επωφελής φαίνεται ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης (Neoral) και βιολογικών παραγόντων (ΒΠ). Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αντικαταστήσει τη MTX σε περιπτώσεις δυσανεξίας ή ανθεκτικότητας. Ακόμη μπορεί να προστεθεί σαν τρίτος παράγοντας (τριπλό σχήμα) στο συνδυασμό MTX +ΒΠ. Η θεωρητική βάση του συνδυασμού αυτού είναι ότι η κυκλοσπορίνη συμπληρώνει τη δράση των αντι- TNFα, επιδρώντας στα T- κύτταρα και άλλους παράγοντες που συμπρωταγωνιστούν στη παθογένεια της ΡΑ. Από τις πρώτες μελέτες διαφαίνεται ότι η συμμετοχή της κυκλοσπορίνης αυξάνει την αποτελεσματικότητα, μειώνει τις παρενέργειες και τη συχνότητα των λοιμώξεων (Marchesoni, eular 2004)

Από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται υπέρταση, μείωση της νεφρικής λειτουργίας, υπερτρίχωση, πεπτικές διαταραχές, λευκοπενία. Συνιστάται η ανά μήνα παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, δια προσδιορισμού της ουρίας και επί αυξήσεως των τιμών κατά 30 % των προηγούμενων, τροποποίηση της αγωγής δια μείωσης της δόσεως ή διακοπή. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται μεταξύ 2,5-3,5 mgf ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους ημερησίως. Η κυκλοσπορίνη δεν χορηγείται στην γαλουχία. Χορηγείται με μεγάλη προσοχή εάν και εφόσον χρειάζεται για να καταστείλει την ενεργότητα της νόσου. Κατατάσσεται στην κατηγορία C. Παραδεκτός συνδυασμός: Μεθοτρεξάτη-Κυκλοσπορίνη.

### **Αμεθοπτερίνη ή Μεθοτρεξάτη (MTX)**

Η αμεθοπτερίνη ή μεθοτρεξάτη, έχει ένδειξη σε όλες τις μορφές της Ρ.Α. κυρίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά φάρμακα. Βελτιώνει τις κλινικές παραμέτρους της νόσου, βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και επιβραδύνει την πρόοδο της διαβρωτικής νόσου. Αποτελεί το φάρμακο με τον



μεγαλύτερο μέσο χρόνο χρησιμοποίησης (4,61-5 έτη) και με το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που το χρησιμοποιούν μακροχρονίως. Αποτελεί το φάρμακο εκλογής για μακροχρόνια χρήση. Έχει τον καλύτερο λόγο (σχέση) αποτελεσματικότητας-τοξικότητας. Οι εξ αυτού ανεπιθύμητες διακρίνονται σε:

1: Δοσοεξαρτώμενες: (Στοματίτις-Ναυτία-Μυελοκαταστολή)

Αυτές φαίνεται να σχετίζονται με ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος και ανταποκρίνονται σε αγωγή υποκατάστασης. Επιβάλλεται η χορήγηση φυλλικού οξέος 1 mg ημερησίως για τον ανώτερο αναφερθέντα λόγο, αλλά και γιατί μειώνεται η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης του πλάσματος, η οποία αυξάνεται από τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης.

2: Ιδιοσυγκρασιακές ή αλλεργικές: (π.χ. πνευμονίτις). Ανταποκρίνονται συνήθως στα κορτικοειδή

3. Πολυπαραγοντικές: (Ηπατική Ίνωση). Η συχνότης της ηπατικής ίνωσης, είναι της τάξης 1:1000 και πενταετία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ινώσεως είναι αυξημένος σε περιπτώσεις κατανάλωσης οινοπνεύματος, ανεπάρκειας α1-αντιθρυψίνης, παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη και ηπατίτιδας Β και C.

Αναφορικά με τη μεθοτρεξάτη και το ήπαρ το Αμερικανικό Κολλέγιο των Ρευματολόγων έχει εκδώσει τις ακόλουθες οδηγίες:

**A.** Προσδιορισμός των ηπατικών ένζυμων ανά 4-8 εβδομάδες.

**B.** Διακοπή του φαρμάκου αν το 50 % των δοκιμασιών είναι παθολογικές επί μακρόν.

**Γ.** Παρακολούθηση των λευκωματινών του ορού. Αν τα επίπεδα τους κατέλθουν κάτω των 3,5 gr συνιστάται τροποποίηση της αγωγής. Δεν χορηγείται στη γαλουχία. Πρέπει να διακόπτεται τέσσερις μήνες προ της συλλήψεως.

Παραδεκτοί συνδιασμοί: Σουλφασαλαζίνη – Μεθοτρεξάτη - Υδροξυχλωροκίνη, Σουλφασαλαζίνη – Μεθοτρεξάτη - Πρεδνιζολόνη, Μεθοτρεξάτη - Λεφλουνομίδη, Μεθοτρεξάτη - Κυκλοσπορίνη.

Το θέμα, ποιος ασθενής και ποιο ή ποια τροποποιητικά φάρμακα θα χορηγηθούν είναι πάντα πολύ δύσκολο και εξαρτώμενο από το διάλογο με τον ασθενή και την εμπειρία του θεράποντος ιατρού. Δεν υπάρχει σωστή ή λάθος προσπέλαση και τη δικαίωση θα τη δώσει το αποτέλεσμα.

Τα **κορτικοειδή** δύνανται να προστεθούν σε κάθε σχήμα σε μικρές δόσεις για την αντιμετώπιση των οξέων φλεγμονωδών αρθρικών εκδηλώσεων για βραχύ χρονικό διάστημα, αν και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση συντήρησης 5 mg επηρεάζει ευνοϊκά τη διαβρωτική νόσο.

### Βιολογικοί Παράγοντες

Οι βιολογικές θεραπείες στην ρευματοειδή αρθρίτιδα στηρίζονται στη χρήση των ανταγωνιστών του αντι-TNFα παράγοντος και των ανταγωνιστών του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-I. (Anakinta). Τρεις ανταγωνιστές του TNFα παράγοντος είναι επισήμως εγκεκριμένοι από το FDA των Ηνωμένων Πολιτειών.

1: Το Etanercept (Enbrel): Αποτελεί πρωτεΐνη σύνδεσης του υποδοχέα του TNFα παράγοντα με χρόνο ημίσειας ζωής μακρότερο του φυσικού διαλυτού υποδοχέως. (Πλεονέκτημα).

2: Το Adalimumab (Humira): Ένα πλήρως εξανθρωποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα παράγοντα. (Πλεονέκτημα γιατί μειώνεται ο κίνδυνος των αντιδράσεων υπρευαισθησίας) και

3: Το Infliximab (Remicade): Είναι χμιαϊκό αντι-TNFα αντίσωμα. Χορηγείται μόνον ενδοφλεβίως (Μειονέκτημα).

Τα δύο πρώτα χορηγούνται υποδορίως. Και τα τρία φάρμακα έχουν ένδειξη σε ταχέως εξελισσόμενη βαρεία Ρ.Α. αλλά κυρίως σε ασθενείς με μετρία προς βαρεία Ρ.Α. που ανταποκρίνονται μερικώς στα τροποποιητικά φάρμακα, κυρίως στην αμεθοπερίνη και σε ασθενείς που δεν ανέχονται την αμεθοπερίνη και δεν έχουν ανταποκριθεί στα άλλα τροποποιητικά φάρμακα. Αν σε μονοθεραπεία τα αποτελέσματα είναι μερικώς επιτυχή η προσθήκη αμεθοπερίνης αυξάνει τον

βαθμό αποτελεσματικότητας.

Η αποτυχία πλήρους ανταπόκρισης σε ένα αντι-TNF παράγοντα, δεν προδικάζει την έλλειψη ανταπόκρισης σε ένα άλλο παράγοντα της ίδιας ομάδας. Μέχρι σήμερα δεν υφίστανται κλινικές θεραπευτικές δοκιμές σύγκρισης των αντι-TNF παραγόντων μεταξύ τους. Η αγωγή με αντι-TNF παράγοντες πρέπει να διακόπτεται, αν παρουσιαστεί επιβεβαιωμένη σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια ή αν δεν υπάρξει ανταπόκριση εντός 3-6 μηνών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συγκριτικά παρόμοιες και αφορούν τοπικές αντιδράσεις, αναφυλακτικές αντιδράσεις κυρίως με Infliximab, λοιμώξεις απλές αλλά και βαρείες και ευκαιριακές, ανάπτυξη φυματώσεως ή αναζωπύρωση παλαιάς. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν την ανάπτυξη αντιχαιμαιρικών αντισωμάτων για το Infliximab αλλά και αντιπυρηνικών αντισωμάτων γενικά άνευ όμως συνήθως κλινικής σημασίας. Ως προς την ανάπτυξη λεμφωμάτων και απομυελινωτικής νόσου η πραγματική επίπτωση χρήζει επιβεβαίωσης. Παρά ταύτα συνιστάται αποφυγή χορήγησης σε ασθενείς με ιστορικό απομυελινωτικής νόσου ή οπτικής νευρίτιδος.

Παρά το ότι δεν είναι αποδεδειγμένο ότι οι ανταγωνιστές του TNFα παράγοντα αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας προσφάτου ενάρξεως, συνιστάται προσοχή στη χορήγηση επί ηπίας καρδιακής ανεπάρκειας και η αποφυγή χορήγησης σε βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι συστάσεις σε νεαρές γυναίκες, είναι το να μην συλλαμβάνουν ενώ λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNFα παράγοντος και να τους αποφεύγουν κατά την κύηση και την γαλουχία.

Από κλινικής πλευράς οι ανταγωνιστές του TNFα παράγοντα βελτιώνουν τις κλινικές παραμέτρους, την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά αναστέλλουν και τη διαβρωτική νόσο.

Η επιλογή του παράγοντα εκλογής εξαρτάται από τον ασθενή, την αποδεδειγμένη δραστηριότητα, την επίπτωση και βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και την εμπειρία του θεράποντος ιατρού. Η ασφάλεια των εμβολιασμών σε ασθενείς υπό αγωγή είναι αμφισβητούμενη. Όλοι οι ασθενείς προ της ενάρξεως της αγωγής πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινολογικό έλεγχο θώρακος και δοκιμασία Mantoux. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνται η οπτική νευρίτις, η έξαρση προυπάρχουσας λανθάνουσας απομυελινωτικής νόσου, η απλαστική αναιμία, η διάμεση πνευμονική ίνωση, η ηπατοτοξικότητας και σύνδρομα ομοιάζοντα με ερυθματώδη λύκο.

Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (Anakita) έχει ήπια δράση στα συμπτώματα και σημεία της νόσου. Δύναται να συνδιασθεί με άλλα τροποποιητικά φάρμακα όπως αμεθοπτερίνη, υδροξυχλωορκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη όχι όμως με ανταγωνιστές του TNFα παράγοντος. Ο συνδιασμός αυτών των δύο βιολογικών θεραπειών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο λοιμώξεων.

Προσφάτως νέες βιολογικές θεραπείες με ανταγωνιστές της ιντερευκίνης-1, ιντερλευκίνης-10, με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD-20 (Riduximab), με Abatacept (CTLA-4 Fusion Protein) αλλά και με άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως τακρολίμους, στατίνες, θαλιδομίδη, κολλαγόνο από του στόματος και άλλα αρχίζουν να εφαρμόζονται. Ο χρόνος θα τους δώσει τη θέση που τους ανήκει στην φαρμακευτική φαρέτρα.

### **Βιβλιογραφία:**

1. UP-TO-DATE 14-1-2000
2. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th Edition, 2005.
3. New Eng J Med, 8-2005.
4. Προσωπική Εμπειρία.